

Paris, le 3 décembre 2012

Information presse

Améliorer l'efficacité de la chimiothérapie en agissant sur le système immunitaire

Un article publié cette semaine dans la revue *Nature Medicine* par une équipe de l'Inserm dirigée par François Ghiringhelli (Unité Inserm 866 « Lipides, nutrition et cancer ») à Dijon souligne que deux médicaments de chimiothérapie couramment utilisés pour le traitement des cancers digestifs et mammaires peuvent favoriser le développement des tumeurs chez la souris en modulant la réponse immunitaire antitumorale. Ces résultats dévoilent comment le système immunitaire peut ainsi limiter l'efficacité de certaines chimiothérapies anticancéreuses. Pour les chercheurs il s'agit maintenant de bloquer les molécules responsables de l'activation délétère du système immunitaire pour augmenter l'efficacité des chimiothérapies. Un essai clinique testant cette hypothèse devrait démarrer très prochainement.

La chimiothérapie est l'un des traitements les plus utilisés pour éliminer les cellules cancéreuses. Ces médicaments tuent, en fait, toutes les cellules qui se trouvent en cours de multiplication ou bloquent leur prolifération (c'est le cas par exemple des cellules responsables de la pousse des cheveux ce qui explique leur perte chez les patients traités). Outre leurs effets toxiques directs, les agents chimio thérapeutiques semblent aussi agir sur le système immunitaire et permettraient à l'organisme de déclencher dans un second temps une réponse immunitaire anti tumorale directe.

Toutefois, ce dernier effet reste actuellement très débattu, car certaines études suggèrent à l'inverse que la chimiothérapie supprime toutes les défenses immunitaires.

Alors ?

L'équipe Inserm du Professeur François Ghiringhelli (Unité Inserm 866 « Lipides nutrition et cancer ») travaillant au centre de lutte Contre le Cancer Georges François Leclerc à Dijon a constaté que deux agents chimiothérapeutiques le 5-fluorouracile et la gemcitabine utilisés dans le traitement des cancers du côlon du sein et du pancréas activent un complexe protéique, appelé « inflammasome NLRP3 » au sein de certaines cellules du système immunitaire.

Dans le détail, cette activation conduit à la libération par ces cellules de la cytokine proinflammatoire, l'interleukine IL-1 β . Cette cytokine « pervertit » la réponse immunitaire liée aux lymphocytes T et induit la production d'une autre cytokine (la cytokine IL-17) qui a des propriétés protumorales en favorisant l'angiogénèse tumorale, c'est-à-dire l'irrigation vasculaire des tumeurs.

« Nos résultats ont permis d'identifier que l'activation de l'inflammasome limite l'efficacité anti-tumorale de la chimiothérapie. Tout l'enjeu était ensuite de voir si nous pouvions empêcher l'activation de l'inflammasome » explique François Ghiringhelli. Les chercheurs ont alors testé deux stratégies différentes :

La première d'entre-elles a consisté à tester ces deux médicaments chez des souris déficientes pour l'inflammasome NLRP3 ou pour la cytokine IL-17. Dans ce cas-là, les chercheurs ont montré que l'activité antitumorale était non seulement bien présente mais augmentée reflétant que ces deux éléments (NLRP3 et IL-17) étaient des freins à l'action de la chimiothérapie.

La seconde stratégie a consisté à traiter des souris par un inhibiteur de l'IL-1beta. Là encore, cela a permis d'augmenter l'efficacité de la chimiothérapie.

Ces résultats suggèrent que cibler la voie de l'inflammasome et de l'IL-1beta en conjonction avec l'utilisation de ces deux agents de chimiothérapie peut améliorer leur efficacité. Les cellules tumorales sont éliminées et les réponses immunitaires délétères supprimés en parallèle.

Un essai thérapeutique associant 5-fluorouracil et inhibiteur d'IL-1 beta est actuellement en préparation et devrait voir le jour prochainement au centre lutte Contre le Cancer Georges François Leclerc à Dijon.

Sources

Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumor growth

Mélanie Bruchard^{1,2,8}, Grégoire Mignot^{1,2,8}, Valentin Derangère^{1,2}, Fanny Chalmin^{1,2}, Angélique Chevrier¹⁻³, Frédérique Végran^{1,2}, Wilfrid Boireau⁴, Benoit Simon⁴, Bernhard Ryffel⁵, Jean Louis Connat⁶, Jean Kanellopoulos⁷, François Martin^{1,2}, Cédric Rébé¹⁻³, Lionel Apetoh^{1-3,8} & François Ghiringhelli^{1-3,8}

1-Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U866, Dijon, France.

2-Faculté de Médecine et pharmacie, Université de Bourgogne, Dijon, France.

3-Centre Georges François Leclerc, Dijon, France.

4-Franche-Comté Electronique, Mécanique, Thermique et Optique-Sciences et Technologies (FEMTO-ST) Institute, Université de Franche Comté, Besançon, France.

5-Laboratory of Molecular Immunology and Embryology, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) Unités Mixtes de Recherche (UMR) 6218, Orléans, France.

6-INSERM U866, Laboratoire de Physiopathologie et Pharmacologie Cardiovasculaires Expérimentales, Institut Fédérative de Recherche (IFR) Santé-Sciences et Techniques de l'Information et de la Communication (STIC), Faculté de Médecine, Université de Bourgogne, Dijon, France.

7-UMR 8619, Université Paris Sud-Paris 11, Orsay Cedex, France.

8These authors contributed equally to this work.

Nature medicine décembre 2012, <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2999> (accessible après la levée de l'embargo)

Contact chercheur

François Ghiringhelli

Unité Inserm 866 « Lipides, nutrition et cancer »

Centre Georges François Leclerc

Tel. 03.80.39.33.53

fgiringhelli@dijon.fnclcc.fr

fgiringhelli@cgfl.fr

Contact presse

Priscille Rivière

presse@inserm.fr