



**HAL**  
open science

# Nanomédicaments et immunothérapie , le combo gagnant en oncologie

Élise Timon-David

► **To cite this version:**

Élise Timon-David. Nanomédicaments et immunothérapie , le combo gagnant en oncologie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03356813

**HAL Id: dumas-03356813**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03356813>**

Submitted on 28 Sep 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE  
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 23/06/2021.....

PAR

Mme Elise TIMON-DAVID.....

Né(e) le 12/05/1996.....à Marseille.....

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

**NANOMEDICAMENTS ET IMMUNOTHERAPIE, LE COMBO  
GAGNANT EN ONCOLOGIE**

**JURY :**

Président : Pr Joseph CICCOLINI

Membres : Dr Anne RODALLEC, Dr Julia TORTEL DELAHOUSSE

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05

Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

## ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

## DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

## PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

## A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

## ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

**ATER.**

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO,  
Pharmacien-Praticien hospitalier Mme

Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-  
Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET,  
Pharmacien titulaire

Mme Florence  
LEANDRO, Pharmacien  
adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE,  
Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG,  
Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020



# Remerciements

Je remercie chaleureusement ma directrice de thèse, le Dr Anne Rodallec pour sa gentillesse, son écoute et sa réactivité sans égal ! Merci de m'avoir accompagné au cours de ce travail, j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler avec toi.

Je remercie également les membres du jury, le Pr Joseph Ciccolini et le Dr Julia Tortel Delahousse pour leur temps et leur écoute lors de cette soutenance de thèse.

Un immense merci à mon père qui m'as énormément soutenue surtout dans mes premières années d'études, merci pour tout le temps que tu as pris pour moi et ta patience pendant ma PACES et mes périodes d'examens.

Un merci tout particulier à Adrien sans qui ces 6 années de pharma n'auraient pas été les mêmes, merci pour la P1 et les mercredis d'écurie pas fun, merci de m'avoir suivi jusqu'à Nantes pour ma dernière année d'étude et merci de me supporter au quotidien, moi et mes humeurs ;)

Merci à mes frères et sœur, Benja, Jean et Emie. Merci pour ce que vous êtes, pour votre soutien, votre bonne humeur et la force que vous me donnez, je vous love.

Un grand merci également à mes grands-parents pour leur soutien sans faille.

Je remercie également tous mes amis ! Perrine, Candice et Juliette, la P1 avec vous c'est de l'eau. Jeanne et Marjo, merci pour toutes ces sessions révisions à Forcalquier et toutes ces années pharma bien trop chouettes avec vous. Et merci à tous les copains d'abord pour leur bonne humeur et leur présence dans ma vie au quotidien, merci pour votre soutien.

***« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »***

# Table des matières

Abréviations .....	10
Liste des Figures.....	12
Liste des Tableaux.....	14
I. Introduction .....	15
II. Les nanomédicaments en oncologie.....	17
1. Définition et intérêt des nanomédicaments .....	17
1.1. Définition .....	17
1.2. Les différents types de nanoparticules .....	18
1.3. Intérêt de ces nanoparticules .....	19
2. Applications cliniques actuelles .....	20
2.1. Myocet® et Caelyxs®.....	21
2.2. Abraxane®.....	22
2.3. Vyxeos® .....	23
2.4. Onyvide®.....	23
III. L'immunothérapie en oncologie .....	26
1. Définition et intérêt de l'immunothérapie.....	26
2. Immunothérapie passive.....	27
2.1. Les anticorps et ADC.....	27
2.2. Le transfert adoptif de cellules.....	30
3. Immunothérapie active .....	31
3.1. Les modulateurs de points de contrôle immunologique .....	31
3.2. Les vaccins thérapeutiques.....	32
4. Applications cliniques actuelles .....	34
4.1. Immunothérapie passive .....	34
4.2. Immunothérapie active.....	39

IV. Nanomédicaments et immunothérapie : le combo gagnant en oncologie .....	47
1. Ce que les nanomédicaments apportent à l'immunothérapie .....	49
1.1. Cibler les cellules cancéreuses .....	50
1.2. Cibler le microenvironnement tumoral .....	52
1.3. Cibler le système immunitaire périphérique .....	54
2. Ce que l'immunothérapie apporte aux nanomédicaments .....	57
2.1. Optimisation du ciblage passif .....	57
2.2. Ciblage actif .....	59
3. Applications et essais cliniques actuels .....	62
V. Discussion et perspectives .....	66
Bibliographie .....	69
Serment de Galien .....	79

# Abréviations

ADC : Antibody-Drug Conjugate ou Conjugué Anticorps-Médicament

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARNsi : small interfering RNA

ATP : Adénosine Triphosphate

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CAR-T cell : Chimeric antigen receptor T cell

CPA : Cellules Présentatrice d'Antigène

CRT : Calréticuline

CTLA4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4

DAMP : Damage Associated Molecular Pattern

DM1 : Agent anti-microtubulaire dérivé de la maytansine

EGFR : Récepteur du Facteur de Croissance Epidermique

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

HER2 : Récepteur 2 du Facteur de Croissance Epidermique Humain

HMGB-1 : High Mobility Group Box 1

HSP : Heat Shock Protein

ICD : Mort Cellulaire Immunogène

LMA : Leucémie Myéloïde Aiguë

MBC : Cancer du Sein Métastatique

NSCLC : Cancer du Poumon à Non Petites Cellules

PA : Principe Actif

PC : Cancer du Pancréas

PSMA : Antigène Membranaire Spécifique de la Prostate

TAM : Macrophages Associés à la Tumeur

TfR : Récepteur de la Transferrine

TLS : Structures Lymphoïdes Tertiaires

TME : Microenvironnement Tumoral

TNBC : Cancer du Sein Triple Négatif

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

# Liste des Figures

<b>Figure 1 :</b> Chronologie des développements majeurs en nanomédecine anticancéreuse. (8).	18
<b>Figure 2:</b> Représentation schématique de différentes formes de nanomédicaments.....	19
<b>Figure 3:</b> Structure d'un conjugué anticorps-médicament (38).....	28
<b>Figure 4:</b> Représentation schématique de l'internalisation des ADC après liaison avec l'antigène cible et libération intracellulaire de l'agent cytotoxique.....	29
<b>Figure 5:</b> Chronologie des développements majeurs en immunothérapie anticancéreuse.....	31
<b>Figure 6:</b> Les points de contrôles immunologiques (44).....	32
<b>Figure 7:</b> Principales stratégies des vaccins thérapeutiques en oncologie. ....	34
<b>Figure 8:</b> Schéma représentant les principaux mécanismes des modulateurs de points de contrôle immunologique. On peut voir le mécanisme de levée d'inhibition des anti CTLA4 (A) et celui des anti PD-1 et des anti PD-L1. ....	40
<b>Figure 9:</b> Illustration schématique du cycle cancer-immunité (76).....	47
<b>Figure 10:</b> Nombre de publications sur la nano-immunothérapies ces 15 dernières années. Les recherches ont été effectuées en janvier 2021 sur Pubmed en utilisant les mots clés [(nanoparticle) ET (immunotherapy)]. ....	48
<b>Figure 11:</b> Combiner nanomédecine et immunothérapie, les principaux axes explorés dans le but d'améliorer l'impact de l'immunothérapie : cibler les cellules cancéreuses, cibler le microenvironnement immunitaire tumoral et cibler le système immunitaire périphérique. ....	49
<b>Figure 12:</b> Nano-immunothérapie basée sur le ciblage des cellules cancéreuses. Les nanomédicaments permettent l'induction de L'ICD par l'intermédiaire de plusieurs facteurs immunogènes et stimulent l'immunité anticancéreuse. ....	50
<b>Figure 13:</b> Nano-immunothérapie basée sur le ciblage du TME. Les nanomédicaments sont utilisés pour potentialiser les cellules effectrices et inhiber les cellules immunosuppressives dans le but d'améliorer l'action des immunothérapies.....	53
<b>Figure 14:</b> Nano-immunothérapie ciblant le système immunitaire périphérique.....	55
<b>Figure 15:</b> Mécanisme de l'effet EPR.....	58

**Figure 16:** Illustration schématique des différents modes de ciblage actif. .... 60

## Liste des Tableaux

<b>Tableau I</b> : Médicaments à base de nanoparticules anticancéreuses cliniquement approuvés à ce jour.....	p.21
<b>Tableau II</b> : Anticorps thérapeutiques approuvés pour une utilisation en oncologie.....	p.35
<b>Tableau III</b> : Liste des ADC approuvés par la FDA pour une utilisation clinique en oncologie.....	p.35
<b>Tableau IV</b> : Indications des thérapies CAR T cell ayant reçu une approbation.....	p.37
<b>Tableau V</b> : Liste des essais cliniques ouverts sur les cellules CAR T allogéniques génétiquement modifiées.....	p.38
<b>Tableau VI</b> : Indications des modulateurs de points de contrôle anti PD-1.....	p.42
<b>Tableau VII</b> : Indications des modulateurs de points de contrôle anti PD-L1.....	p.43
<b>Tableau VIII</b> : Liste des Essais cliniques évaluant l'efficacité des vaccins à base de néoantigène chez les patients cancéreux.....	p.44
<b>Tableau IX</b> : Etudes en cours de l'association du nab-paclitaxel et des inhibiteurs de points de contrôle.....	p.62
<b>Tableau X</b> : Traduction clinique des nano-immunothérapies anticancéreuses en cours de développement.....	p.63
<b>Tableau XI</b> : Nanomédicaments ciblés par ligand en cours d'évaluation clinique.....	p.64



## I. Introduction

Le cancer est la deuxième cause mondiale de décès avec 8,97 millions de décès par an, après les cardiopathies ischémiques, mais deviendra probablement la première en 2060 avec approximativement 18,63 millions de décès (1). Aux États-Unis ce sont chaque année plus de 1,6 millions de personnes qui reçoivent un diagnostic de cancer et près de 600 000 en meurent (2). Ainsi le cancer affecte de manière significative les populations du monde entier. Les thérapies traditionnelles pour le cancer ont été basées sur le type et le stade de la tumeur du patient avec des variations de prise en charge chirurgicale, de radiothérapie et/ou de chimiothérapie. Cependant, malgré les progrès de la médecine, de nombreux patients progressent et succombent au cancer (2).

Parmi les domaines relativement nouveaux de la thérapie anticancéreuse nous retrouvons notamment l'immunothérapie et la nanomédecine qui visent à surmonter les barrières biologiques et également à exploiter la capacité du système immunitaire à reconnaître, cibler et détruire les cellules cancéreuses (2,3). Paul Ehrlich est un des pères fondateurs de ces deux domaines. En effet il est le premier à évoquer l'idée selon laquelle les cellules du système immunitaire peuvent identifier et éliminer les cellules anormales (4). Et il est également à l'origine du concept de « magic bullet », consistant à viser et tuer un microorganisme tout en ayant un impact et une toxicité minimale sur l'hôte, correspondant au mécanisme des nanomédicaments d'aujourd'hui (5,6).

Outre leurs nombreux avantages, l'immunothérapie comme la nanomédecine comportent certaines limites. L'efficacité de l'immunothérapie repose sur sa capacité à produire des réponses cellulaires T durables. Elle a donné lieu à d'impressionnants résultats dans des sous-ensembles de cancer, mais est restée inefficace dans de nombreux autres. Ainsi, seule une minorité de patients atteints d'un cancer connaît une survie durable à la suite de ces traitements. Le système immunitaire comprend une multitude de dispositifs de sécurité, de boucles de rétroaction négative, et des points de contrôle qui permettent à la fois un contrôle de précision et la capacité de désactiver voire stopper une réponse immunitaire. De plus, le cancer lui-même est complexe, adaptable, hétérogène et est le produit d'altérations génétiques qui peuvent perturber la fonction et le comportement normaux des cellules (2,7). Toutes ces difficultés sont autant de défis à relever pour élargir le spectre d'action de l'immunothérapie.

La nanomédecine, quant à elle, permet de surmonter les barrières biologiques, de délivrer efficacement des médicaments hydrophobes et des produits biologiques et de cibler de préférence les sites de la maladie. Mais, elle aussi fait, face à différents obstacles. En effet seul un nombre relativement restreint de médicaments à base de nanoparticules a été approuvé pour une utilisation clinique (3). Elle doit surmonter un certain nombre de défis comme la pénétration tumorale, la stabilité dans le milieu systémique, la complexité de l'effet EPR ou encore l'hétérogénéité tumorale qui reste un défi majeur de la nanomédecine comme de l'immunothérapie (3,8).

Ces dernières années, de nombreux travaux ont mis en avant l'association de ces deux thérapies comme une alternative à leurs inconvénients respectifs. L'association des nanomédicaments et de l'immunothérapie vise à renforcer le cycle cancer-immunité, via la potentialisation des étapes clés de la cascade de la réaction immunitaire, permet de moduler l'environnement tumoral et améliore la libération des agents thérapeutiques sur le site de la maladie (9). Dans ce travail, nous discutons des différentes thérapies développées en nanomédecine et immunothérapie anticancéreuse, ainsi que des multiples mécanismes de synergie permettant d'améliorer leurs efficacités respectives.

## II. Les nanomédicaments en oncologie

### 1. Définition et intérêt des nanomédicaments

#### 1.1. Définition

Les nanomédicaments sont des supports nanométriques ( $10^{-9}$  m) transportant un ou plusieurs principes actifs (PA) et font partie des stratégies innovantes largement étudiées en oncologie aujourd'hui. De manière générale, les nanotechnologies apportent la possibilité de nouvelles approches dans de nombreux champs d'applications tels que le diagnostic, la thérapie et le suivi des patients. Les médicaments issus de ces technologies sont des nanomédicaments et permettent de prendre en charge certains cancers de manière plus adaptée et plus précise (10). Ainsi, leurs propriétés peuvent préserver les molécules d'intérêts, augmenter leur solubilité, optimiser leur spécificité contre la tumeur et encore bien d'autres avantages. Ainsi ces nanoparticules permettent une meilleure balance efficacité/toxicité en comparaison avec les anticancéreux conventionnels, car ils permettent d'interagir plus longtemps et de façon ciblée avec les tissus, les cellules, et même les molécules cibles (10,11).

En effet les molécules actives standards faisant leur apparition sur le marché rencontrent souvent de nombreuses problématiques relatives à :

- Leurs propriétés physico-chimiques,
- Leur stabilité dans les milieux physiologiques,
- Leur pharmacocinétique,
- Leur toxicité dans les tissus sains.

Les nanomédicaments permettent ainsi la limitation de ces problématiques avec notamment la modulation voire le contrôle de la distribution de ces principes actifs et optimisant l'index thérapeutique. C'est pourquoi la nanomédecine a fait de grands progrès ces dernières années (*Figure 1*).

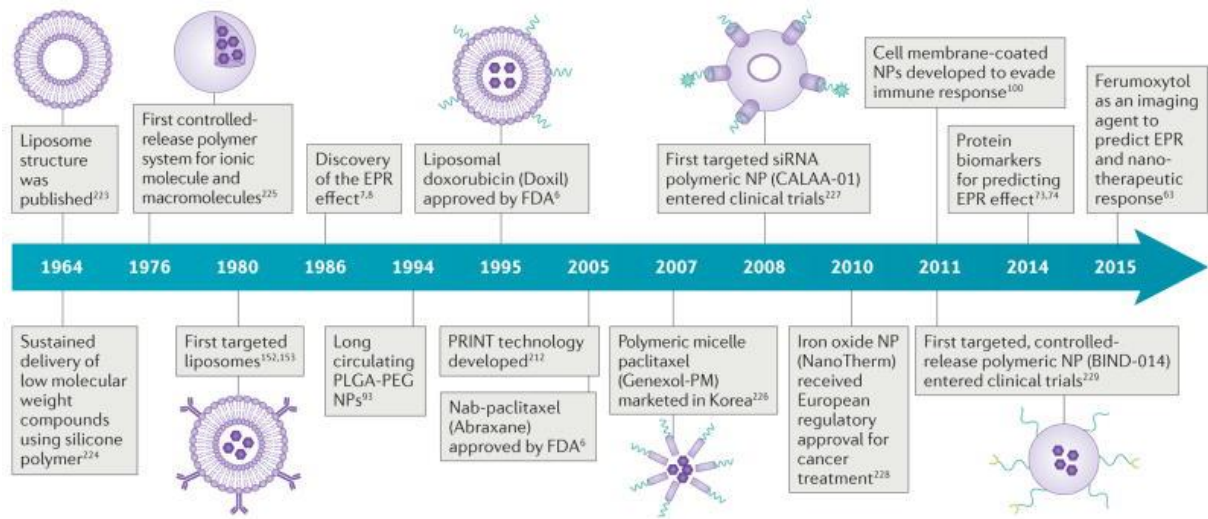
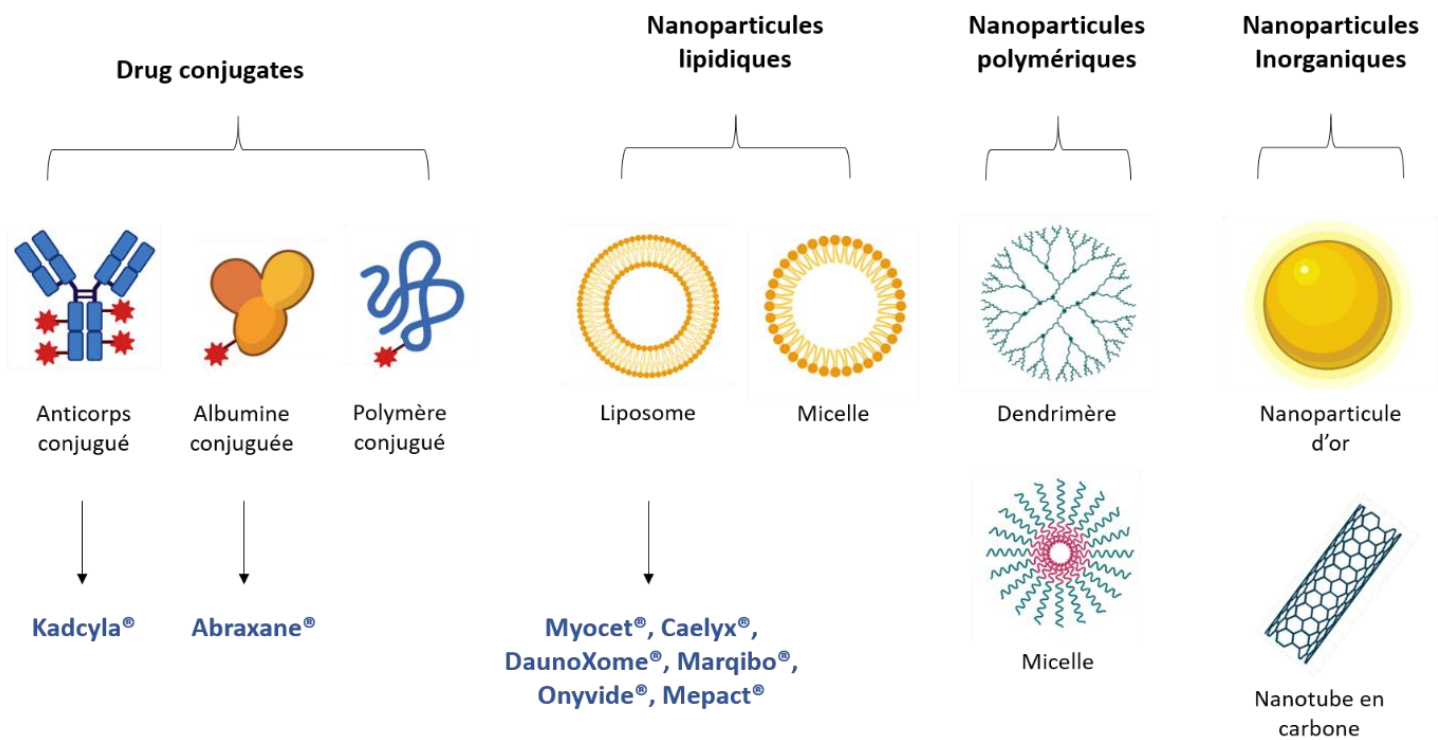


