

## Stratégie thérapeutique séquentielle : promesses et difficultés

Serge Évrard<sup>1,2,3</sup>, Simon Pernot<sup>1,3</sup>, Majid Khatib<sup>2,3</sup>

Disponible sur internet le :

1. Institut Bergonié, 229, cours de l'Argonne, 33000 Bordeaux, France
2. Université de Bordeaux, campus de Talence, allée Geoffroy-Saint-Hilaire, Bâtiment B2, Rez-de-Chaussée, 33615 Pessac cedex, France
3. Inserm U1029, Laboratoire de l'angiogenèse et du microenvironnement des cancers (LAMC-ACML), Université de Bordeaux, campus de Talence, allée Geoffroy-Saint-Hilaire, Bâtiment B2, Rez-de-Chaussée, 33615 Pessac cedex, France

### Correspondance :

Serge Évrard, Institut Bergonié, 229, cours de l'Argonne, 33000 Bordeaux, France.  
[s.evrard@bordeaux.unicancer.fr](mailto:s.evrard@bordeaux.unicancer.fr)

### Sequential therapeutic strategy: Promises and difficulties

**L**ongtemps, la modernité en cancérologie aura rimé avec le concept de traitement ciblé. Quoi de plus efficace et de moins toxique que la balle du *sniper* venant frapper à cœur la machinerie cellulaire des seules cellules dévoyées dans le processus néoplasique ? Quoi de plus inspirée pour la science qu'une interaction moléculaire entre une drogue et une anomalie dévoilée par les puissants outils du diagnostic génomique ? Si, qui plus est, la drogue peut être administrée, par voie orale, alors le traitement idéal du cancer coche toutes les cases de la doxa médicoéconomique. Malheureusement, les bénéfices cliniques réels d'une telle stratégie ciblée sont très limités [1,2]. À trop considérer la cellule cancéreuse comme le seul cœur de cible de l'oncologie, on a petit à petit négligé la tumeur en tant qu'entité autonome qui dispose d'une physiopathologie propre et dont l'immense complexité se dévoile [3], remettant au premier plan l'interaction tumeur-hôte dont on avait oublié à quel point elle peut être puissante ou délétère selon qu'elle est répressive ou permissive.

Il existe à ce jour un décalage entre les connaissances scientifiques sur le micro-environnement tumoral et les propositions d'interventions cliniques et plus encore sur les nécessaires adaptations de la recherche clinique pour implémenter cette nouvelle approche au bénéfice du patient. En effet, le micro-environnement tumoral offre de multiples cibles potentielles ouvrant à la conception de stratégie séquentielle et non plus « à un coup » seulement.

Qu'est-ce qu'une séquence thérapeutique ? À l'opposé d'une thérapie ciblée qui n'envisage qu'une cible unique et cellulaire, une séquence thérapeutique est une stratégie qui vise un tissu tumoral complexe et qui entend multiplier les points d'attaque dans le cadre d'une temporalité optimisée.

Qu'est-ce qu'une tumeur ? Une colonie cellulaire d'abord monoclonale puis polyclonale altérée génétiquement et échappant de ce fait à l'obligation de différenciation et d'apoptose programmée. Il se crée ainsi une sorte d'intelligence artificielle basée sur le principe évolutif de Darwin dont le but est de croître, de coloniser l'hôte tout en échappant à ses défenses. Cette intelligence biologique si elle est génomique au départ n'en déploie pas moins rapidement une construction d'abord micro- puis macroscopique, ainsi qu'une logistique micro-environnementale spécifique dont les principales caractéristiques sont bien connues : hyperconsommation en glucose, addiction au fer, dysangiogénèse créant une hypoxie acide engendrant à son tour un glissement vers un métabolisme anaérobie favorable à une reprogrammation pro-tumorale des macrophages [4], des propriétés mécaniques nouvelles d'hyperpression, de rigidité et de fibrose qui font obstacle à la colonisation par les cellules immunocompétentes, stratégie active d'échappement aux lymphocytes par activation des récepteurs PD et PD-L1, etc. Toutes ces caractéristiques de la physiopathologie tumorale – et non uniquement de la cellule cancéreuse – méritent d'être prises en compte pour inspirer une stratégie thérapeutique inclusive. Et l'allégorie militaire de la poliorcétique [5] prend ici tout son sens. Il est facile de comprendre que la tumeur telle une ville assiégée se camoufle, éteint ses lumières phénotypiques, se barricade vis-à-vis de son hôte et met en place un système de ravitaillement et de fonctionnement que l'hôte ne peut contrecarrer. Dès lors, il paraît possible de théoriser les différents niveaux d'attaque. Première séquence : établir un blocus énergétique (exemple de la piste du blocage de la bêta-oxydation des acides gras). Deuxième séquence : tenter de rompre la barrière physique du micro-environnement, par exemple, de manière enzymatique (hyaluronidase [6], anti-convertisseur [7]), en détruisant (bevacizumab) ou en normalisant les vaisseaux [8] (losartan), en bloquant la plasticité cellulaire [9], en vectorisant les médicaments en les couplant à des nanoparticules d'albumine pour favoriser l'endocytose. Troisième séquence : en relançant l'efficacité des défenses immunitaires (PD1, PD-L1) [7]. Quatrième séquence : en ciblant les cellules tumorales proprement dites par une thérapie moléculaire ou un cytotoxique, niveau d'action historiquement le plus développé. Toutes ces séquences sont constitutives du concept générique de reprogrammation micro-environnementale qui s'appuie très largement sur le domaine vaste et encore mal exploré de l'épigénétique. Toute l'efficacité de cette approche onco-orchestrique va être de jouer sur les différentes séquences en sachant que tous ne seront pas forcément mobilisables pour un type tumoral donné et sur la temporalité d'emploi de ces différentes séquences qui génère un nombre d'essais cliniques potentiellement très grand. S'attaquer à circonvenir un processus tumoral et non plus uniquement cellulaire monoclonal induit

un niveau de complexité clinique auquel nous n'avons encore jamais été confrontés.

