

Combinaisons de chimiothérapie ou de radiothérapie et d'inhibiteurs de *checkpoints*

François Ghiringhelli^{1,2,3,*}

¹ Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon, France

² Centre Georges-François Leclerc, Département d'Oncologie Médicale, 1 rue Pr Marion, BP77980, 21079 Dijon, France

³ INSERM LNC U1231, Dijon, France

Reçu le 14 janvier 2019

Résumé– Les progrès récents de l'immunothérapie en oncologie dus au développement des anticorps anti-PD1/PDL1 révolutionnent la prise en charge des patients. Malgré tout, l'efficacité de ces traitements en monothérapie est limitée à une sous-population représentant environ 25 à 30 % des patients dans la plupart des indications. Le développement de nouvelles stratégies se base sur les combinaisons entre les traitements standards (chimiothérapie cytotoxique et radiothérapie) et l'immunothérapie afin de trouver des combinaisons synergiques.

Mots clés : immunothérapie, inhibiteurs de *checkpoints*, chimio-immunothérapie, biomarqueurs, réponse immunitaire tumorale

Abstract – Combinations of chemotherapy or radiotherapy with checkpoint inhibitors. Recent advances in cancer immunotherapy with the development of anti-PD1/PD-L1 antibodies are revolutionizing cancer care. Nevertheless, the efficacy of these treatments in monotherapy is limited to a subpopulation representing about 25–30% of patients in most indications. The development of new strategies is based on combinations between standard treatments (cytotoxic chemotherapy and radiotherapy) and immunotherapy in order to find synergistic combinations.

Keywords: immunotherapy, checkpoint inhibitors, chemoimmunotherapy, biomarkers, antitumor immune response

L'utilisation des inhibiteurs de point de contrôle de l'immunité (inhibiteurs de *checkpoint*) révolutionne actuellement le traitement du cancer. La première cible découverte fut celle des anticorps anti-CTLA-4 qui n'ont qu'une efficacité limitée sur le mélanome en monothérapie. Depuis, sont apparus les anticorps ciblant PD1/PD-L1, qui ont des indications validées pour le mélanome, le cancer bronchique non à petites cellules, le cancer de l'estomac, le cancer du rein à cellules claires, le cancer de la vessie. Des études de preuves de concept ont aussi validé leur indication dans les tumeurs avec instabilité des microsatellites et les tumeurs à cellules de Merkel. Actuellement, plusieurs milliers d'essais cliniques d'immunothérapie sont en cours dans le monde.

Malgré tout, l'efficacité reste limitée et, à part pour quelques maladies, elle oscille entre 20 et 30 % des patients dans des populations non sélectionnées. Une première

approche pour contourner cette difficulté est de chercher des biomarqueurs prédictifs d'efficacité pour mieux sélectionner les malades. Une deuxième approche vise à associer les anticorps ciblant PD1/PD-L1 avec des traitements standards ou d'autres immunothérapies afin d'augmenter le taux de patients répondeurs.

La mort immunogène

Actuellement, une multitude de publications prouve que le système immunitaire est impliqué dans l'efficacité de plusieurs chimiothérapies conventionnelles (Galluzzi *et al.*, 2015). Le concept a été démontré par une expérience animale simple consistant à tester les effets de la chimiothérapie ou de la radiothérapie sur des cancers transplantables d'origine murine chez des souris immunocompétentes ou immunodéficientes. Dans ce modèle, certaines chimiothérapies, telles que les anthracyclines, l'oxaliplatine, ou la radiothérapie, apparaissent plus

*Auteur correspondant : fgiringhelli@cgff.fr

efficaces sur les tumeurs chez les animaux immunocompétents (Ghiringhelli *et al.*, 2009). Ces traitements provoquent un afflux important de cellules myéloïdes et lymphoïdes dans la tumeur. L'activité immunostimulante des chimiothérapies a été liée à leur capacité à induire une mort cellulaire particulière impliquant l'autophagie et le stress du réticulum endoplasmique. Ces mécanismes déclenchent la libération d'ATP, qui active et recrute les cellules dendritiques (Apetoh *et al.*, 2007; Galluzzi *et al.*, 2015). Le stress du réticulum endoplasmique favorise la reconnaissance des cellules tumorales par l'exposition de la calréticuline à la surface des cellules (Obeid *et al.*, 2007). Enfin, la libération d'ADN ou de protéines nucléaires provoque l'activation de récepteurs de signaux de danger et la production de cytokines chémoattractantes comme CXCL10 qui induit un recrutement des cellules T dans la tumeur (Sistigu *et al.*, 2014). Ces données suggèrent que certaines chimiothérapies, telles que les anthracyclines et l'oxaliplatine, peuvent déclencher une réponse immunitaire contre le cancer et ainsi pourraient être synergiques avec les inhibiteurs de *checkpoints*.