Figure 1 : Chronologie des développements majeurs en nanomédecine anticancéreuse. (8)

## 1.2. Les différents types de nanoparticules

Il existe de nombreuses nanoparticules différentes dans la conception de ces nanomédicaments parmi lesquelles on retrouve (12) (Figure 2) :

- Les **liposomes** : sont des nanoparticules à base de lipides qui ont la capacité de transporter une molécule active dans leur compartiment aqueux ou au sein de leur bicouche lipidique. Sur ces vésicules peuvent être greffés des agents de ciblage, tels que des anticorps ; on parlera d'immunoliposomes (13,14).
- Les **micelles** : sont des nanosphères qui permettent d'encapsuler ou de fixer de manière covalente des médicaments hydrophobes de façon stable. Elles peuvent être composées de polymères ou de lipides qui constituent une sphère allant de 5 à 100 nm (15).
- Les **dendrimères** : sont des constructions sphériques de polymères multi ramifiés sur lesquels peuvent se greffer des molécules actives et des agents de ciblage.
- Les **ADC** (Antibody-Drug Conjugate) : sont un système qui permet de combiner un agent cytotoxique à un anticorps via un linker spécifique pour cibler les cellules tumorales et atténuer les toxicités. Nous retrouverons la description de ces ADC dans la partie Immunothérapie.
- Les **nanoparticules métalliques** : sont des particules employées notamment en thérapie photothermique où l'hyperthermie générée sert à tuer les cellules cancéreuses (16).
- Et les nanoparticules de type **Nab-drug** : sont des nanoparticules liées à l'albumine cette dernière faisant office de vecteur contre les tumeurs (17).



**Figure 2:** Représentation schématique de différentes formes de nanomédicaments.

Bien que d'autres voies soient en cours d'études (18), la voie d'administration actuellement la plus rapportée de ces nanoparticules est la voie systémique, par laquelle une fois dans l'organisme elles peuvent être reconnues comme des particules du non-soi, et donc être prises en charge par les cellules du système immunitaire (macrophages et opsonines pour être dégradées et éliminées dans le foie et la rate. Pour remédier à ce problème, les chercheurs procèdent à une modification de la surface des nanoparticules via la pegylation, ce qui permet de les rendre "furtives" vis-à-vis de nos défenses immunitaires (12).

### 1.3. Intérêt de ces nanoparticules

Outre les formes sous lesquelles ils se matérialisent, comme présenté ci-dessus, l'intérêt des nanomédicaments en oncologie peut adopter différentes stratégies (19) :

- Certains sont capables de **leurrer** le système immunitaire pour résider plus longtemps dans l'organisme afin de mieux traiter certaines pathologies ou d'optimiser le confort du patient en réduisant le nombre d'administrations du médicament.
- D'autres sont des **nanovecteurs** ou **drug-conjugates**, ils peuvent être conjugués à des agents de ciblage comme des anticorps monoclonaux ou des protéines, et ainsi acheminer la substance active au site de libération cible sans induire de toxicité dans d'autres cellules. Ceci permet notamment la remise sur le marché de certains agents cytotoxiques ainsi que l'arrêt de certaines contre indications et donc une indication plus large d'agents anticancéreux.
- D'autres encore permettent de **limiter l'utilisation d'excipients à effets notoires** réduisant les réactions d'hypersensibilité à l'administration.
- Les nanomédicaments peuvent également **activer** le système immunitaire afin de restaurer une réponse de l'organisme contre une pathologie.

Ainsi, grâce à leurs nombreux intérêts, on retrouve une diversité de nanomédicaments déjà indiquée en cancérologie clinique.

## 2. Applications cliniques actuelles

Il existe aujourd'hui, à l'échelle mondiale, un très grand nombre de nanomédicaments en développement. Parmi ces nanomédicaments existants, 83 sont actuellement présents sur le marché et une dizaine seulement en France. Une grande partie de ces nanomédicaments sont des agents de chimiothérapie (comme Onyvide®, Abraxane®, Neulasta®, Doxil®, Caelyx®) et sont essentiellement des formes liposomales et des drug conjugates (*Tableau I*). Le nombre de nanomédicaments sur le marché en France est donc très réduit en comparaison avec le nombre de nanomédicaments existants à l'échelle mondiale. Cependant une vingtaine de nanomédicaments présentement à l'essai en phase 3 pourraient être commercialisés dans les années à venir (20).

**Tableau I :** Médicaments à base de nanoparticules anticancéreuses cliniquement approuvés à ce jour (21,22)

Nom	Type de particule / médicament	Application / indication approuvée	Approbation
<b>Doxil</b> <b>Caelyx</b> (Janssen)	Doxorubicine liposomale (PEGylée)	Cancer de l'ovaire (secondaire aux traitements à base de platine), Sarcome de Kaposi associé au VIH (secondaire à la chimiothérapie), Myélome multiple (secondaire)	FDA (1995) EMA (1996)
<b>DaunoXome</b> (Galien)	Daunorubicine liposomale (non-PEGylée)	Sarcome de Kaposi associé au VIH (primaire)	FDA (1996)
<b>Myocet</b> (Teva)	Doxorubicine liposomale (non-PEGylée)	Traitement du cancer du sein métastatique (primaire)	EMA (2000)
<b>Abraxane</b> (Celgene)	Paclitaxel lié aux particules d'albumine	Cancer du poumon non à petites cellules avancé (la chirurgie ou la radiothérapie n'est pas une option), Cancer du sein métastatique (secondaire), Cancer du pancréas métastatique	FDA (2005) EMA (2008)
<b>MEPACT</b> (Millénium)	Mifamurtide liposomal (non pégylé)	Traitement de l'ostéosarcome (chirurgie primaire suivante)	EMA (2009)
<b>Marqibo</b> (spectre)	Vincristine liposomale (non-PEGylée)	Leucémie lymphoblastique aiguë à chromosome Philadelphie négative (tertiaire)	FDA (2012)
<b>Kadcyla</b> (Genentech)	Ado- Trastuzumab Emtansine	Cancer du sein métastatique récurrent HER2-positif	EMA (2013)
<b>Onivyde</b> <b>MM - 398</b> (Merrimack)	Irinotécan liposomal (PEGylé)	Cancer du pancréas métastatique (secondaire)	FDA (2015)
<b>VYXEOS</b> <b>CPX - 351</b> (Jazz Pharmaceuticals)	Formulation liposomale de cytarabine: daunorubicine	Leucémie myéloïde aiguë	FDA (2017) EMA (2018)
<b>NBXR3</b> <b>Hensify</b> (Nanobiotix)	Nanoparticules cristallines métalliques stimulées par rayonnement pour détruire les cellules tumorales	Carcinome épidermoïde localement avancé	Marquage CE (2019)

Parmi ces thérapies, plusieurs d'entre elles seront développées dans la suite de ce travail afin d'appréhender au mieux tout l'intérêt de ces nouvelles stratégies.

## 2.1. Myocet® et Caelyxs®

Ces deux nanomédicaments sont des liposomes dont le développement a permis de réduire la cardiotoxicité de la doxorubicine tout en préservant son efficacité antitumorale en modifiant sa distribution tissulaire et sa pharmacocinétique. En effet l'une des principales chimio-toxicités observée dans la prise en charge du cancer du sein est la cardiotoxicité des anthracyclines. Ainsi la doxorubicine, molécule lipophile, est rapidement devenue le candidat idéal pour une

encapsulation liposomale. C'est la pegylation qui distingue ces deux médicaments, le Caelyxs® est un liposome pegylé tandis que le Myocet® est un liposome non pegylé. La doxorubicine liposomale et la doxorubicine liposomale pégylée ont présenté des profils de toxicité favorables avec une meilleure sécurité cardiaque et moins de myélosuppression, d'alopécie, de nausées et de vomissements par rapport aux antracyclines conventionnelles (23). Les paramètres pharmacocinétiques clés, dont la modification a donné lieu à l'amointrissement de cette toxicité chez les patients, sont les suivants :

- La clairance : qui est ralentie,
- La demi-vie : qui est augmentée,
- L'exposition plasmatique : qui est également augmentée,
- Le volume de distribution : qui est diminué grâce à une plus grande spécificité tumorale (24).

Les modifications du profil de distribution peuvent également avoir d'autres incidences. En effet le Caelyx®, qui, du fait de l'exposition prolongée apportée par sa pegylation, s'accumule davantage au niveau de la peau et provoque alors à plus forte prévalence des syndromes mains-pieds. Ainsi le Myocet®, liposome non pégylé de doxorubicine permet de limiter cette toxicité.

## **2.2. Abraxane®**

Le Paclitaxel (Taxol®) est une molécule cytotoxique puissante de la famille des taxanes, utilisée essentiellement en chimiothérapies anticancéreuses. Un des inconvénients de cette molécule réside dans l'utilisation de solvant nécessaire à son administration en perfusion intra-veineuse (Cremophor®). Ces solvants sont biologiquement et pharmacocinétiquement actifs et peuvent induire un certain nombre d'effets secondaires nécessitant parfois la prise préventive de corticoïdes et d'antihistaminiques lors de leur administration.

Afin d'éviter l'utilisation de ces solvants le paclitaxel a été lié à de l'albumine d'origine humaine (nab-paclitaxel), permettant une meilleure absorption et donc une plus grande efficacité, tout en réduisant les risques de toxicité. En effet, l'affinité de l'albumine avec le récepteur gp60/Caveoline-1 et la protéine SPARC (secreted protein, acidic and rich in



cysteine) surexprimée notamment dans certains cancers du sein, l'abraxane permet une accumulation tumorale supérieure au paclitaxel standard ainsi qu'une linéarisation de sa pharmacocinétique (25). Ainsi, il a été cliniquement démontré que le nab-paclitaxel améliore l'efficacité du traitement par taxane, tout en limitant la toxicité généralement associée aux solvants utilisés avec les taxanes (26). L'Abraxane® a donc pu démontrer un service médical rendu important et est indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique.

### **2.3. Vyxeos®**

Vyxeos est une formulation liposomale d'une combinaison fixe de daunorubicine et de cytarabine dans un rapport molaire de 1: 5. Le rapport molaire 1: 5 a été démontré *in vitro* et *in vivo* pour maximiser l'activité antitumorale synergique dans la leucémie myéloïde aiguë (LMA). Ces agents antinéoplasiques qui inhibent l'activité de la topoisomérase II causent également des dommages à l'ADN (27). L'essai principal ayant confirmé l'efficacité de Vyxeos est l'étude CLTR0310-301, un essai de phase III, multicentrique, ouvert, randomisé, de Vyxeos (daunorubicine-cytarabine) liposomale en formulation injectable versus standard 3 + 7 daunorubicine et cytarabine chez des patients âgés de 60 à 75 ans atteints de LMA (secondaire) à haut risque non traitée. Le traitement au CPX-351 a été associé à une survie significativement plus longue par rapport au 7 + 3 conventionnel (9,56 contre 5,95 mois; rapport de risque, 0,69; IC à 95%, 0,52 à 0,90; *P* unilatéral = 0,003) chez les adultes plus âgés avec une LAM nouvellement diagnostiquée. Le profil de tolérance du CPX-351 était similaire à celui du traitement 7 + 3 conventionnel (28).

### **2.4. Onyvide®**

Onyvide, également connu sous le nom de MM-398 ou PEP02, est une formulation nanoliposomale d'irinotécan qui a démontré une activité anticancéreuse encourageante dans un large éventail de tumeurs malignes, y compris le cancer du pancréas, le cancer de l'oesophago-gastrique et le cancer colorectal (29). Son efficacité a été prouvée notamment dans l'essai global

de phase III NAPOLI-1 (NCT01494506) à trois bras. Entre le 11 janvier 2012 et le 11 septembre 2013, 417 patients ont reçu au hasard soit de l'irinotécan nanoliposomal plus fluorouracile et acide folinique (n = 117), de l'irinotécan nanoliposomique en monothérapie (n = 151), soit du fluorouracile et de l'acide folinique (n = 149). L'irinotécan nanoliposomal en association avec le fluorouracile et l'acide folinique a prolongé la survie chez les patients atteints d'adénocarcinome canalaire pancréatique métastatique ayant précédemment reçu un traitement à base de gemcitabine (30). Par ailleurs, ces bénéfices de survie ont été maintenus sur un suivi prolongé (31).

Cependant plusieurs obstacles subsistent dont une efficacité encore non optimale, principalement due, à la grande hétérogénéité des patients et de la biologie tumorale (8). En effet il existe une grande diversité tumorale encore mal connue qui ne permet pas d'avoir un seul médicament et une seule stratégie commune. Il devient alors nécessaire d'identifier les tumeurs les plus susceptibles de répondre à la nanothérapie et d'adapter le traitement de manière adéquate. En outre, les nanovecteurs nécessitent que les tumeurs soient densément vascularisées pour y être distribués, ce qui implique de le déterminer au préalable afin de proposer une médecine personnalisée. De plus, le cœur nécrosé des tumeurs ne permet pas toujours de délivrer un principe actif, cela nécessite de combiner des thérapies pour éviter la récurrence tumorale (19). La fabrication des nanomédicaments ainsi que les contrôles nécessaires à leur mise sur le marché constituent, eux aussi, un obstacle à leur développement. Tous ces aspects expliquent le nombre restreint de nanoparticules utilisées à ce jour en comparaison avec le nombre de nanoparticules à l'étude. En effet en avril 2021, 82 essais cliniques incluant le terme « nano » étaient répertoriés comme « en cours de recrutement » ou « actifs » sur ClinicalTrials.gov. L'une des solutions à ces obstacles pourrait être l'association de ces nanoparticules à l'immunothérapie.

**Points de synthèse :**

- Les nanomédicaments sont des supports permettant d'améliorer la spécificité, la solubilité et l'efficacité de certains principes actifs tout en réduisant leur toxicité.
- Ils se présentent sous de nombreuses formes (liposomes, dendrimères...) et compositions.
- Leur application clinique est en forte croissance malgré une faible proportion en France, pouvant être optimisée par l'association aux immunothérapies.

### III. L'immunothérapie en oncologie

#### 1. Définition et intérêt de l'immunothérapie

Jusqu'à encore récemment, l'objectif principal des médicaments antitumoraux était encore d'interagir directement avec les cellules cancéreuses dans le but de bloquer leur division (poisons de fuseau, alkylants, antimétabolites) ou de limiter leur croissance en ciblant des voies de signalisations oncogéniques. Cependant, malgré l'efficacité des thérapies conventionnelles, un grand nombre de patients restent réfractaires à ces thérapies, développent des clones résistants au traitement ou de fortes toxicités (4). Une partie de l'immunothérapie ne cible pas directement les cellules néoplasiques mais agit principalement sur le système immunitaire du patient afin de le rendre apte à attaquer et éradiquer ces cellules. L'objectif de cette thérapie est de mobiliser les défenses de l'hôte pour lutter contre le cancer mais également que la réponse ou la rémission soit durable dans le but de limiter les récurrences quasi systématiquement observées après des réponses initiales prometteuses (32).

Le précurseur de cette idée est Paul Erlich. En 1909, il évoque pour la première fois l'idée selon laquelle les cellules du système immunitaire sont capables de cibler et éliminer les cellules cancéreuses (33). L'évolution des connaissances en immunologie a permis de définir cette idée et d'en apporter la preuve avec de nombreuses spécialités. Ces dernières années, les avancées de la recherche en cancérologie ont permis d'étendre la vision initiale de la pathologie en incluant le rôle du microenvironnement tumoral et essentiellement des cellules immunes. La richesse lymphocytaire préexistante dans les tumeurs et particulièrement celle en lymphocytes T cytotoxique a été fortement corrélée à un pronostic favorable (34).

L'immunothérapie en oncologie se partage en deux familles en fonction de leur capacité à (ré) activer le système immunitaire de l'hôte contre les cellules néoplasiques (35). De cette manière les anticorps monoclonaux, les Antibody Drug Conjugates (ADC) et le transfert de lymphocytes sont considérés comme des formes **passives** du fait de leur activité antinéoplasique intrinsèque. L'immunothérapie **active**, quant à elle, interagit avec le système immunitaire en le stimulant et en le modulant. C'est le cas des modulateurs de point de contrôle et des vaccins thérapeutiques (36).

