

Oncologie : Y a-t-il une place pour les combinaisons ?

Nadine Houédé

Université de Montpellier-Nîmes, Institut de cancérologie du Gard, CHU de Nîmes, France

[<nadine.houede@chu-nimes.fr>](mailto:nadine.houede@chu-nimes.fr)

Mots-clés : Immunothérapie, Anti-VEGF, Combinaison

Trois générations de médicaments se sont succédé depuis l'avènement de l'oncologie : les cytotoxiques, les thérapeutiques dites ciblées et plus récemment l'immunothérapie. Quel sera le visage de l'oncologie de demain ?

Même si les chimiothérapies conventionnelles sont loin d'être supplantées, et qu'il reste une large place aux inhibiteurs de kinases, le succès des immunothérapies est incontestable. Ces immunothérapies, dirigées aujourd'hui contre le CTLA-4, PD-1 ou PD-L1, ont montré des effets parfois spectaculaires dans certaines tumeurs solides ou hématologiques, avec des réponses durables, y compris dans des tumeurs réputées immunologiquement réfractaires. Il existe néanmoins, au sein du microenvironnement tumoral, un certain nombre de facteurs limitant l'effet de ces traitements, qui ne permettent pas à tous les patients d'en bénéficier.

Y a-t-il une place pour des combinaisons ? De quel rationnel biologique disposons-nous ?

Parmi les multiples kinases cellulaires, le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) est reconnu pour jouer un rôle majeur dans la croissance tumorale en promouvant la formation de néo-vaisseaux ; son inhibition par différentes molécules anti-VEGF a depuis longtemps prouvé son efficacité dans divers types de cancers. En plus de son rôle clé dans l'angiogenèse, de multiples études ont confirmé que le VEGF était également impliqué dans la régulation de l'immunité anti-tumorale par plusieurs mécanismes : la stimulation de la prolifération et l'activation de cellules inhibitrices de la réaction immunitaire telles que les cellules T régulatrices (Tregs) et les cellules myéloïdes suppressives (MDSCs) ; l'inhibition de la maturation des cellules dendritiques ; la diminution de la réponse des cellules T

effectrices ; ou encore l'altération du développement des lymphocytes ou de leur circulation [1]. En conséquence, le ciblage du VEGF représente une stratégie pertinente pour potentialiser l'action des immunothérapies. Un certain nombre d'études précliniques ont confirmé ce type d'approche [2]. Ces résultats se sont très rapidement traduits par la mise en place d'essais cliniques évaluant une immunothérapie combinée à une molécule anti-VEGF. Les résultats préliminaires des premiers essais, réalisés principalement dans le mélanome, le cancer du rein, le cancer du poumon non à petites cellules ou les gliomes, confirment la synergie de telles combinaisons et ouvrent de nombreuses perspectives en termes d'amélioration de la survie globale chez des patients pour lesquels aucune perspective n'était envisageable il y a de cela quelques années. Il faut donc logiquement s'attendre dans les années à venir à une multiplication du nombre d'essais associant une immunothérapie avec un blocage de l'activité du VEGF et probablement réfléchir au choix des doses et des séquences les plus pertinentes et à l'association de ces combinaisons avec les chimiothérapies conventionnelles.

Liens d'intérêts : L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

[1](#) Ohm JE, Carbone DP. VEGF as a mediator of tumor-associated immunodeficiency. *Immunol Res* 2001 ; 23 : 263-72.

[2](#) Ott PA, Hodi FS, Buchbinder EI. Inhibition of immune checkpoints and vascular endothelial growth factor as combination therapy for metastatic melanoma: an overview of rationale, preclinical evidence, and initial clinical data. *Front Oncol* 2015 ; 5 : 202.