Autres effets immunomodulateurs des chimiothérapies

Il existe d'autres effets des chimiothérapies n'impliquant pas la mort immunogène. Ainsi, le cyclophosphamide utilisé à petites doses conduit à une mort sélective des cellules T régulatrices qui ont un rôle immunosuppresseur dans de nombreux cancers (Ghiringhelli *et al.*, 2007), ce qui détermine une réactivation des lymphocytes T et des cellules NK. La gemcitabine ainsi que le 5-fluorouracil provoquent une déplétion en cellules myéloïdes immunosuppressives (MDSC) et favorisent la réponse immunitaire T dépendante (Vincent *et al.*, 2010). Les agents alkylants et le cisplatine ont la capacité d'activer les voies de la réparation de l'ADN et notamment l'ATM (*Ataxia Telangiectasia Mutated*), qui induit une *up*-régulation des récepteurs activateurs des NK à la surface des cellules tumorales et par conséquent leur lyse par les NK (Fine *et al.*, 2010).

Développement des combinaisons de chimio-immunothérapie

Ces données sur les effets immuno-modulateurs de la chimiothérapie et de la radiothérapie montrent qu'il existe donc des raisons pour associer des chimiothérapies dites immunogènes ou des chimiothérapies immuno-modulatrices, qui permettent d'éliminer les cellules immunosuppressives pour induire ou amplifier une réponse immunitaire anti-tumorale, avec des inhibiteurs de *checkpoints*. Ces stratégies ont pour but de transformer les tumeurs dites froides – c'est-à-dire des tumeurs faiblement infiltrées par des lymphocytes et donc ayant peu de chance d'être sensibles à un inhibiteur de *checkpoint* qui, lui, exige que la tumeur soit infiltrée et

reconnue par ces cellules T pour être efficace – en tumeurs chaudes infiltrées par des lymphocytes T. Ces stratégies montrent une efficacité remarquable dans le cancer bronchique. Ainsi, des essais cliniques signalent une amélioration significative de la survie des malades qui bénéficient d'une combinaison de chimiothérapie et d'inhibiteurs de *checkpoints* ciblant PD1 ou PD-L1 en première ligne de traitement de leur cancer par rapport à la chimiothérapie utilisée seule. Ainsi, l'association de la chimiothérapie avec l'immunothérapie va devenir un traitement standard de première intention dans le cancer bronchique. Des travaux restent à effectuer car il est vraisemblable que certaines des chimiothérapies utilisées contre le cancer bronchique n'ont pas d'effet immunologique ou immunosuppresseur et sont probablement moins efficaces en association avec une immunothérapie. Ainsi, un travail d'identification des effets immunologiques dans les protocoles classiques de chimiothérapie reste à faire dans ce contexte pour optimiser la thérapie.

Les combinaisons chimiothérapies et immunothérapies ont un intérêt potentiel dans les maladies pour lesquelles les inhibiteurs de *checkpoints* ont peu ou pas d'efficacité. Dans le cancer colorectal, les inhibiteurs de *checkpoints* ne sont efficaces que chez une sous-population de malades portant des tumeurs chaudes et caractérisées par une instabilité génétique, appelée instabilité des microsatellites (Le *et al.*, 2017). Pour les autres patients (95 % des maladies métastatiques), les inhibiteurs de *checkpoints* ont une activité nulle. Par contre, dans des modèles précliniques, si la chimiothérapie standard utilisée pour ces malades comprend une association d'oxaliplatine induisant une mort immunogène et de 5-fluorouracil qui conduit à une déplétion en cellules myéloïdes suppressives, la combinaison de cette chimiothérapie et d'un inhibiteur de *checkpoint* permet d'annihiler la résistance à l'immunothérapie (Dosset *et al.*, 2018). Cette thérapie est actuellement étudiée en combinaison avec des *checkpoints* dans un essai clinique (NCT03202758).

Conclusion

L'immunothérapie avance à grands pas et révolutionne nos pratiques. Les combinaisons thérapeutiques, notamment les associations avec une radiothérapie, une chimiothérapie immunogène ou une chimiothérapie immuno-modulatrice, sont l'avenir à court terme des traitements nouveaux des cancers. Ceci nécessite un décryptage des effets immunologiques des thérapies classiques pour mieux les intégrer dans les stratégies combinatoires.

Conflits d'intérêts

François Ghiringhelli : l'auteur a reçu des honoraires pour des présentations scientifiques pour BMS, MSD, Roche, Amgen, Sanofi. Il a reçu des invitations à des congrès par Roche, et Servier. Il a une activité de consultant pour Roche et Enterome.