## 2. Immunothérapie passive

### 2.1. Les anticorps et ADC

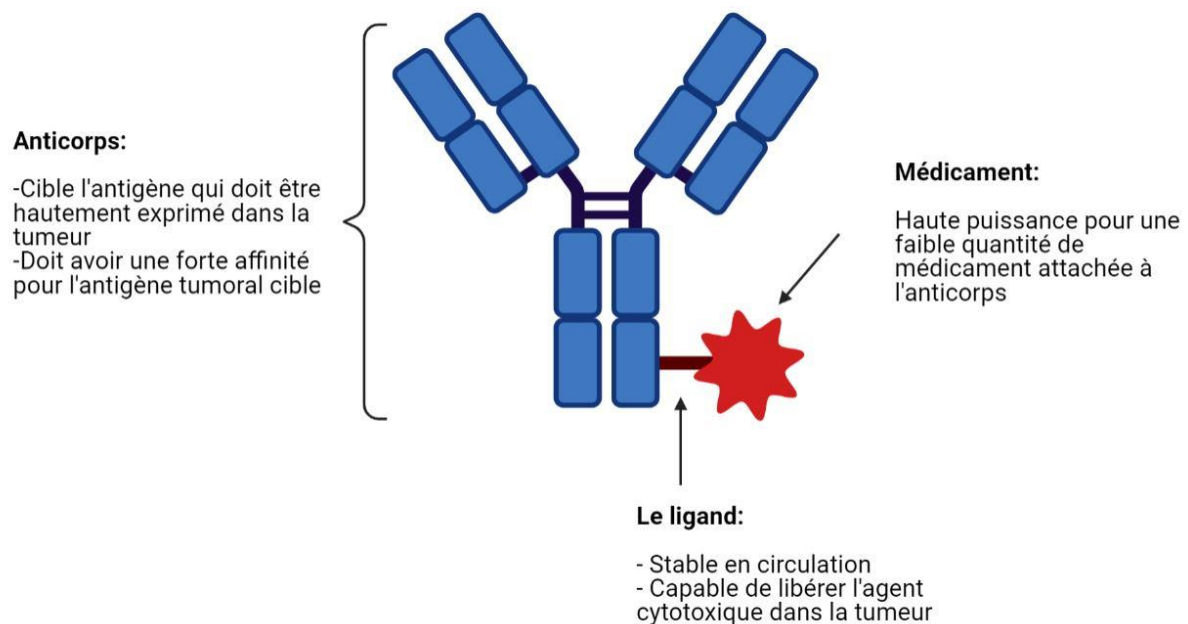
La capacité des anticorps monoclonaux à se lier de manière spécifique à un antigène cible et à neutraliser ou stimuler son activité est à la base de la croissance et du développement du domaine des anticorps thérapeutiques. Ces dernières années, le développement des techniques de conception des anticorps a permis la mise au point et la production d'anticorps modifiés plus sûrs et plus efficaces. Les anticorps bispécifiques et les conjugués anticorps-médicament sont représentatifs de cette nouvelle génération d'anticorps thérapeutiques (37).

Du fait de leur pharmacocinétique médiocre (fort poids moléculaire et log P non optimal), la plupart des anticorps monoclonaux ont intrinsèquement une faible activité antitumorale, et ce, même après leur liaison à l'antigène cible. Cependant, malgré la faible activité antitumorale des anticorps monoclonaux, leur spécificité pour l'antigène cible en fait des agents thérapeutiques très utiles contre le cancer. En effet, l'activité antitumorale est réalisée en conjuguant des anticorps avec différentes molécules effectrices qui induisent la mort cellulaire après liaison à leur cible et internalisation (38). Ainsi, certains anticorps monoclonaux font exception à cette règle et exercent une activité importante contre les tumeurs exprimant leur antigène cible, notamment ceux dirigés contre HER2, EGFR et CD20.

Par conséquent, les anticorps peuvent être utilisés seuls ou bien en tant qu'agent de ciblage lié à un cytotoxique ; on parle alors d'ADC (*Figure 3*). A ce jour, neuf conjugués anticorps-médicaments ont été approuvés par les autorités de santé dans le cadre du traitement contre le cancer (37), et plus d'une centaine sont actuellement encore à l'essai (39).

Les premiers conjugués anticorps-médicament étaient des anticorps monoclonaux de souris conjugués de manière covalente à des médicaments anticancéreux tels que la doxorubicine, la vinblastine et le méthotrexate. Ces ADC ont eu peu de succès en clinique en raison de leur immunogénicité, de leur faible puissance, de leur sélection de cible non optimale et d'une sélectivité insuffisante pour la tumeur par rapport au tissu sain (38). Pour pallier à ces inconvénients, le développement d'anticorps humanisés ou entièrement humains a permis de diminuer l'immunogénicité, d'améliorer la puissance des médicaments de 100 à 1 000 fois plus,

d'obtenir une sélection rigoureuse des cibles et d'augmenter la sélectivité et l'efficacité d'internalisation (38).



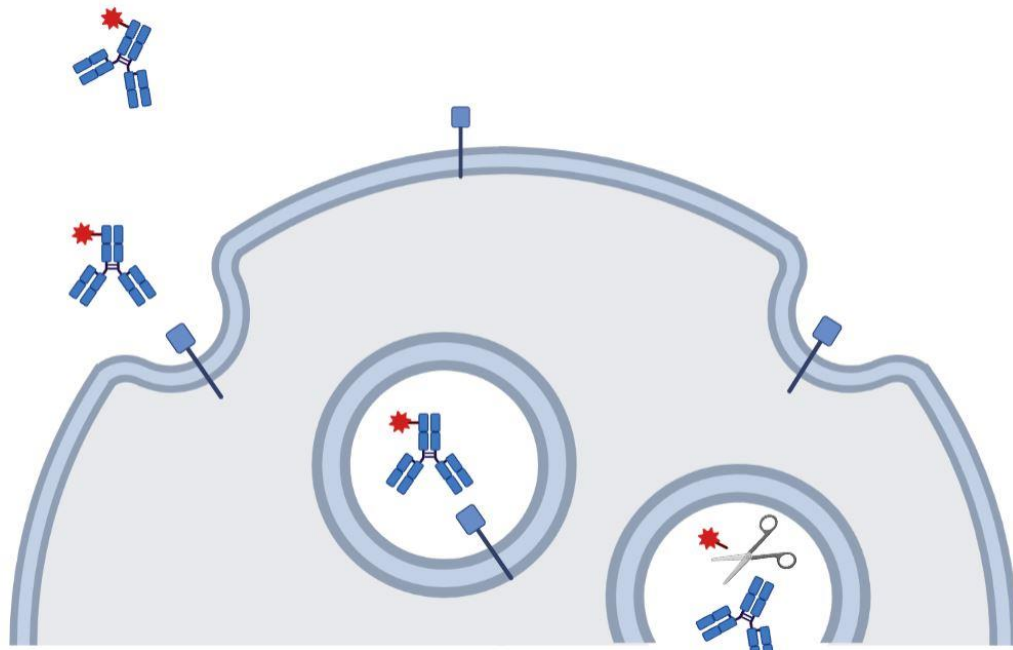
**Figure 3:** Structure d'un conjugué anticorps-médicament (38).

La conception des ADC comprend plusieurs points particulièrement essentiels similaires en grande partie à ceux des anticorps simples, à savoir : l'expression et l'internalisation de la cible, la stabilité du ligand, la nature de la conjugaison et la charge utile en médicament cytotoxique (38).

Tout d'abord, la sélection de l'antigène cible est une étape cruciale. Les cibles des ADC peuvent être présentes sur les cellules tumorales, sur les cellules associées à la tumeur comme les cellules endothéliales tumorales, ou dans le microenvironnement tumoral. De plus, l'antigène cible doit être exprimé préférentiellement sur les cellules tumorales par rapport aux cellules non malignes. L'antigène cible doit également avoir la capacité d'être internalisé à la suite de sa liaison avec l'ADC, afin que le médicament lié puisse être délivré dans le milieu intracellulaire après une endocytose médiée par le récepteur (38).

Un second point essentiel dans l'optimisation des ADC est le choix du linker entre l'anticorps et le médicament. En effet, le linker doit être stable tout au long de son acheminement vers la cible. Il existe plusieurs types de linker, certains sont labiles dans le milieu intracellulaire, d'autre nécessitent un clivage enzymatique intracellulaire. La stabilité du

linker doit permettre la libération intracellulaire de la charge cytotoxique tout en préservant les tissus non tumoraux et minimisant la libération systémique non spécifique (*Figure 4*) (38,40).



**Figure 4:** Représentation schématique de l'internalisation des ADC après liaison avec l'antigène cible et libération intracellulaire de l'agent cytotoxique.

La conjugaison du médicament et du ligand à l'anticorps requiert également une attention particulière. Il est indispensable de définir une méthode de conjugaison spécifique, la position du médicament ainsi que le rapport médicament anticorps, c'est-à-dire la quantité de médicament par anticorps. Tous ces éléments influent sur les propriétés physique de l'ADC. Si l'ADC est sous conjugué sa puissance sera réduite et, à l'inverse, s'il est trop fortement conjugué, sa demi-vie sera altérée ainsi que sa liaison à l'antigène cible, son efficacité et sa puissance (38,41). Enfin, il est nécessaire que le type d'agent cytotoxique convienne à l'anticorps et à l'indication antitumorale choisie.

## 2.2. Le transfert adoptif de cellules

Le transfert adoptif de cellules consiste à stimuler le système immunitaire du patient en administrant au patient ses propres cellules préalablement sélectionnées et/ou modifiées en laboratoire. Ainsi le transfert adoptif de lymphocytes T infiltrants (tumeur-infiltrating lymphocytes), consiste à prélever des lymphocytes T d'un patient à partir d'échantillons de sa tumeur, à sélectionner les plus efficaces en vue d'une expansion en laboratoire et à les lui réinjecter à des fins anti-tumorales (42).

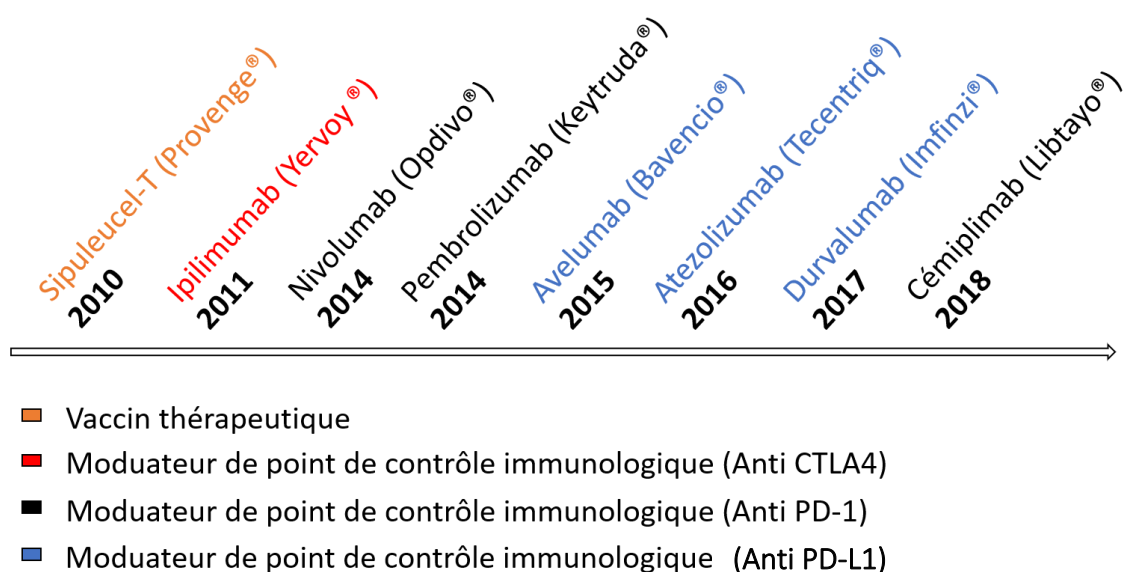
Une autre approche consiste à modifier génétiquement les cellules immunitaires. Il s'agit des CAR-T cells. Les CAR-T cells sont des lymphocytes T génétiquement modifiés afin qu'ils expriment à leur surface un anticorps chimérique capable de reconnaître un antigène tumoral donné. Dans un premier temps, les lymphocytes T sont donc prélevés dans le sang du patient. Ils sont ensuite modifiés *in vitro* par transfert de gène afin d'induire l'expression du récepteur d'antigène chimérique CAR à leur surface, puis sont réinjectés au patient. Les lymphocytes T modifiés seront alors capables de reconnaître spécifiquement leur antigène cible à travers le domaine de liaison scFv (single-chain variable fragment) ce qui entrainera leur activation et donc la stimulation de la réaction immunitaire anti tumorale (43).

Le transfert adoptif de lymphocytes T génétiquement modifiés est un domaine d'évolution très rapide qui a déjà montré des résultats impressionnants dans le traitement des tumeurs hématologiques. Cette efficacité s'accompagne d'une toxicité qui doit être mieux contrôlée. De plus la prise en charge des patients est rendue très complexe, à la fois pour des raisons médicales, parce que les toxicités associées à ces traitements sont importantes, et pour des raisons techniques, parce que la préparation de lymphocytes T pour un usage thérapeutique rend nécessaire la mise à disposition de structures dédiées (42).



### 3. Immunothérapie active

Ces deux dernières décennies ont donc vu l'émergence de nouvelles solutions thérapeutiques capables d'interagir avec le système immunitaire de manière très ciblée et complexe. Il existe plusieurs types de traitements agissant à différents niveaux notamment les modulateurs de point de contrôle immunologique et la vaccination thérapeutique (*Figure 5*). De plus, il existe un outil d'accompagnement indispensable au développement des immunothérapies : les biomarqueurs.



**Figure 5:** Chronologie des développements majeurs en immunothérapie anticancéreuse

#### 3.1. Les modulateurs de points de contrôle immunologique

Les points de contrôle immunologique sont les signaux co-inhibiteurs et co-activateurs qui régulent l'activation des lymphocytes T, responsables de l'immunité cellulaire. Ils se matérialisent par des interactions ligand-récepteur présents à la surface des cellules présentatrices d'antigène et des lymphocytes T (*Figure 6*). Ces interactions peuvent être facilement bloquées par des anticorps ou modulées par des formes recombinantes de ligands ou de récepteurs. Les anticorps anti-antigène 4 cytotoxiques associés aux lymphocytes T (CTLA4) ont été les premiers de cette classe d'immunothérapeutiques à obtenir l'approbation de la Food

and Drug Administration (FDA) (44). Le CTLA4 est exprimé au niveau des lymphocytes T cytotoxiques CD8+ mais également au niveau des T auxiliaires CD4+ et des T régulateurs (TReg). Il intervient précocement dans l'activation du lymphocyte T dans les organes lymphoïdes secondaires, lors de la présentation de l'antigène tumoral par la cellule dendritique au lymphocyte T naïf, en inhibant l'activation du lymphocyte en T effecteur (45). Arrivent ensuite les anti PD-1 et les anti PD-L1. Tous ces traitements modulant ces points de contrôles immunologiques visent à renforcer la réponse immune en stimulant une voie activatrice ou en freinant une voie inhibitrice (4).