Quels sont les freins au déploiement de stratégies séquentielles ? Le premier frein est scientifique. Il faut oser sauter le pas. Le processus est en train de s'amorcer avec l'immunothérapie souvent jugée trop peu efficace seule et pour laquelle on a pu identifier un effet additif ou synergique avec d'autres traitements comme la chimiothérapie ou la radiothérapie. Aller jusqu'à faire suivre trois médicaments de trois classes thérapeutiques différentes reste toutefois un challenge difficile à relever. Même si de vrais projets existent.

Le deuxième frein est toxicologique. Gérer les toxicités est le cœur de métier de l'oncologue. Multiplier les drogues revient à multiplier leurs toxicités, par effets additifs, mais aussi parfois synergiques. L'histoire des thérapies ciblées a montré que l'addition de deux thérapies ciblées pouvait augmenter considérablement la toxicité sans forcément augmenter l'efficacité (on se souvient de l'association bevacizumab et cetuximab). Dans la stratégie séquentielle, qu'advient-il des toxicités induites par une administration séquentielle d'un médicament anti-enzyme puis d'une immunothérapie puis d'un cytotoxique ? Le troisième frein est méthodologique. Il est déjà difficile de prouver l'efficacité d'un nouveau traitement. Juger l'efficacité de l'administration de deux, voire de trois traitements séquentiellement administrés ne sera probablement pas une mince affaire. Tester une stratégie dans laquelle le nombre de paramètres augmente est compliqué. Non seulement, on peut faire varier les molécules, mais aussi les associations entre molécules, les positions dans le mode d'administration, l'équilibre des doses entre molécules associées selon leur positionnement, etc. Le nombre de patients nécessaires pour tester ces différentes hypothèses et identifier le traitement séquentiel idéal risque d'être important et donc problématique.

Le quatrième et dernier frein est financier. Qui va pouvoir financer une stratégie qui risque d'ajouter à une molécule commerciale, des molécules repositionnées ou tombées dans le domaine public [10] ? Pas sûr que l'industrie pharmaceutique y trouve son compte.

Malgré tous ces freins, la stratégie séquentielle est la seule qui réponde efficacement à la stratégie de résistance puis d'échappement au traitement. D'ores et déjà, les premières applications sont à l'évaluation comme la séquence antiangiogéniques suivies d'inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ou encore la séquence ciblant d'abord les mécanismes de recombinaison homologue (anti-PARP) suivies d'une immunothérapie.

Les stratégies séquentielles sont le grand chantier oncologique de demain.

**Déclaration de liens d'intérêts :** SP: Honoraria for speaker or advisory roles for Amgen, Roche, Merck KGaA, Servier, Sanofi, Pierre Fabre, Astra-Zeneca. SE et MK déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Fojo T. Precision oncology: a strategy we were not ready to deploy. *Semin Oncol* 2016;43(1):9–12.
- [2] Haslam A, Prasad V. Estimation of the percentage of us patients with cancer who are eligible for and respond to checkpoint inhibitor immunotherapy drugs. *JAMA Netw Open* 2019;2(5):e192535.
- [3] Baghban R, Roshangar L, Jahanban-Esfahlan R, Seidi K, Ebrahimi-Kalan A, Jaymand M, et al. Tumor microenvironment complexity and therapeutic implications at a glance. *Cell Commun Signal* 2020;18(1):59.
- [4] Munn LL, Jain RK. Vascular regulation of antitumor immunity. *Science* 2019;365(6453):544–5.
- [5] Évrard S. Fewer targets and more processes or a poliorcetic digress from the use of the medical oncologist. *Bull Cancer* 2016;103(7–8):607–9.
- [6] Van CE, Tempero MA, Sigal D, Oh DY, Fazio N, Macarulla T, et al. Randomized phase III trial of pegvorhyaluronidase alfa with nab-paclitaxel plus gemcitabine for patients with hyaluronan-high metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38(27):3185–94.
- [7] Tomé M, Pappalardo A, Soulet F, LÁpez JJ, Olaizola J, Leger Y, et al. Inactivation of proprotein convertases in T cells inhibits PD-1 expression and creates a favorable immune microenvironment in colorectal cancer. *Cancer Res* 2019;79(19):5008–21.
- [8] Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, Duda DG, Jain RK. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(5):325–40.
- [9] Viswanathan VS, Ryan MJ, Dhruv HD, Gill S, Eichhoff OM, Seashore-Ludlow B, et al. Dependency of a therapy-resistant state of cancer cells on a lipid peroxidase pathway. *Nature* 2017;547(7664):453–7.
- [10] Jin MZ, Jin WL. The updated landscape of tumor microenvironment and drug repurposing. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5(1):166.