Références

- Apetoh, L., Ghiringhelli, F., Tesniere, A., Obeid, M., Ortiz, C., Criollo, A., Mignot, G., Maiuri, M.C., Ullrich, E., Saulnier, P., Yang, H., Amigorena, S., Ryffel, B., Barrat, F.J., Saftig, P., Levi, F., Lidereau, R., Nagues, C., Mira, J.P., Chompret, A., Joulin, V., Clavel-Chapelon, F., Bourhis, J., André, F., Delaloge, S., Tursz, T., Kroemer, G., Zitvogel, L. (2007). Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med*, 13, 1050-1059.
- Dosset, M., Vargas, T.R., Lagrange, A., Boidot, R., Végran, F., Roussey, A., Chalmin, F., Dondaine, L., Paul, C., Lauret Marie-Joseph, E., Martin, F., Ryffel, B., Borg, C., Adotévi, O., Ghiringhelli, F., Apetoh, L. (2018). PD-1/PD-L1 pathway: an adaptive immune resistance mechanism to immunogenic chemotherapy in colorectal cancer. *Oncimmunology*, 7(6), e1433981.
- Fine, J.H., Chen, P., Mesci, A., Allan, D.S., Gasser, S., Raulat, D.H., Carlyle, J.R. (2010). Chemotherapy-induced genotoxic stress promotes sensitivity to natural killer cell cytotoxicity by enabling missing-self recognition. *Cancer Res*, 70, 7102-7113.
- Galluzzi, L., Buque, A., Kepp, O., Zitvogel, L., Kroemer, G. (2015). Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents. *Cancer Cell*, 28, 690-714.
- Ghiringhelli, F., Menard, C., Puig, P.E., Ladoire, S., Roux, S., Martin, F., Solary, E., Le Cesne, A., Zitvogel, L., Chauffert, B. (2007). Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*, 56, 641-648.
- Ghiringhelli, F., Apetoh, L., Tesniere, A., Aymeric, L., Ma, Y., Ortiz, C., Vermaelen, K., Panaretakis, T., Mignot, G., Ullrich, E., Perfettini, J.L., Schlemmer, F., Tasdemir, E., Uhl, M., Génin, P., Civas, A., Ryffel, B., Kanellopoulos, J., Tschopp, J., André, F., Lidereau, R., McLaughlin, N.M., Haynes, N.M., Smyth, M.J., Kroemer, G., Zitvogel, L. (2009). Activation of the NLRP3 inflammasome in dendritic cells induces IL-1beta-dependent adaptive immunity against tumors. *Nat Med*, 15, 1170-1178.
- Le, D.T., Durham, J.N., Smith, K.N., Wang, H., Bartlett, B.R., Aulakh, L.K., Lu, S., Kemberling, H., Wilt, C., Luber, B.S., Wong, F., Azad, N.S., Rucki, A.A., Laheru, D., Donehower, R., Zaheer, A., Fisher, G.A., Crocenzi, T.S., Lee, J.J., Greten, T.F., Duffy, A.G., Ciombor, K.K., Eyring, A.D., Lam, B.H., Joe, A., Kang, S.P., Holdhoff, M., Danilova, L., Cope, L., Meyer, C., Zhou, S., Goldberg, R.M., Armstrong, D.K., Bever, K.M., Fader, A.N., Taube, J., Housseau, F., Spetzler, D., Xiao, N., Pardoll, D.M., Papadopoulos, N., Kinzler, K.W., Eshleman, J.R., Vogelstein, B., Anders, R.A., Diaz, L.A. Jr. (2017). Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, 357, 409-413.
- Obeid, M., Tesniere, A., Ghiringhelli, F., Fimia, G.M., Apetoh, L., Perfettini, J.L., Castedo, M., Mignot, G., Panaretakis, T., Casares, N., Métivier, D., Laroche, N., van Endert, P., Ciccosanti, F., Piacentini, M., Zitvogel, L., Kroemer, G. (2007). Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. *Nat Med*, 13, 54-61.
- Sistigu, A., Yamazaki, T., Vacchelli, E., Chaba, K., Enot, D.P., Adam, J., Vitale, I., Goubar, A., Baracco, E.E., Remédios, C., Fend, L., Hannani, D., Aymeric, L., Ma, Y., Niso-Santano, M., Kepp, O., Schultze, J.L., Tüting, T., Belardelli, F., Bracci, L., La Sorsa, V., Ziccheddu, G., Sestili, P., Urbani, F., Delorenzi, M., Lacroix-Triki, M., Quidville, V., Conforti, R., Spano, J.P., Pusztai, L., Poirier-Colame, V., Delaloge, S., Penault-Llorca, F., Ladoire, S., Arnould, L., Cyrta, J., Dessoliers, M.C., Eggermont, A., Bianchi, M.E., Pittet, M., Engblom, C., Pfirschke, C., Prévaille, X., Uzè, G., Schreiber, R.D., Chow, M.T., Smyth, M.J., Proietti, E., André, F., Kroemer, G., Zitvogel, L. (2014). Cancer cell-autonomous contribution of type I interferon signaling to the efficacy of chemotherapy. *Nat Med*, 20, 1301-1309.
- Vincent, J., Mignot, G., Chalmin, F., Ladoire, S., Bruchard, M., Chevriaux, A., Martin, F., Apetoh, L., Rébé, C., Ghiringhelli, F. (2010). 5-Fluorouracil selectively kills tumor-associated myeloid-derived suppressor cells resulting in enhanced T cell-dependent antitumor immunity. *Cancer Res*, 70, 3052-3061.

Citation de l'article : Ghiringhelli, F. (2018). Combinaisons de chimiothérapie ou de radiothérapie et d'inhibiteurs de checkpoints. *Biologie Aujourd'hui*, 212, 77-79