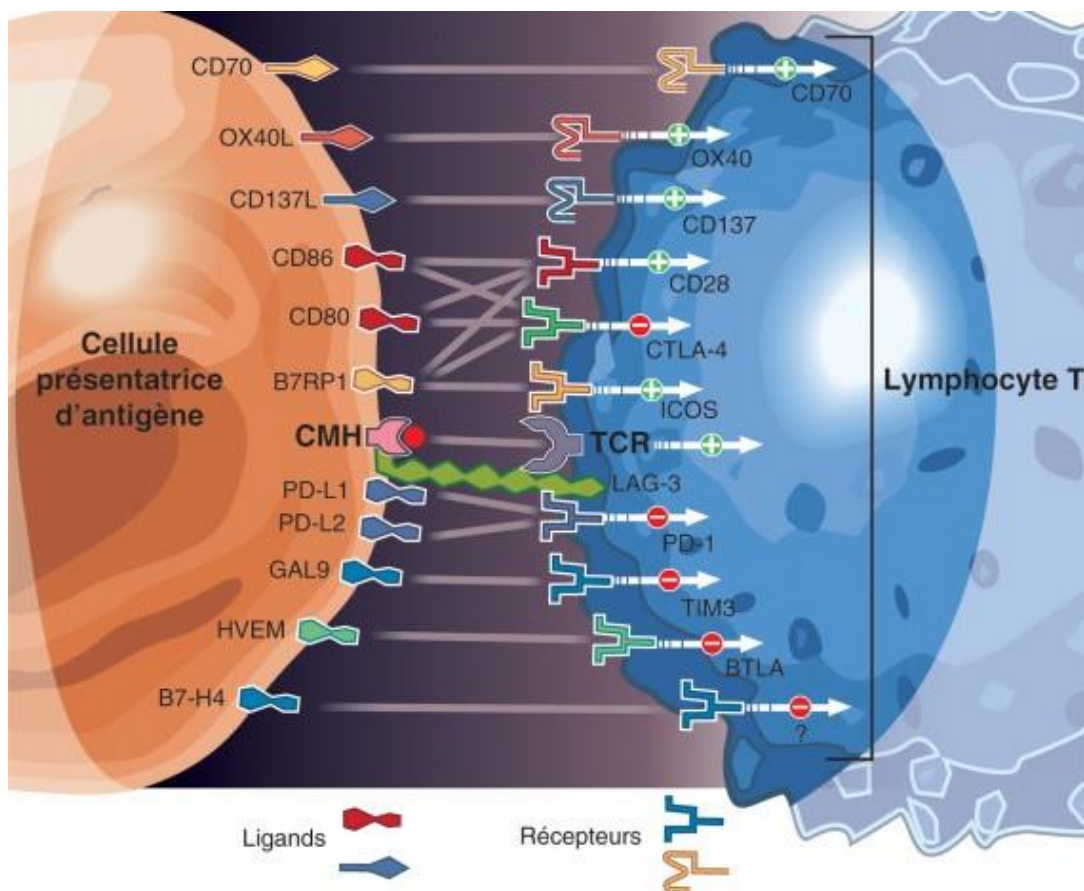


Figure 6: Les points de contrôles immunologiques (44)

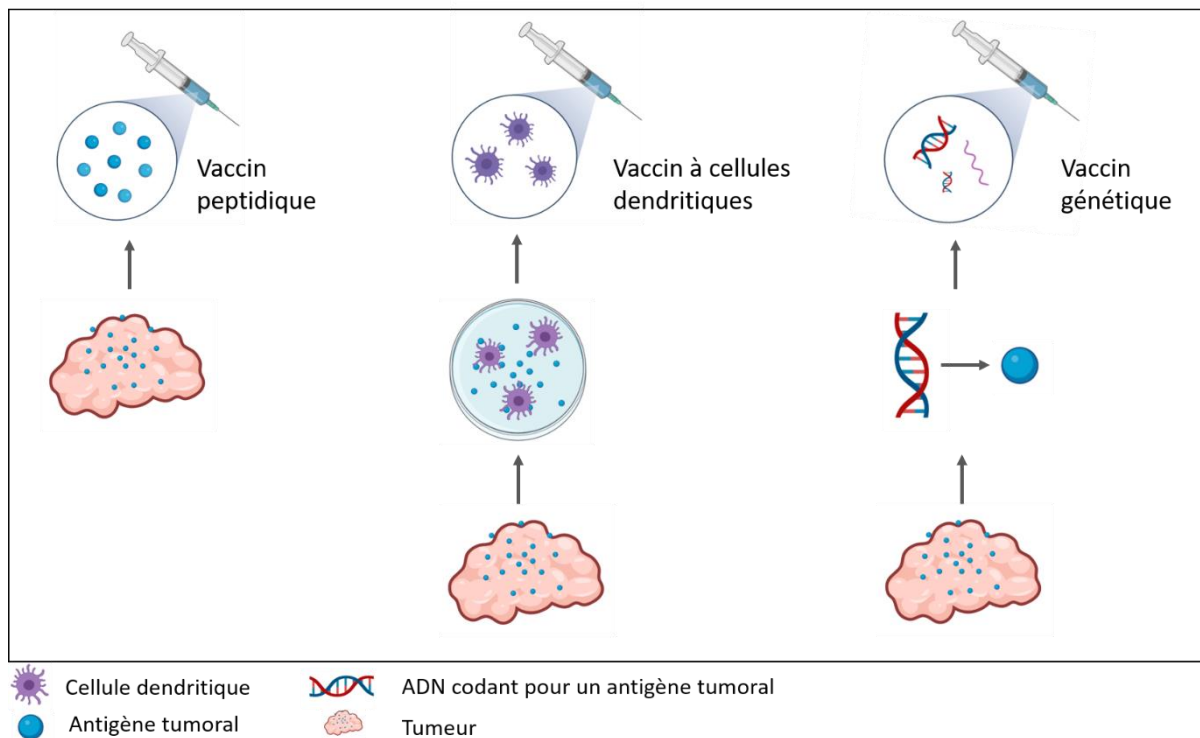
### 3.2. Les vaccins thérapeutiques

A la différence des vaccins prophylactiques, ces vaccins ne visent pas à prévenir d'une pathologie mais à traiter un cancer déjà existant. Les antigènes tumoraux sont à la base du

fonctionnement de ces vaccins contre le cancer, ils permettent, par leur présentation au système immunitaire, de diriger *in vivo* ce dernier contre les cellules néoplasiques (4). Les stratégies des vaccins thérapeutiques contre le cancer sont principalement (*Figure 7*) :

- Des vaccins peptidiques : Les peptides antigéniques associés à la tumeur peuvent être reconnus par les lymphocytes T et ainsi entraîner l'activation du système immunitaire et la destruction des tissus tumoraux. Par conséquent, ce sont ces peptides qui sont utilisés pour fabriquer les vaccins contre le cancer. De plus ils peuvent être multipéptidiques et permettre de cibler plusieurs épitopes antigéniques associés à la tumeur (46,47).
- Des vaccins à cellules dendritiques : les cellules dendritiques prélevées au patient sont exposées, *ex vivo*, aux cellules tumorales ou à l'antigène tumoral. À la suite de cette exposition, elles sont réinjectées au patient dans le but de stimuler les réponses des lymphocytes T, spécifiques de l'antigène tumoral, contre la tumeur (46).
- Des vaccins génétiques : ils utilisent l'administration de matériel génétique (ADN ou ARNm), codant pour les antigènes tumoraux, afin d'infecter les cellules dendritiques et ainsi entraîner l'expression ultérieure d'un ou plusieurs antigènes tumoraux libérés directement *in vivo*. Cette technique permet de passer outre le processus de présentation antigénique *ex vivo* utilisé par exemple pour les vaccins à cellules dendritiques (46).

Ces vaccins thérapeutiques permettent donc de déclencher une réponse immunitaire antitumorale de plus en plus puissante, néanmoins il est parfois difficile de s'assurer de l'immunogénicité des antigènes tumoraux qui est un paramètre clé. Parmi ces stratégies, un grand nombre sont actuellement à l'essai, seuls ou en association avec d'autres immunothérapies comme les immunomodulateurs (46).



**Figure 7:** Principales stratégies des vaccins thérapeutiques en oncologie.

## 4. Applications cliniques actuelles

### 4.1. Immunothérapie passive

#### 4.1.1. Les Anticorps non conjugués

Parmi les anticorps monoclonaux les plus largement utilisés en oncologie clinique figurent le cetuximab, le trastuzumab, le rituximab et le bevacizumab (*Tableau II*). Ces anticorps peuvent être utilisés en monothérapie, néanmoins ils sont principalement indiqués en association à une chimiothérapie dans le but d'augmenter leur efficacité (48). Ils ont révolutionné le traitement de nombreuses tumeurs solides, notamment le cancer de l'ovaire, du poumon, colorectal et du sein (49).

**Tableau II : Anticorps thérapeutiques approuvés pour une utilisation en oncologie (50)**

Anticorps	Origine	Cible	Indication	Approbation FDA
Rituximab (Rituxan)	Chimérique murin-humain	CD20	Lymphome	1997
Trastuzumab (Herceptin)	Humanisé	HER2	Cancer du sein	1998
Alemtuzumab (Campath-1H)	Humanisé	CD52	La leucémie lymphocytaire chronique	2001
Cetuximab (Erbix)	Chimérique murin-humain	Récepteur EGF	Cancer colorectal	2004
Bévacizumab (Avastin)	Chimérique murin-humain	VEGF	Cancers colorectaux et du poumon	2004

#### 4.1.2. Les ADC

Les ADC offrent une opportunité unique de délivrer des médicaments aux cellules tumorales tout en minimisant la toxicité pour les tissus normaux. A ce jour, 9 ADCs ont été approuvés par la FDA (*Tableau III*) dans le domaine de l'oncologie et 5 d'entre eux ont également été approuvés par l'EMA (51,52).

**Tableau III : Liste des ADC approuvés par la FDA pour une utilisation clinique en oncologie (51).**

ADC	Cible	Indication	Approbation EMA	Approbation FDA
Gemtuzumab ozogamicine (Mylotarg)	CD33	Leucémie myéloïde aigüe CD33-positif	2018	2000 (retiré en 2010) et réapprouvé en 2017
Brentuximab vedotin (SGN-35, Adcetris)	CD30	Lymphome de Hodgkin, lymphome anaplasique systémique à grandes cellules	2012	2011
Trastuzumab emtansine (T-DM1, Kadcyla)	HER2	Cancer du sein métastatique HER2-positif	2013	2013
Inotuzumab ozogamicine (Besponsa)	CD22	Leucémie lymphoblastique aiguë récidivante ou réfractaire à précurseurs de cellules B	2017	2017
Polatuzumab vedotin (Polivy)	CD79	Lymphome diffus à grandes cellules B	Non approuvé	2019
Enfortumab vedotin (ASG-22ME, Padcev)	Nectine-4	Cancer urothélial avancé	Non approuvé	2019
Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a, Enhertu)	HER2	Cancer du sein métastatique HER2-positif	Non approuvé	2019
Belantamab mafodotin (GSK2857916, Blenrep)	BCMA	Myélome multiple récidivant / réfractaire	Désignation de médicament orphelin par l'EMA, 2017	2020
Sacituzumab govitecan (IMMU-132, Trodelvy)	TROP2	Cancer du sein triple négatif	Non approuvé	2020

Le Kadcyla® ou ado-trastuzumab emtansine, se situe à la frontière entre l'immunothérapie et les nanomédicaments du fait de sa taille de l'ordre du nanomètre. C'est un anticorps conjugué qui contient du trastuzumab lié de façon covalente au DM1. Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 capable de reconnaître et fixer la protéine HER2. En se fixant sur HER2, protéine présente en grande quantité à la surface de certaines cellules cancéreuses, le trastuzumab active des cellules du système immunitaire. Celles-ci détruisent alors les cellules cancéreuses. Le DM1, quant à lui, est un inhibiteur de microtubules, dérivé de la maytansine. Cette association confère à l'agent cytotoxique une sélectivité pour les cellules tumorales surexprimant HER2. En se fixant sur la tubuline des cellules cancéreuses, le DM1 empêche la division et la croissance des cellules cancéreuses en interrompant la formation du cytosquelette, conduisant ainsi à la mort cellulaire par apoptose (53).

Son efficacité a été prouvée notamment au cours de l'étude EMILIA. Cette étude regroupe les patientes atteintes de cancer du sein avancé ou métastatique, et compare l'association lapatinib/capécitabine et le Kadcyla®. Ce dernier a présenté une efficacité et une tolérabilité supérieures à la capécitabine plus lapatinib, ce qui peut se traduire par une amélioration de la qualité de vie liée à la santé (54). Kadcyla® a obtenu une AMM en monothérapie dans le cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé ou résecable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane.

Il existe donc encore peu d'ADC approuvés par les autorités de santé, mais plus de 80 autres ADC sont encore en cours de développement clinique dans le monde (51).

#### *4.1.3. Le transfert adoptif de cellules*

A ce jour en Europe, deux médicaments utilisant cette technologie ont obtenu une autorisation de mise sur le marché ; le tisagenlecleucel (Kymriah®) et l'axicabtagene ciloleucel (Yescarta®), dont les applications sont répertoriées dans le *Tableau IV*.

**Tableau IV** : Indications des thérapies CAR-T cell ayant reçu une approbation (55).

Nom	Antigène cible	Application	Approbation
<b>Axicabtagene ciloleucel</b> (Yescarta®)	CD19	Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.	2017 (FDA)
<b>Tisagenlecleucel</b> (Kymriah®)	CD19	Leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B récidivant ou réfractaire.	2018 (FDA)

Tisagenlecleucel est une cellule CAR-T anti-CD19 de deuxième génération. Il cible et élimine les cellules B exprimant CD19 et a montré une efficacité contre les lymphomes à cellules B. Son efficacité et sa sécurité ont été évalués au cours de l'étude de phase 2 monocentrique JULIET (NCT02445248) où 93 patients ont reçu une perfusion et des taux élevés de réponses durables ont été produits (56,57).

Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) est lui aussi une thérapie autologue à cellules CAR-T anti-CD19. Il a montré une efficacité chez des patients atteints de lymphome réfractaire à grandes cellules B après l'échec du traitement conventionnel au cours de l'étude ZUMA-1 (NCT02348216). Dans la phase II de cet essai, 111 patients ont été recrutés tous atteints : soit d'un lymphome diffus à grandes cellules B, soit d'un lymphome médiastinal primaire à cellules B, soit d'un lymphome folliculaire transformé qui avaient une maladie réfractaire malgré le traitement préalable recommandé. Les patients ont reçu une dose cible de  $2 \times 10^6$  cellules CAR-T anti-CD19 par kilogramme de poids corporel après avoir reçu un régime de conditionnement de cyclophosphamide et de fludarabine à faible dose. Parmi les 111 patients inscrits, axi-cel a été fabriqué avec succès pour 110 (99%) et administré à 101 (91%). Le taux de réponse objective était de 82% et le taux de réponse complète était de 54%. Avec un suivi médian de 15,4 mois, 42% des patients ont continué à avoir une réponse, 40% ayant continué à avoir une réponse complète. Le taux global de survie à 18 mois était de 52% (58,59).

D'autres thérapies autologues sont actuellement en cours d'évaluation dans de nombreux essais comme on peut le remarquer dans le *Tableau V* (60).

**Tableau V** : Liste des essais cliniques ouverts sur les cellules CAR-T allogéniques génétiquement modifiées (60).

Antigène cible	Maladie	Identifiant ClinicalTrial.gov	Parrainer
CD19	Leucémie et lymphome R / R CD19 <sup>+</sup>	<a href="#">NCT03166878</a>	Hôpital général chinois de l'APL
	R / R B-ALL	<a href="#">NCT02746952</a>	Institut de Recherches Internationales Servier
	R / R à grandes cellules B ou lymphome folliculaire	<a href="#">NCT03939026</a>	Thérapeutique allogène
	R / R NHL ou B-ALL	<a href="#">NCT03666000</a>	Biosciences de précision
	Tumeurs malignes des cellules R / RB	<a href="#">NCT04035434</a>	CRISPR Therapeutics
	Tumeurs malignes hématologiques à cellules R / RB	<a href="#">NCT03229876</a>	Laboratoire de Shanghai Bioray
	Patients âgés (≥ 60 ans) atteints de LAL R / R CD19 <sup>+</sup> B	<a href="#">NCT02799550</a>	L'hôpital affilié de l'Académie chinoise des sciences médicales militaires
CD19 et CD20 ou CD22	Leucémie ou lymphome R / R	<a href="#">NCT03398967</a>	Hôpital général chinois de l'APL
CD123	Leucémie myéloïde aiguë	<a href="#">NCT03190278</a>	Collectis SA
BCMA	Le myélome multiple	<a href="#">NCT03752541</a>	Laboratoire de Shanghai Bioray
	Le myélome multiple	<a href="#">NCT04093596</a>	Thérapeutique allogène
Ligands NKG2D	Cancer colorectal métastatique non résécable	<a href="#">NCT03692429</a>	Celyad
Mésothéline	Mésothéline <sup>+</sup> tumeurs solides	<a href="#">NCT03545815</a>	Hôpital général chinois de l'APL

B-ALL, leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B; BCMA, antigène de maturation des cellules B; CAR, récepteur d'antigène chimérique; LNHL, lymphome non hodgkinien; NKG2D, récepteur D des cellules tueuses naturelles; R / R, en rechute et / ou réfractaire.

Malheureusement, plusieurs obstacles subsistent. Les résultats des essais sur les tumeurs solides se sont révélés décevants. Par ailleurs, la fabrication de ces agents de façon sûre et efficace à grande échelle pose des problèmes qui sont encore non résolus. De plus, la toxicité liée au traitement doit être surmontée ; en effet les interactions robustes des cellules CAR-T avec les cellules cancéreuses et/ou les cellules immunitaires de l'hôte peuvent entraîner chez certains patients un cercle vicieux d'activation croisée des cellules immunitaires et des cytokines, entraînant une augmentation parfois mortelle des niveaux systémique des cytokines (60)

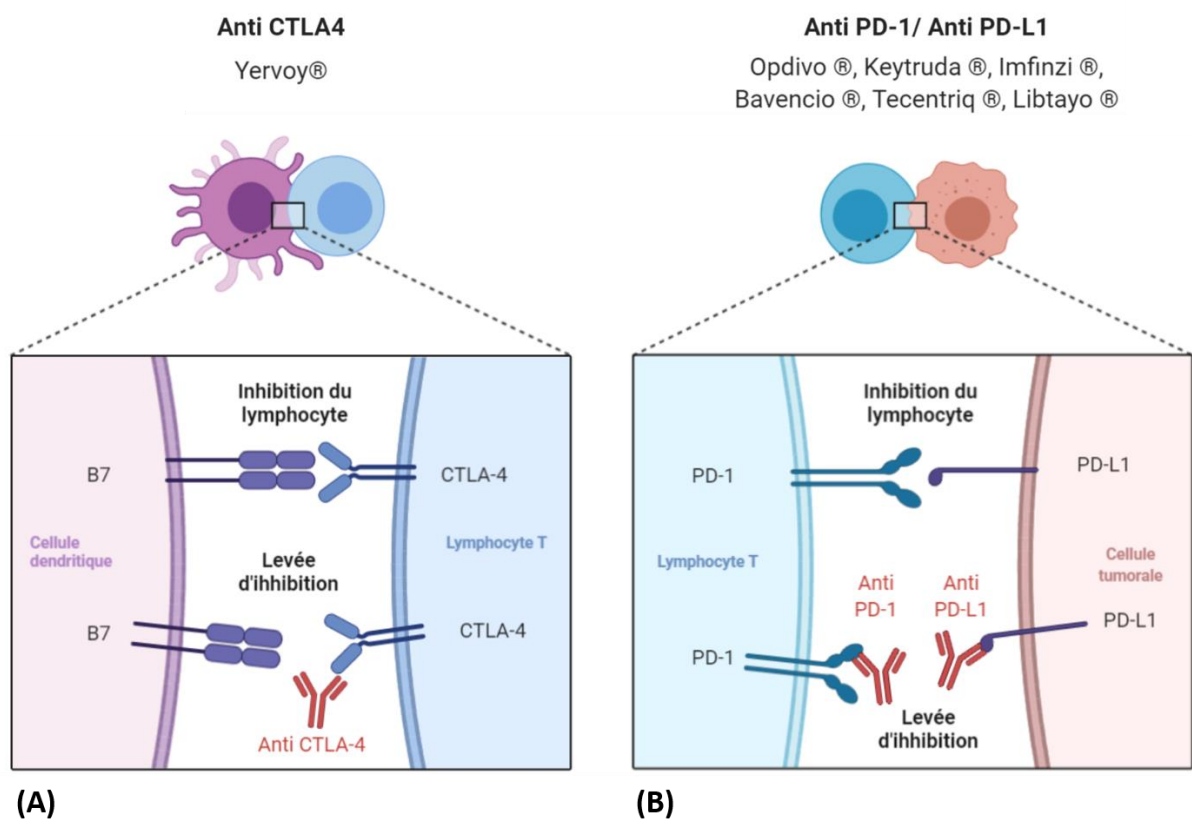


## 4.2. Immunothérapie active

### 4.2.1. Les modulateurs de points de contrôle immunologique

Les trois catégories principales de modulateurs de points de contrôle immunologiques sont les **anti-CTLA4**, les **anti-PD-1** et les **anti-PD-L1** (*Figure 8*). A la différence des anticorps vus précédemment qui bloquent la signalétique cellulaire, les modulateurs de point de contrôle, eux, déclenchent le système immunitaire. Ils permettent tous de bloquer les « freins d'immunité afin de réactiver le système immunitaire *via* les lymphocytes T. Un grand nombre d'essais étudient l'utilisation de ces médicaments dans le cadre du traitement contre le cancer. En effet, en juillet 2017, l'Institut National Du Cancer a recueilli et identifié les essais cliniques en cours :

- Pour les anti-CTLA4 : 282 essais cliniques étaient en cours à cette date, dont 39 en phase III ou IV (61,62).
- Pour les anti-PD-1 : 733 essais cliniques étaient en cours à cette date, dont 83 en phase III ou IV,
- Et pour les anti-PD-L1 : 311 essais cliniques étaient en cours à cette date, dont 50 en phase III ou IV,



**Figure 8:** Schéma représentant les principaux mécanismes des modulateurs de points de contrôle immunologique. On peut voir le mécanisme de levée d'inhibition des anti CTLA4 (A) et celui des anti PD-1 et des anti PD-L1.

La première génération des inhibiteurs de point de contrôle cible **le récepteur CTLA4**. Seul un anti CTLA4 a obtenu une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), l'ipilimumab (Yervoy®). Cet anticorps monoclonal anti CTLA4, administré uniquement par voie intraveineuse, a initialement reçu l'approbation de la FDA pour le mélanome malin y compris le mélanome non résecable ou métastatique. Il a depuis reçu d'autres approbations notamment dans le traitement du carcinome rénal, celui du cancer colorectal, ou encore du carcinome hépatocellulaire. Il est également à l'étude dans d'autres indications comme les tumeurs génito-urinaires, les tumeurs pancréatiques rares et les tumeurs de la vésicule biliaire. Il est aussi approuvé par la FDA pour utilisation en association avec nivolumab pour le carcinome rénal avancé, pour le cancer colorectal et, plus récemment, pour un carcinome hépatocellulaire (63).

De nouveaux modulateurs sont par la suite apparus, **les anti PD-1**, et ont su démontrer une efficacité supérieure et une toxicité diminuée par rapport aux anti CTLA4. En effet L'anticorps anti PD-1 pembrolizumab (Keytruda®) a prolongé la survie sans progression et la

survie globale et a eu une toxicité de grade moins élevée que l'ipilimumab chez les patients atteints de mélanome avancé (64).

De la même manière l'anticorps monoclonal anti PD-1 nivolumab (Opdivo®) seul ou associé à l'ipilimumab a amélioré de manière significative la survie sans progression, par rapport à l'ipilimumab, chez les patients atteints de mélanome métastatique non préalablement traités (65). En outre il est intéressant de relever que les résultats de l'association des 2 médicaments versus l'un ou l'autre agent seul suggèrent une activité complémentaire entre le blocage PD-1 et CTLA-4, en particulier pour les patients atteints de tumeurs PD-L1-négatives (65).

A ce jour, donc, trois anticorps anti PD-1 ont vu leur utilisation autorisée par l'EMA (European Medicines Agency) et la FDA (*Tableau VI*); le nivolumab (Opdivo®), le pembrolizumab (Keytruda®) et plus récemment le cemiplimab (Libtayo®) (66).

**Tableau VI** : Indications des modulateurs de points de contrôle anti PD-1 (66).

Nom	Point de contrôle modulé	Application	Approbation
<b>Nivolumab</b> (Opdivo®)	Anti PD-1	Mélanome avancé, non résecable / métastatique	2014 (FDA)
		Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)	2015 (FDA)
		Cancer du rein avancé (CCR)	2015 (FDA)
		Lymphome de Hodgkin	2016 (FDA)
		Cancer épidermoïde métastatique récidivant de la tête et du cou (SCCHN)	2016 (FDA)
		Cancer urothélial chirurgicalement non résecable ou métastatique	2017 (FDA)
		Carcinome hépatocellulaire (CHC)	2017 (FDA)
		Cancer du poumon à petites cellules (CPPC)	2018 (FDA)
		En association avec l'ipilimumab dans le cancer colorectal métastatique	2018 (FDA)
<b>Pembrolizumab</b> (Keytruda®)	Anti PD-1	Mélanome métastatique	2014 (FDA)
		Cancer du poumon non à petites cellules métastatique (CPNPC)	2015 (FDA)
		Cancer épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique	2016 (FDA)
		lymphome de Hodgkin	2017 (FDA)
		Cancer urothélial non résecable ou métastatique	2017 (FDA)
		Tumeurs solides non résecables ou métastatiques	2017 (FDA)
		Cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique	2018 (FDA)
		Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (PMBCL)	2018 (FDA)
		Carcinome à cellules de Merkel	2018 (FDA)
		Cancer du rein métastatique	2018 (FDA)
		Traitement adjuvant du mélanome positif aux ganglions lymphatiques après résection complète	2019 (FDA)
<b>Cémiplimab</b> (Libtayo®)	Anti PD-1	Carcinome épidermoïde cutané métastatique	2018 (FDA)

La dernière catégorie des modulateurs de point de contrôle immunologique sont **les anti PD-L1**. De la même manière que les anti PD-1, les anti PD-L1 bloquent l'interaction PD-1/PD-L1 qui conduit à divers mécanismes diminutifs tels que l'inhibition de l'apoptose des cellules tumorales, l'épuisement des cellules effectrices T périphériques et la conversion des cellules effectrices T en cellules T régulatrices. Ainsi, ce blocage de la voie PD-1 améliore l'activité anti-tumorale des lymphocytes T et donc le contrôle immunitaire et la destruction des cellules cancéreuses (67,68). Trois anti PD-L1 sont actuellement approuvés : l'avelumab (Bavencio®), durvalumab (Imfinzi®) et l'atezolizumab (Tecentriq®) (66). Ces immunothérapies ont été approuvées dans diverses indications listées dans le *Tableau VII*.

**Tableau VII** : Indications des modulateurs de points de contrôle anti PD-L1 (66).

Nom	Point de contrôle modulé	Application	Approbation
<b>Avelumab</b> (Bavencio®)	Anti PD-L1	Carcinome métastatique à cellules de Merkel (MCC)	2015 (FDA)
		Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique	2017 (FDA)
		En association avec l'axitinib (Inlyta®) pour le traitement de première intention des patients atteints d'un carcinome rénal avancé (CCR)	2019 (FDA)
<b>Durvalumab</b> (Imfinzi®)	Anti PD-L1	Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique (mUC)	2017 (FDA)
		Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade III pour des tumeurs non résectables chirurgicalement	2018 (FDA)
<b>Atezolizumab</b> (Tecentriq®)	Anti PD-L1	Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique (mUC)	2016 (FDA)
		Cancer du poumon non à petites cellules métastatique (CPNPC)	2016 (FDA)
		En association avec le bevacizumab, le paclitaxel et le carboplatine pour le traitement initial du cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde métastatique (CPNPC)	2018 (FDA)
		En association avec le carboplatine et l'étoposide, pour le traitement initial des adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules de stade étendu	2019 (FDA)
		En association avec le paclitaxel chez les adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif non résectable localement avancé ou métastatique	2019 (FDA)

Il existe encore peu de données dans la littérature concernant les différences possibles entre les inhibiteurs PD-1 et PD-L1 en termes de toxicité. Puisque qu'aucune comparaison directe n'a encore été faite entre les différents inhibiteurs de point de contrôle immunologique, lorsque l'activité et la tolérance sont similaires, il est impossible de recommander l'utilisation d'un médicament plutôt qu'un autre (69). Outre cette difficulté les patients ont également tendance à rechuter en raison de mécanismes de résistance acquis. Il apparaît donc important de mieux comprendre la base moléculaire de la résistance aux tumeurs (70) et d'associer à ces immunothérapies l'utilisation de biomarqueurs afin d'administrer au mieux le bon traitement au bon patient (61).

#### 4.2.2. Les vaccins thérapeutiques

Le sipuleucel-T est le seul vaccin thérapeutique ayant reçu une AMM en cancérologie (cancer de la prostate métastatique). Il nécessite de prélever des cellules dendritiques du patient à partir d'un échantillon sanguin. Ces cellules sont ensuite mises en présence, *in vitro*, d'un antigène tumoral retrouvé dans 95 % des cancers de la prostate (la phosphatase acide

prostatique). Une fois réinjectées dans l'organisme du patient, elles présentent cet antigène aux lymphocytes T et déclenchent une réponse cytotoxique antitumorale (71). Le bénéfice clinique de ce vaccin à cellules dendritiques a été prouvé par l'étude IMPACT, publiée en 2010. Cette étude en double aveugle, contrôlée par placebo, a recruté 512 patients présentant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Un bénéfice significatif de 4,1 mois en survie globale a été observé en faveur du vaccin (21,7 mois dans le bras placebo contre 25,8 mois dans le bras expérimental ;  $p = 0,03$ ). La toxicité était plus importante dans le bras expérimental, avec une augmentation des syndromes para-grippaux (frissons, myalgies, fièvre), la plupart du temps de grades modérés (1-2) (72).

De nombreux autres vaccins thérapeutiques sont actuellement à l'étude. Certains essais testent également leur association avec des immunomodulateurs dans le but d'obtenir une synergie et d'intensifier la réponse immunitaire induite par la vaccination (*Tableau VIII*).

**Tableau VIII** : Liste des Essais cliniques évaluant l'efficacité des vaccins à base de néoantigènes chez les patients cancéreux (46).

Main types of cancer vaccine strategies and related clinical trials.

Cancer vaccine strategies	Target tumor antigen in clinical trial	Cancer type	Approach	Reference	
Dendritic cell vaccine	MAGE-1	Melanoma	Peptide-Pulsed APCs	[46]	
	Whole tumor antigens	Melanoma	Tumor Lysates-Pulsed DCs	[47]	
	Whole tumor antigens (Phase I)	Solid malignancies	Tumor Lysates-Pulsed DCs	[49]	
	Whole tumor antigens(Phase II)	Melanoma	Tumor Lysates-Pulsed DCs	[62]	
	Whole tumor antigens, CEA	Colon cancer	RNA-Transfected DCs	[51]	
		Melanoma			
		Lung adenocarcinoma			
	MHC class I- and II-restricted peptides(Phase III)	Melanoma	Peptide-Pulsed APCs	[54]	
	Mannan-MUC1 fusion protein	Adenocarcinoma	Recombinant protein-Pulsed DCs	[55]	
	Lapuleucel-T: BA7072 antigen (Phase I)	Metastatic breast cancer Metastatic ovarian cancer Metastatic colorectal cancer	Recombinant protein-Pulsed APCs	[57]	
Sipuleucel-T: PA2024 consisting of a prostate antigen, prostatic acid phosphatase (Phase III)	Castration-resistant prostate cancer	Recombinant protein-Pulsed PBMCs	[58]		
gp100, tyrosinase	Melanoma	Peptide-Pulsed plasmacytoid DCs	[67]		
Peptide vaccine	Neoantigens: MEL21, MEL38, MEL218 (Phase I)	Melanoma	Peptide-Pulsed DCs	[69]	
	Multipetptides: shared melanoma peptides, cancer testis antigens) (Phase II)	Melanoma	Multipetptides	[71]	
	Multipetptides: tumor-associated peptides (Phase I)	Glioblastoma	Multipetptides	[73]	
	gp100 (Phase II)	Melanoma	Modified peptide	[74]	
	gp100 (Phase III)	Melanoma	Modified peptide	[75]	
	CEA (Phase I)	Pancreatic adenocarcinoma	Modified peptide	[76]	
	p53	Colorectal cancer	Synthetic long peptide	[81]	
	P53 (Phase II)	Ovarian cancer	Synthetic long peptide	[82]	
	Multiple peptides (Phase II)	Non-small cell lung cancer	Personalized peptide	[86]	
	Multiple peptides (Phase III)	Glioblastoma	Personalized peptide	[88]	
	Tecemotide: mucin 1 (Phase III)	Non-small cell lung cancer	Specific peptide	[93]	
	Genetic vaccine	Melan A, tyrosinase (Phase I)	Melanoma	DNA vaccine	[101]
	PRAME, PSMA (Phase I)	Solid tumors	DNA vaccine	[102]	
	CureVac: PSA, PSCA, PSMA, and STEAP1 (Phase I/II)	Prostate cancer	RNA vaccine	[109]	
	CEA	Several types of cancer	Poxvirus vector	[110]	
PROSTVAC: PSA (Phase II)	Castration-resistant prostate cancer	Poxvirus vector	[112]		
TG4010: MUC1 (phase IIb)	Non-small cell lung cancer	vaccinia Ankara vector	[115]		
T-VEC: Whole tumor antigens (Phase III)	Melanoma	Oncolytic virus vaccine	[120]		

Note: APC, antigen-presenting cell; DC, dendritic cell; CEA, the carcinoembryonic antigen; MHC, the major histocompatibility complex; PBMC, peripheral blood mononuclear cells; PRAME, preferentially expressed antigen in melanoma; PSMA, prostate-specific membrane antigen; PSA, prostate-specific antigen; PSCA, prostate stem cell antigen; STEAP1, the six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 1.

De manière générale, dans le domaine de l'immunothérapie, de nombreuses approches sont en cours de développement : 1 375 essais cliniques en immunothérapie anti-cancéreuse sont répertoriés sur le site [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). L'objectif de cette recherche clinique est d'obtenir une réponse immunitaire ciblant les cellules cancéreuses (73).

Des avantages en termes de survie globale par rapport aux thérapies conventionnelles ont été démontrés pour les patients traités par ces immunothérapies, conduisant à de multiples approbations de ces thérapies par les autorités réglementaires. Cependant, seule une minorité de patients développent une réponse tumorale objective avec des bénéfices de survie à long terme. En outre, l'administration systémique d'immunothérapies peut être responsable de toxicités auto-immunes (éruptions cutanées, hépatotoxicité, hémopathies...) (74). Ce risque augmente considérablement avec, par exemple, les associations anti-PD (L) 1 et anti-CTLA-4 et entrave actuellement le développement d'immunothérapies en triple association. De plus, le prix de ces nouveaux traitements est probablement trop élevé pour être systématiquement remboursé par les assurances maladie pour toutes les indications potentielles où l'immunothérapie a montré une activité (c'est-à-dire dans plus de 30 types de cancers différents) (75).

C'est pourquoi, il apparaît nécessaire de cibler au mieux les patients éligibles à ces thérapies en prévoyant leur réponse au traitement, notamment à l'aide de biomarqueurs. De plus, il est intéressant de concevoir des solutions pour protéger les patients des toxicités induites par ces thérapies et/ou pour réduire ces toxicités, tout en permettant l'association des immunothérapies afin d'obtenir un effet synergique bénéfique.

**Points de synthèse :**

- L'immunothérapie passive permet de cibler des récepteurs afin de bloquer ou activer la signalétique cellulaire. On y retrouve les anticorps non conjugués, les ADC et le transfert adoptif de cellules.
- L'immunothérapie active a pour objectif de stimuler le système immunitaire du patient afin de le rendre apte à attaquer et éradiquer les cellules néoplasiques. Les principaux types d'immunothérapies actives sont : les modulateurs de point de contrôle immunologique et la vaccination thérapeutique.
- De nombreuses applications cliniques ont été développées et d'autres encore sont aujourd'hui à l'étude, mais pour la plupart d'entre elles, seul un faible pourcentage de patients répond au traitement et des solutions doivent être mises en place pour élargir leurs applications telle que l'association à des thérapies immunomodulatrices comme les nanomédicaments.



## IV. Nanomédicaments et immunothérapie : le combo gagnant en oncologie

Il a été mis en évidence précédemment que le ciblage thérapeutique du cycle cancer-immunité (*Figure 9*) en oncologie a pris une place conséquente dans la réalité clinique ces dernières années. Cependant chacune des thérapies décrites au préalable rencontre certaines limites notamment au niveau de leur toxicité, leur efficacité, leur délivrance ou encore de la proportion de patients qui en bénéficient. Afin de palier à ces difficultés, il a récemment été introduit une nouvelle stratégie consistant à combiner les nanomédicaments et l'immunothérapie dans le but de potentialiser leurs bénéfices réciproques, et limiter leurs effets indésirables ; on parle de nano-immunothérapie.

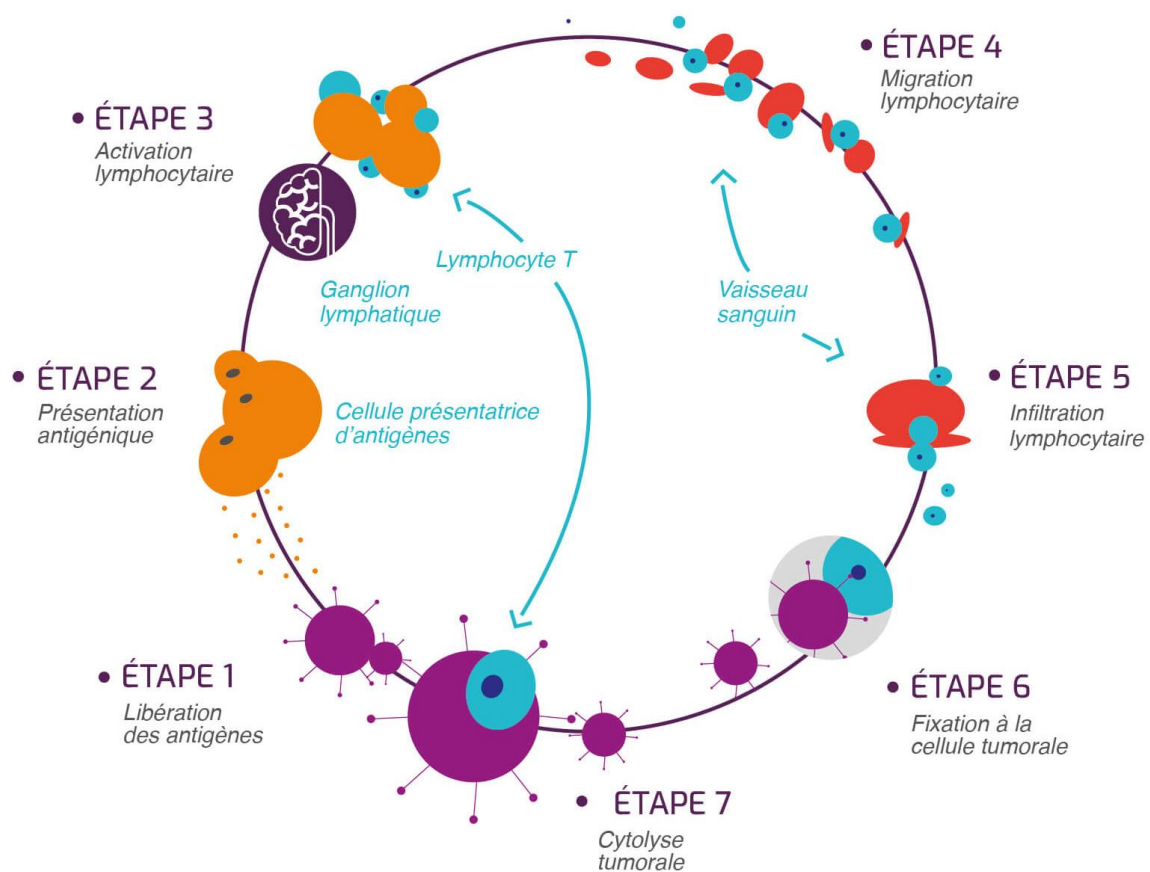
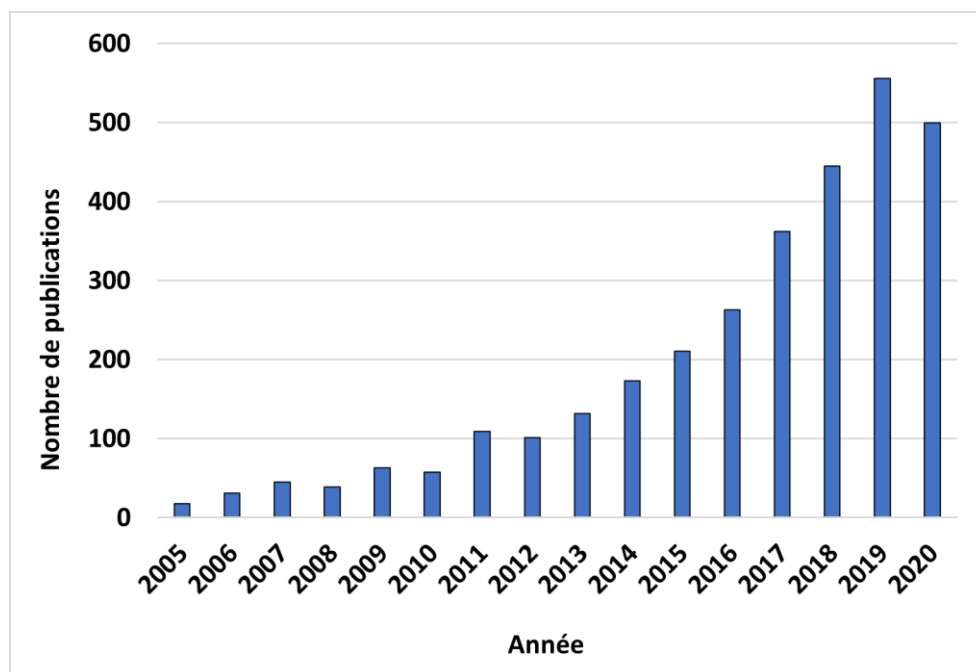


Figure 9: Illustration schématique du cycle cancer-immunité (76).

En effet, ces dix dernières années, le nombre de publications sur la nano-immunothérapie n'a cessé d'augmenter. Comme le montre la *Figure 10*, les recherches effectuées sur Pubmed permettent de dénombrer 58 publications associées à la nano-immunothérapie en 2010 contre 500 publications pour l'année 2020. Le nombre de ces publications s'est encore plus accentué ces 5 dernières années passant de 211 publications en 2015 à 500 en 2020. Cette constante augmentation démontre l'intérêt croissant pour cette nouvelle stratégie thérapeutique et les grands espoirs qui y sont associés.



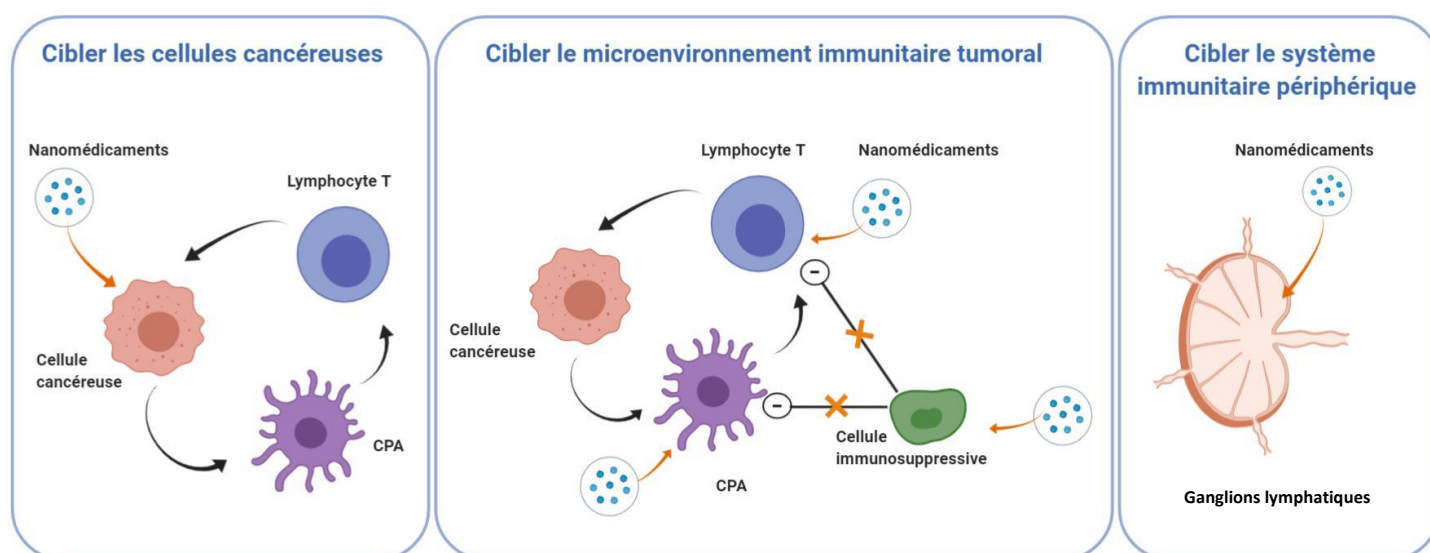
**Figure 10:** Nombre de publications sur la nano-immunothérapies ces 15 dernières années. Les recherches ont été effectuées en janvier 2021 sur Pubmed en utilisant les mots clés [(nanoparticle) ET (immunotherapy)].

## 1. Ce que les nanomédicaments apportent à l'immunothérapie

Ces dernières années ont vu se développer de nombreuses thérapies et de grands progrès cliniques dans le domaine de l'immunothérapie. Ces thérapies ne fonctionnent malheureusement bien que dans des sous-groupes relativement restreints de patients. De plus, il est apparu que certains patients présentent des lésions « froides » non immunoréactives. En réponse à ces difficultés, de plus en plus de formulations de nanomédecine ont été utilisées pour potentialiser l'immunité anticancéreuse et pour créer une synergie avec des immunothérapies (77).

Trois axes principaux (*Figure 11*) ont été explorés dans l'idée d'améliorer l'impact des immunothérapies grâce aux nanomédicaments (77,78) :

- Cibler les cellules cancéreuses dans le but de provoquer la mort cellulaire immunogène, en synergie avec l'immunothérapie.
- Immunomoduler le microenvironnement immunitaire tumoral afin de moduler l'environnement tumoral de façon locale pour favoriser l'immunoactivation.
- Cibler le système immunitaire périphérique (ganglions lymphatiques, rate...) pour potentialiser la présentation de l'antigène et activer les cellules immunitaires dans les organes lymphoïdes secondaires.

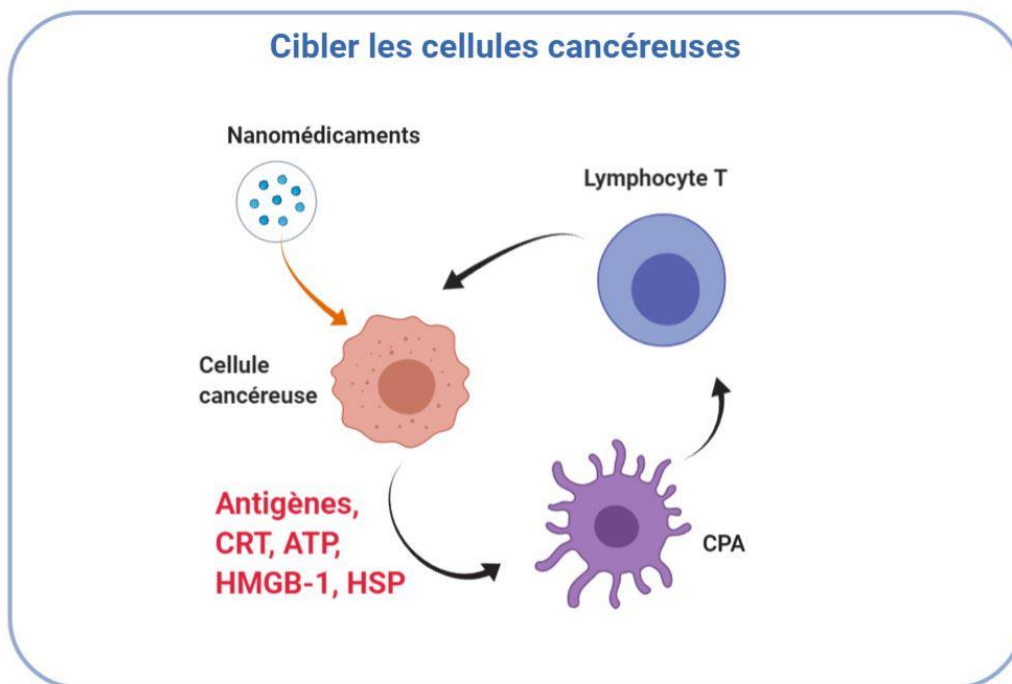


**Figure 11:** Combiner nanomédecine et immunothérapie, les principaux axes explorés dans le but d'améliorer l'impact de l'immunothérapie : cibler les cellules cancéreuses, cibler le microenvironnement immunitaire tumoral et cibler le système immunitaire périphérique.

## 1.1. Cibler les cellules cancéreuses

A ce jour, il est établi que certains traitements contre le cancer peuvent provoquer la mort de cellules tumorales de manière immunogène (79). Cette mort cellulaire immunogène (ICD) est un mode spécifique de mort cellulaire associé à la libération d'antigène tumoraux et de modèles moléculaires associés au danger (DAMP : Damage Associated Molecular Pattern) qui amplifient de façon importante l'immunité anticancéreuse (77).

Les chimiothérapies, telles que la doxorubicine, l'oxaliplatine et le cyclophosphamide, font partie des traitements anticancéreux pouvant induire l'ICD (80). En attaquant les cellules néoplasiques, ces chimiothérapies provoquent la libération de DAMP, d'antigènes tumoraux et de cytokines pro-inflammatoires permettant un traitement optimisé des antigènes tumoraux par les cellules présentatrices d'antigène (CPA), et, par la même occasion, une génération de cellules T cytotoxiques capable d'éradiquer les tumeurs (77,80).



**Figure 12:** Nano-immunothérapie basée sur le ciblage des cellules cancéreuses. Les nanomédicaments permettent l'induction de l'ICD par l'intermédiaire de plusieurs facteurs immunogènes et stimulent l'immunité anticancéreuse.

Plusieurs facteurs immunogènes accompagnant l'ICD ont été identifiés (*Figure 12*) : l'exposition de la calréticuline pré-apoptotique (CRT) à la surface des cellules cancéreuses, la libération d'adénosine triphosphate (ATP) pendant la phase de soufflage de l'apoptose, l'exode post-apoptotique de haute mobilité (HMGB-1) et les protéines de choc thermique (HSP). L'ATP sert d'agent chimioattractif pour recruter les CPA. La CRT agit comme un signal facilitant l'englobement des cellules tumorales mourantes et de leurs débris par les CPA. Enfin, le HMGB-1 et les HSP stimulent la présentation de l'antigène aux cellules T. Tous ces signaux permettent le déclenchement plus rapide d'une réponse immunitaire spécifique de la tumeur (77,79,80).

Ainsi, l'administration d'une chimiothérapie en amont d'un traitement immunothérapeutique comme les anti PD-1, anti PD-L1 ou encore les anti CTLA4, permet de stimuler la réponse antitumorale en induisant l'ICD et la prolifération de cellules T, et par conséquent, d'améliorer l'efficacité de ces thérapies de blocage des points de contrôles.

Enfin, les nanomédicaments s'avèrent jouer un rôle clé dans cette stratégie thérapeutique. En effet, plusieurs travaux ont démontré que les nanomédicaments présentent de nombreux avantages vis-à-vis des médicaments chimiothérapeutiques standards. Plusieurs travaux ont ainsi démontré que l'encapsulation de certaines chimiothérapies dans des nanoparticules permet d'obtenir une ICD significativement améliorée en comparaison avec le même médicament libre (81,82). C'est le cas de l'oxaliplatine qui a induit une plus forte infiltration de lymphocytes T cytotoxique dans la tumeur sous forme nanoparticulaire comparé à sa forme libre (82). C'est le cas également de la doxorubicine liposomale (Doxil®) qui a provoqué une immunopotentialisation beaucoup plus forte que la doxorubicine administrée à la même dose (81).

En induisant une ICD importante, les nanomédicaments contribuent donc à stimuler le cycle cancer immunité et à améliorer l'impact des immunothérapies en leur servant d'amorçage. En augmentant l'immunogénicité, ils apportent un avantage considérable et permettent de répondre au défi des patients non-répondant aux immunothérapies, probablement dû à un microenvironnement tumoral immunosuppresseur et/ou à une faible immunogénicité des tumeurs du patient.

## 1.2. Cibler le microenvironnement tumoral

Le deuxième axe important dans le développement de la nano-immunothérapie repose sur la compréhension du micro-environnement tumoral (TME). En effet, les tumeurs sont souvent considérées à tort comme une simple masse cellulaire, alors qu'elles présentent des caractéristiques beaucoup plus complexes. Elles possèdent un microenvironnement élaboré comprenant des vaisseaux sanguins, des cellules immunitaires et produisant une grande quantité de cytokines influant sur leur croissance et leur capacité immunosuppressive. Le TME fournit ainsi aux tumeurs une barrière aux immunothérapies qui va bien au-delà de l'expression de PD-1 ou CTLA4 (83).

Dans le cadre de l'immunothérapie, la réponse des patients au traitement est fortement liée à la complexité et au type de microenvironnement accompagnant leur tumeur. Ces dernières années une analyse approfondie de la diversité des TME a relevé qu'il existe différentes classes de TME permettant de prédire et de guider la réactivité immunothérapeutiques de certains traitements comme celle des modulateurs de points de contrôles immunologiques (84,85). On retrouve donc :

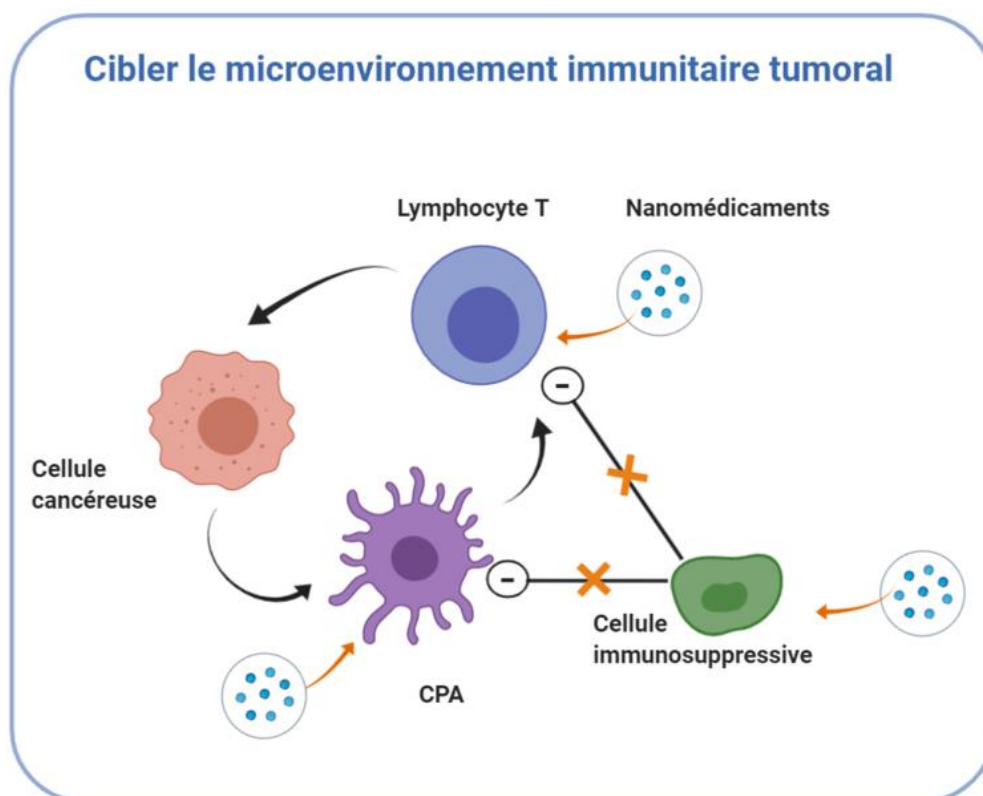
- Des TME infiltrés-exclus : dans lesquels les lymphocytes T cytotoxiques restent en périphérie de la masse tumorale.
- Des TME infiltrés-inflammés : caractérisés par une forte infiltration de Lymphocytes T cytotoxiques et une abondance de l'expression de PD-L1 à la surface des cellules tumorales. Dans ce type de TME plus inflammé apparaît également une sous classe dans laquelle apparaissent des structures lymphoïdes tertiaires (TLS) dont la composition s'apparente à celle des ganglions lymphatiques. Cette sous classe est souvent corrélée à un pronostic positif (84).

L'état inflammatoire propre à chaque individu, et conditionné par de multiples facteurs, peut donc affecter le caractère du TME et ainsi déterminer la réactivité de la tumeur aux traitements (83).

Dans ce contexte, la nanomédecine offre la possibilité de cibler sélectivement un sous type cellulaire et d'aider à remodeler le TME en faveur des immunothérapies, tout en évitant une exposition systémique qui risquerait de provoquer une réaction immunitaire déséquilibrée.

Plusieurs stratégies peuvent être mises en place pour remodeler le TME et permettre d'améliorer l'efficacité des immunothérapies (Figure 13). Les nanomédicaments peuvent favoriser l'immunité anticancéreuse :

- En potentialisant les cellules effectrices comme les lymphocytes T.
- Ou en inhibant les molécules ou les cellules immunosuppressives comme les macrophages associés aux tumeurs (TAM) (77,83).



**Figure 13:** Nano-immunothérapie basée sur le ciblage du TME. Les nanomédicaments sont utilisés pour potentialiser les cellules effectrices et inhiber les cellules immunosuppressives dans le but d'améliorer l'action des immunothérapies.

De nombreuses techniques ont été mises en place pour potentialiser les cellules effectrices grâce à la nanomédecine et de cette manière agir en synergie avec les traitements immunothérapeutiques. Dans le but de co-stimuler les cellules T effectrices, des nanoparticules ont notamment permis le transport et la libération de cytokines capables d'activer ces cellules et de cette manière générer une immunité anti-tumorale efficace tout en limitant les risques de toxicité (86). Outre les cellules T, les macrophages jouent également un rôle important dans

l'immunité tumorale. En l'occurrence, en ciblant les cellules tumorales avec des signaux « mangez moi » par le biais de nanoparticules, les macrophages peuvent être stimulés et phagocyter les cellules tumorales ciblées (87).

Une autre méthode efficace pour favoriser l'action des immunothérapies est donc, toujours, de favoriser l'immunité antitumorale, mais cette fois-ci en atténuant les molécules et les cellules immunosuppressives. Différentes approches peuvent être mises en place ; il est possible de cibler les TAM de phénotype M2 qui soutiennent la croissance tumorale, ou encore de moduler les niveaux de cytokines responsables de la communication entre les cellules du TME (77,83). Certains travaux ont proposé un ciblage des TAM à l'aide de nanoparticules. Elles permettent une meilleure infiltration tumorale et une meilleure sélectivité, et entraînent une inhibition de l'immunosuppression par les TAM et une diminution de la croissance tumorale (88). D'autres études ciblent les cytokines du TME. En effet, le profil de cytokines d'une tumeur peut faire ou défaire la thérapie. C'est pourquoi certaines approches cherchent à réduire les signaux qui stimulent les cellules immunosuppressives ou augmenter les cytokines qui recrutent les cellules effectrices. L'utilisation d'ARNsi contre le facteur de croissance tumorale TGF- $\beta$  ou encore contre le facteur pro-angiogénique VEGF permet d'améliorer le recrutement de lymphocytes T et leur infiltration dans la tumeur. Les nanoparticules permettent de protéger ces ARNsi et leur libération directement dans le cytoplasme cellulaire (83,89).

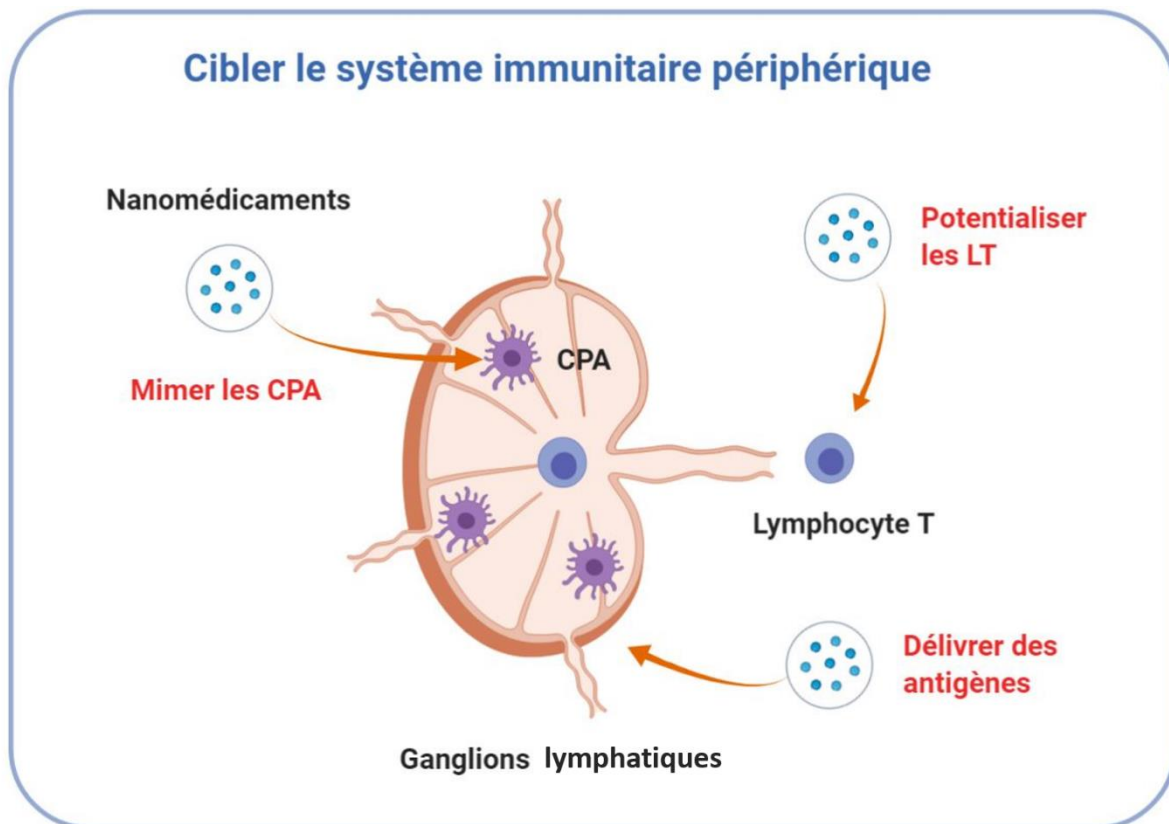
La nanomédecine est donc efficacement utilisée pour cibler les différents types de cellules du TME et modifier leurs fonctions dans l'objectif de préparer un terrain propice aux immunothérapies.

### **1.3. Cibler le système immunitaire périphérique**

Ce troisième axe de développement des nano-immunothérapies se tourne vers le système immunitaire périphérique. Lors de la progression du cancer, les organes lymphoïdes tels que les ganglions lymphatiques et la rate sont affaiblis par la maladie et ne permettent pas au corps de se défendre correctement. En visant ces organes, l'objectif est de restaurer les fonctions de défenses immunitaires et de cette façon stimuler la destruction des cellules néoplasiques (*Figure 14*). Plusieurs stratégies peuvent permettre d'obtenir de tels résultats, notamment potentialiser



la présentation des antigènes tumoraux aux CPA dans les organes lymphoïdes secondaires, ou encore la manipuler et potentialiser les cellules T (77).



**Figure 14:** Nano-immunothérapie ciblant le système immunitaire périphérique.

Toutes les classes d'immunothérapies font face à un défi de livraison et nécessitent de nouvelles technologies pour être délivrées de manière sélective au niveau de leur cible. Ce ciblage permet un meilleur succès des immunothérapies et limite les effets indésirables comme l'auto-immunité et l'inflammation. Dans ce contexte les nanoparticules apportent un avantage considérable à la classe des vaccins thérapeutiques à base de peptides ou de protéines. Ces vaccins provoquent souvent des réponses immunitaires plus faibles que les vaccins constitués d'agents pathogènes vivants, souvent à cause d'une administration inefficace d'antigènes aux organes lymphoïdes secondaires (90).

Pour pallier cela, la nanotechnologie permet d'améliorer l'effet adjuvant de ces vaccins sous-unitaires en ciblant les ganglions lymphatiques et en augmentant la présentation des antigènes tumoraux aux CPA. Cette technique confère de nombreux avantages ; en administrant

ces nano-vaccins par injection locale, l'accumulation d'antigène tumoraux dans les organes lymphoïdes est significativement augmentée, et le ciblage des ganglions permet d'éviter l'exposition systémique. Ces nano-vaccins déclenchent une forte immunité antitumorale et permettent même de s'abstenir de l'utilisation d'adjuvants. De manière générale ils améliorent de façon importante l'efficacité vaccinale et également la tolérance des adjuvants lorsqu'ils sont utilisés (77,90,91).

Une autre stratégie, utilisée pour stimuler le système immunitaire périphérique, est d'exploiter les nanomédicaments pour mimer le rôle des CPA, et ainsi favoriser l'action des immunothérapies. Les CPA sont une composante vitale du système immunitaire adaptatif et ont un rôle essentiel, à savoir, l'absorption et le traitement de l'antigène tumoral, ainsi que sa présentation aux cellules T initiant leur activation. Dans le but d'augmenter leur activité, des CPA synthétiques ont été conçus à partir de nanomatériaux flexibles et fonctionnalisés pour mimer leur rôle crucial. Des particules, telles que les liposomes, sont fonctionnalisées de façon à interagir avec les lymphocytes T en formant des complexes CMH-peptide, et induisent leur activation. Ces CPA synthétiques ont démontré une capacité à médier l'immunothérapie contre le cancer à la fois *in vitro* et *in vivo*. La compréhension croissante de leurs propriétés donnera l'opportunité d'une conception de CPA plus puissantes et pertinentes cliniquement (92).

Une troisième stratégie vise à booster les LT. En effet les nanomédicaments peuvent servir à potentialiser ou modifier les cellules T pour une destruction plus efficace des cellules cancéreuses (77). Plusieurs travaux ont démontré une efficacité importante lorsqu'un traitement adjuvant est administré en parallèle d'une thérapie cellulaire grâce à la nanotechnologie. La plupart des thérapies cellulaires sont limitées par un déclin rapide et une viabilité faible des cellules. La conjugaison de nanoparticules chargées d'un médicament adjuvant (IL-15, IL-21) fournit une stimulation pseudo-autocrine aux cellules T et améliore l'élimination de la tumeur tout en minimisant les effets secondaires systémiques (93).

Toutes ces techniques ciblant le système immunitaire périphérique, offrent la possibilité de potentialiser la présentation de l'antigène tumoral et l'activation de la réponse immunitaire contre la tumeur. En agissant de cette manière, les nanomédicaments participent à l'établissement d'un terrain immunoréactif, propice à l'action des différents types d'immunothérapies, et permettant d'augmenter le taux de réponses à ces thérapies.

## 2. Ce que l'immunothérapie apporte aux nanomédicaments

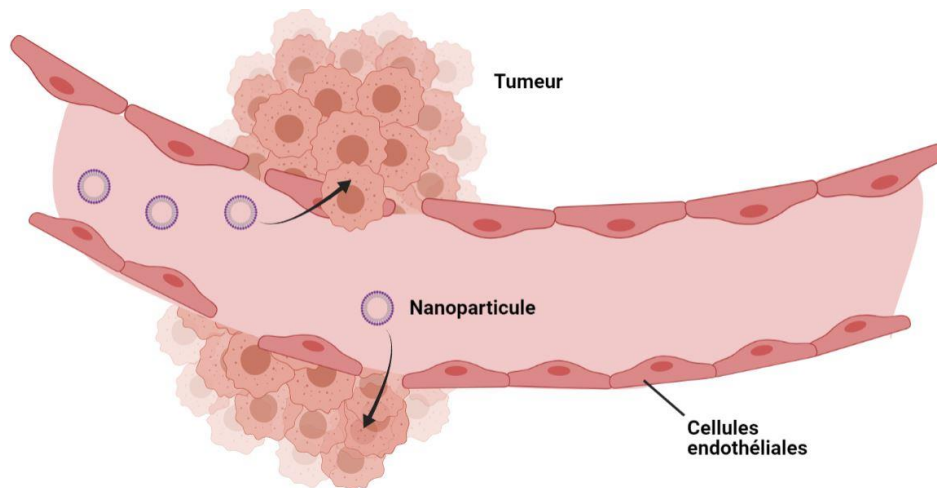
L'immunothérapie peut, elle aussi, apporter de nombreux avantages et améliorer l'impact des nanothérapies, en majeure partie *via* l'immunothérapie passive à l'heure actuelle. Différentes stratégies peuvent être mises en place pour augmenter cet effet de synergie.

D'une part, les immunothérapies peuvent être utilisées pour optimiser le ciblage des nanomédicaments de manière passive. Ainsi, en modifiant le microenvironnement tumoral, certaines immunothérapies sont capables d'améliorer l'effet EPR et augmentent le passage de nanomédicaments de la lumière vasculaire vers les tumeurs. D'autre part, les immunothérapies comme les anticorps monoclonaux ou les fragments d'anticorps peuvent être utilisés à des fins de ciblage actif et permettre d'agir de manière sélective sur les lignées tumorales tout en limitant les effets adverses.

### 2.1. Optimisation du ciblage passif

L'effet de perméabilité et de rétention améliorées (EPR) résulte de l'extravasation de macromolécules ou de nanoparticules à travers les vaisseaux sanguins tumoraux. En effet, les molécules d'une certaine taille tels que les liposomes, ont tendance à s'accumuler dans le tissu tumoral de manière plus abondante que dans les tissus normaux du fait de la présence d'extravasation en périphérie des tumeurs solides et d'un drainage lymphatique déficient (94). L'explication à ce phénomène est que, pour que les cellules tumorales se développent rapidement, elles doivent stimuler l'angiogenèse. Les vaisseaux tumoraux nouvellement formés ont généralement une construction anormale. Les cellules endothéliales sont défectueuses, mal alignées, avec de larges fenestrations, sans couche de muscle lisse, ce qui conduit à un transport anormal des macromolécules vers la lumière de ces vaisseaux (95).

Outre ce mécanisme passif, certains travaux ont montré l'existence d'un mécanisme actif grâce auquel les nanoparticules et les liposomes peuvent également traverser les cellules endothéliales elles-mêmes plutôt que les lacunes formées par ces dernières (*Figure 15*). Ce mécanisme pourrait reposer sur une liaison des nanoparticules aux cellules endothéliales et à un transport intracellulaire à l'aide de canaux transcellulaires formés par des vésicules de connexion (96).



**Figure 15:** Mécanisme de l'effet EPR.

L'existence de l'effet EPR a donc une place importante dans le traitement des patients par la nanomédecine. Cet effet pouvant varier d'un patient à un autre, la quantification du degré d'effet EPR peut s'avérer extrêmement utile dans la prise en charge des patients pour un traitement par nanothérapie contre le cancer (97).

L'accumulation de nanomédecine dans les tumeurs solides peut, de fait, être basé sur cet effet de perméabilité et de rétention amélioré. Cependant l'irrégularité de cet effet ne permet parfois la propagation intra tumorale que d'un faible pourcentage de la dose initiale de médicament. Afin d'augmenter l'utilisation de nanomédicaments en clinique, il est nécessaire de surmonter la faible efficacité de l'effet EPR en optimisant ce dernier. L'effet EPR est maximisé lorsque la matrice extracellulaire intratumorale est faible et qu'il y a une grande quantité de vaisseaux sanguins angiogéniques (98). Plusieurs techniques ont donc été étudiées dans le but de remodeler la vascularisation tumorale et d'augmenter l'effet EPR pour une meilleure absorption et accumulation des nanothérapies.

Dans le cadre de ce remodelage vasculaire, certaines immunothérapies permettent une augmentation de la densité de vaisseaux sanguins dans les tumeurs centrales, ce qui permettrait une optimisation de l'effet EPR et une augmentation de l'assimilation des nanoparticules (99). C'est le cas, par exemple, d'immunoliposomes furtifs de trastuzumab qui ont permis, chez la souris, une plus forte augmentation de la densité vasculaire centrale dans les tumeurs en comparaison aux liposomes standards et au groupe contrôle (99). De la même manière, dans une autre étude, l'anticorps monoclonal trastuzumab semble avoir amélioré chez la souris la perfusion vasculaire et ainsi la rétention des nanomédicaments sur le site tumoral (100).

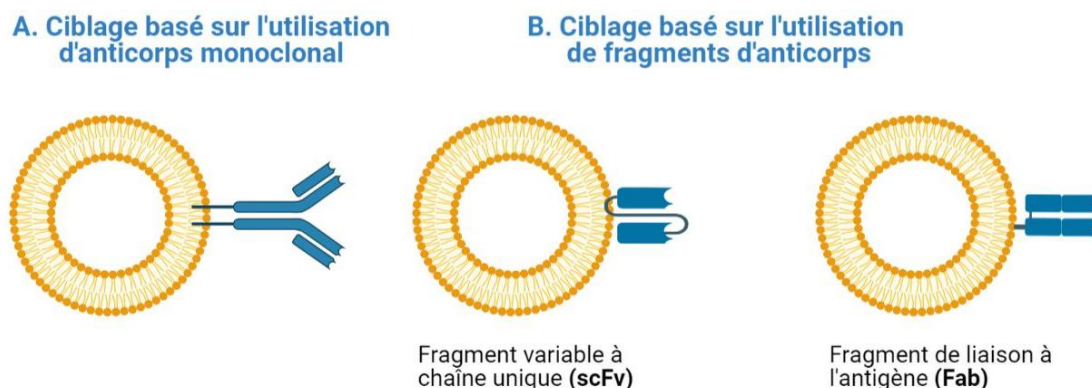
Les immunothérapies passives apparaissent donc comme un outil efficace pour remodeler le microenvironnement tumoral, accroître la densité vasculaire, augmenter l'effet EPR et ainsi permettre une meilleure attraction des nanomédicaments au niveau de leur cible.

## **2.2. Ciblage actif**

Outre le ciblage passif médié par l'effet EPR, l'immunothérapie permet également d'optimiser la pénétration intra tumorale des nanoparticules dans les cellules cancéreuses par ciblage actif. Les nanoparticules permettent une amélioration la perméation endothéliale par effet de taille et une accumulation dans les cellules tumorales par ciblage passif. Néanmoins, il est essentiel de traiter le cancer avec un médicament ciblé, contrôlé, qui peut être administré spécifiquement dans les cellules tumorales et y être libéré. A cette fin, la conjugaison d'anticorps à la surface des nanoparticules permet d'augmenter l'efficacité du ciblage et l'internalisation cellulaire grâce à une délivrance sélective de médicaments anticancéreux aux cellules tumorales (101,102).

La fonctionnalisation des nanoparticules à l'aide d'anticorps peut se manifester sous différentes formes (*Figure 16*). Il est possible de greffer des anticorps monoclonaux entiers tels que les anticorps anti-HER2 dirigés vers les récepteurs HER2 présents à la surface de la cellule tumorale (103). Des fragments d'anticorps peuvent également être greffés comme : des fragments variables à chaîne unique (scFv), tels que les anticorps anti-récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) à chaîne unique dirigé contre EGFR ; ou encore un fragment de liaison à l'antigène (Fab) tel que anti-HER2 (101).

## Ciblage par anticorps



**Figure 16:** Illustration schématique des différents modes de ciblage actif.

L'utilisation de fragments d'anticorps permet de limiter l'immunogénicité élevée provoquée par les anticorps entiers lors des applications *in vivo*. Le ciblage actif des nanoparticules basé sur les récepteurs a un grand potentiel pour devenir une stratégie de distribution optimale. Ces nanoparticules fonctionnalisées sont utilisées pour le diagnostic précoce des tumeurs, la thérapie et même le suivi post-thérapeutique. De plus, le ciblage actif a permis de surmonter plusieurs obstacles tels que le contournement de la barrière hémato-encéphalique et la multi-résistance aux médicaments dans les tumeurs.

Les cellules tumorales expriment généralement de hauts niveaux de certains types d'antigènes de surface en comparaison avec les cellules normales. Ces antigènes peuvent ainsi servir de cible aux nanoparticules conjuguées et permettent une diminution des effets secondaires ainsi qu'une amélioration de l'efficacité des médicaments (102). Parmi les cibles récurrentes des nanoparticules conjuguées aux anticorps on retrouve notamment : le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) ; le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ; l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) ; le CD20 et d'autres encore (101).

En effet, la capacité des nanoparticules conjuguées au trastuzumab à cibler spécifiquement les cellules HER2 positives a été démontrée *in vitro* en utilisant différentes lignées cellulaires

et *in vivo* (104,105). Et pareillement, plusieurs thérapies, conjuguant le cétuximab à des nanoparticules, ont ainsi fait leurs preuves en permettant une exposition spécifique des lignées tumorales (106).

D'autres supports peuvent s'avérer être des cibles intéressantes comme le TfR, exprimé sur les cellules endothéliales capillaires cérébrales, ce qui permet notamment une administration de nanoparticules au-delà de la barrière hémato-encéphalique (107,108). Ou encore l'antigène membranaire spécifique de la prostate, exprimé sur les cellules cancéreuses de la prostate et sur la néovascularisation de la plupart des tumeurs solides, qui permet un ciblage des cellules néoplasiques en utilisant un anticorps contre la PSMA conjugué à des nanoparticules à base de dendrimères ou d'oxyde de fer (109,110).

Cependant, plusieurs études ont démontré que le ciblage actif médié par un ligand se produit inévitablement avec un ciblage passif prérequis, entraîné par l'effet EPR (103). Il est généralement considéré que le ciblage passif piloté par l'EPR joue un rôle prépondérant sur le ciblage actif, ce qui conduit à se demander si la stratégie de ciblage actif est suffisamment efficace ou même nécessaire. En effet, certains chercheurs se sont aperçus qu'en ciblant une tumeur à l'aide de nanoparticules modifiées par ligand de 3 et 30 nm, respectivement, les résultats montrent que la fonctionnalisation de nanoparticules de 3 nm avec un ligand de ciblage augmentait l'efficacité du ciblage de la tumeur et la pénétration de la tumeur alors que ce n'était pas le cas pour les nanoparticules de 30 nm (111). Les cibrages passif et actif agiraient donc en synergie, et la fonctionnalisation des nanoparticules par immunothérapie serait bien à l'origine de l'amélioration de l'effet EPR. Néanmoins, cette idée reste encore très controversée.

### 3. Applications et essais cliniques actuels

Les nombreux exemples discutés ci-dessus attestent que la nanomédecine a le potentiel d'améliorer les immunothérapies anticancéreuses, et réciproquement, de diverses manières. Les preuves précliniques fournissent une motivation claire pour les essais cliniques. Actuellement, plusieurs essais ont été initiés sur l'Homme pour plusieurs de ces approches et les prochaines années devraient fournir un aperçu plus concret du potentiel clinique de ces technologies.

La majeure partie des travaux en cours mettent en avant l'effet de synergie existant entre diverses nanoparticules et les inhibiteurs de points de contrôles immunologiques (*Tableau IX et X*) (112,113). De nombreux essais en cours étudient notamment l'association du nab-paclitaxel avec les différents inhibiteurs de points de contrôle immunologique (*Tableau IX*). En effet, le nab-paclitaxel permet de surmonter les résistances rencontrées en monothérapie avec les inhibiteurs de points de contrôle (114).

**Tableau IX :** Etudes en cours de l'association du nab-paclitaxel et des inhibiteurs de points de contrôle (114).

Immunothérapie associée au nab-paclitaxel	Indication	Stade Clinique	Référence
Nivolumab	PC métastatique, NSCLC, MBC	I	NCT02309177
	NSCLC avancé	I / II	NCT02574078
Pembrolizumab	TNBC néoadjuvant	I	NCT02622074
	NSCLC avancé	I	NCT01840579
	NSCLC avancé	I / II	NCT02382406, NCT02733250
	Tumeurs solides métastatiques	I / II	NCT02331251
	NSCLC avancé	II	NCT02684461
	HER2 <sup>+</sup> MBC	II	NCT02752685
	TNBC localement récurrent ou métastatique	III	NCT02819518
	CPNPC squameux métastatique	III	NCT02775435
Atezolizumab	Tumeurs solides, y compris PC métastatique	I	NCT02715531
	CPNPC néoadjuvant	II	NCT02716038
	CPNPC métastatique non squameux	III	NCT02367781
	CPNPC squameux métastatique	III	NCT02367794
	TNBC néoadjuvant	II	NCT02530489
	TNBC métastatique	III	NCT02425891
Durvalumab	TNBC néoadjuvant	I / II	NCT02489448
		II	NCT02685059
	Tumeurs solides avancées	I	NCT02658214
Ipilimumab	Mélanome métastatique	II	NCT01827111



**Tableau X** : Traduction clinique des nano-immunothérapies anticancéreuses en cours de développement (112).

Association		Concept	Indication	Stade Clinique	Référence
Nanoparticule	Immunothérapie				
Nanogel d'IL15-Fc	Cellules T autologues non génétiquement modifiées	Lymphocytes T autologues chargés avec un nanogel d'IL15-Fc (RPTR147). Cette technique fournit une stimulation pseudo-autocrine aux cellules T et augmente leur viabilité.	Diverses tumeurs solides et lymphomes	Phase I	NCT03815682
Radiothérapie à base de nanoparticules métalliques	Inhibiteurs de points de contrôle	Les nanoparticules métalliques chargées en inhibiteur de point de contrôle permet d'améliorer l'immunothérapie par blocage de points de contrôle.	Diverses tumeurs solides	Phase I	NCT03444714
Nanoparticules polymériques chargées en oxaliplatine	Anticorps Anti-PD-L1	Les nanoparticules provoquent la génération de ROS et l'activation immunitaire qui améliorent l'action des anti-PD-L1	Diverses tumeurs solides	Phase I	NCT03781362 , NCT03953742
Nanoparticule lipidique encapsulant des ARNm codant pour OX40L, IL-23 et IL-36γ	Durvalumab	L'ARNm déclenche le recrutement de cellules immunitaires dans la tumeur et conduit à une meilleure efficacité des inhibiteurs de points de contrôles notamment dans les modèle hautement résistants à ces inhibiteurs.	Tumeurs malignes ou lymphomes solides récidivants ou réfractaires	Phase I	NCT03739931
NKTR-214 (IL-2 PEGylée)	Ipilimumab, nivolumab	Activation immunitaire grâce au NKTR-214, et augmentation des effets antitumoraux des inhibiteurs de points de contrôle.	Diverses tumeurs solides	Phase I Phase II	NCT02983045, NCT03138889, NCT03282344, NCT03635983, NCT03785925, NCT03729245, NCT03435640
Cavrotolimod (nanoparticule fonctionnalisée par un agoniste TLR9)	Pembrolizumab cemiplimab	Immunostimulation via le Cavrotolimod pour un effet synergique avec les anti-PD-1.	Diverses tumeurs solides	Phase Ib/II	NCT03684785
DPX-Survivac (Liposome contenant un antigène tumoral)	Pembrolizumab	La combinaison du vaccin thérapeutique avec les inhibiteurs de point de contrôle produit une réponse antitumorale plus forte grâce à la modulation immunitaire.	Cancer de l'ovaire, de la vessie et hépatocellulaire	Phase II	NCT03836352
Vaccin liposomal BLP25 (tecemotide)	Bevacizumab	Le vaccin liposomal aide a développer une réponse immunitaire efficace et l'anticorps monoclonal (bevacizumab) bloque la croissance tumorale.	Cancer du poumon	Phase II	NCT00828009
Doxorubicine liposomale PEGylée	Ipilimumab, nivolumab	La doxorubicine liposomale PEGylée induit l'ICD et potentialise l'action des inhibiteurs des points de contrôle.	Cancer du sein métastatique	Phase IIb	NCT03409198
Nab-Paclitaxel	Inhibiteurs de points de contrôle	Le nab-paclitaxel augmente la libération d'antigènes tumoraux par la tumeur et la réponse anti-tumorale des inhibiteurs de point de contrôle.	Cancer du sein triple négatif	Phase III	NCT02425891

Outre les essais incluant des inhibiteurs de points de contrôle et des nanoparticules, de nombreux essais mettent en avant le ciblage actif des nanoparticules à l'aide d'anticorps monoclonaux ou de fragments d'anticorps. Comme peut l'attester le *Tableau XI*, une grande partie de ces essais utilise des liposomes, enfermant diverses thérapies, liés à un anticorps ou fragment d'anticorps. Pour la plupart, l'efficacité de la nanoparticule liée est supérieure à celle de la nanoparticule libre (115,116).

**Tableau XI** : Nanomédicaments ciblés par ligand en cours d'évaluation clinique.

Spécialité	Association	Concept	Indication	NP conjuguée vs NP non liée*	Phase clinique
<b>C225-ILS-Dox</b>	Liposome de doxorubicine conjugué au Fab de cetuximab	Cibler le récepteur EGFR	Tumeurs solides	Efficacité + Spécificité + Internalisation +	I
<b>Erbix-EDVspac</b>	Liposome de Paclitaxel conjugué à un anticorps monoclonal bispécifique	Cibler le récepteur EGFR	Tumeurs solides	Efficacité + Spécificité + Internalisation +	II
<b>ILs-Dox anti-EGFR</b>	Liposome de doxorubicine conjugué au Fab de cetuximab	Cibler le récepteur EGFR	Tumeurs solides	Efficacité + Spécificité + Internalisation +	I
<b>MM-302</b>	Liposome de Doxorubicine conjugué au ScFv anti-HER	Cibler le récepteur HER2	Cancer du sein	Efficacité + Spécificité + Internalisation +	I
<b>Lipovaxine-MM</b>	Liposome transportant des antigènes de mélanome + IFN $\gamma$ conjugué au CD209 (ou DC-SIGN)	Cibler le récepteur CD209 présent sur les cellules dendritiques pour présenter les antigènes aux cellules	Vaccin contre le mélanome	Efficacité +	I

\*efficacité basée sur les études cellulaires *in vitro*, car aucune d'entre elles n'est encore entrée en phase III. Le signe + signifie « supérieur à NP non liée ».

**Points de synthèse :**

- Les nanomédicaments améliorent l'impact des immunothérapies : par induction de l'ICD, par modification du microenvironnement tumoral et par stimulation du système immunitaire périphérique.
- L'immunothérapie permet d'optimiser le ciblage des nanoparticules par ciblage passif en améliorant l'effet EPR, et par ciblage actif en permettant la délivrance ciblée des nanomédicaments grâce à leur conjugaison aux anticorps monoclonaux.
- Au niveau clinique, les principales thérapies en cours de développement sont : l'association du nab-paciltaxel et autres nanoparticules aux inhibiteurs de points de contrôle, et la conjugaison d'anticorps ou fragments d'anticorps aux nanomédicaments.

## V. Discussion et perspectives

Comme démontré dans les nombreux exemples discutés ci-dessus, la nanomédecine et les immunothérapies anticancéreuses ont le potentiel pour améliorer leurs activités réciproques de diverses manières, et les preuves précliniques fournissent une motivation importante pour les tests cliniques de nombreuses associations. Un grand nombre d'essais sont actuellement en cours chez l'homme pour plusieurs de ces approches, la majeure partie d'entre elles concernant l'association de nanomédicaments aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, ainsi que les nanomédicaments décorés de ligand (112). De telles stratégies peuvent aider à réduire les effets indésirables, permettre la co-administration de multiples modulateurs immunitaires pour produire une immunothérapie synergique contre le cancer, élargir la proportion de patients bénéficiant du traitement ou encore potentialiser l'immunité anticancéreuse (117).

Les nano-immunothérapies se révèlent particulièrement efficaces dans la régulation des cellules immunitaires ou des organes immunitaires, mais il est nécessaire de poursuivre les recherches sur le microenvironnement tumoral. Sa compréhension tient un rôle central dans la conception de nouvelles poly-thérapies et l'exploitation de nouvelles voies métaboliques permettrait d'augmenter les taux de réponse, souvent faibles, obtenus avec les thérapies actuellement sur le marché (117,118). A cette fin, la recherche multidisciplinaire sur ce thème est probablement la voie à suivre la plus efficace. Les efforts collaboratifs d'expertise en immunologie, nanothérapie, pharmacologie, oncologie et autres domaines peuvent aider à identifier de nouvelles cibles et voies immunitaires ainsi que des systèmes innovants pour atteindre une efficacité élevée et une faible toxicité.

Cependant de nombreux défis restent à relever. Un premier obstacle implique la complexité de formulation des nanomédicaments dont les multiples propriétés physico-chimiques, telles que la taille, la charge, la structure, la composition, les propriétés de surface et la stabilité colloïdale, affectent de manière déterminante leurs performances *in vivo*. En effet ces propriétés physicochimiques peuvent changer de manière significative après l'administration des nanomédicaments du fait de leurs interactions avec des composants biologiques, affectant ainsi la prédiction des performances *in vivo* (119). En raison de leur niveau de complexité plus élevé, la production à grande échelle de nanomédicaments s'avère donc plus difficile que celle de petites molécules. Cette complexité affecte non seulement la production, mais également la reproductibilité des études précliniques. C'est un défi qui nécessite l'introduction de protocoles

normalisés et d'une caractérisation très précise afin de favoriser au mieux la traduction clinique des nano-immunomodulateurs (78).

Outre les questions concernant la synthèse biopharmaceutique, certains défis demeurent dans l'élaboration des essais non-cliniques. La transcription clinique des résultats obtenus en préclinique reste un défi phare nécessitant une adaptation des méthodes analytiques, *in vitro* et *in vivo* utilisées puisque les résultats des essais cliniques sur la nano-immunothérapie ne correspondent pas toujours aux résultats précliniques. Par exemple, les inhibiteurs de points de contrôle voient presque systématiquement leur action renforcée par les nanomédicaments induisant l'ICD en préclinique. En clinique, plusieurs essais mettant cette association en place ont échoué (78). C'est le cas de l'essai de phase III JAVELIN Ovarian 200 dans lequel ont été comparés le traitement par avelumab (Bavencio®) plus Doxil à l'avelumab en monothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire réfractaire au platine. Cet essai n'a montré aucune amélioration significative du résultat thérapeutique par le traitement combiné en comparaison avec la monothérapie. Suite à l'analyse des résultats, l'inclusion d'un grand nombre de patients non adaptés à un traitement combiné pourrait en être la cause (78,120). Cet échec renforce la notion de biomarqueurs dont l'identification est nécessaire à la stratification des patients et à la prédiction des résultats du traitement.

En effet, le recrutement et la stratification des patients constituent un challenge. Ces dernières années, un grand nombre de patients ont déjà été recrutés dans un nombre croissant d'essais d'immuno-oncologie qui impliquent principalement des anti PD-L1 et des anti PD-1 (121). Par conséquent, il devient de plus en plus difficile de recruter un nombre suffisamment élevé de patients dans un laps de temps court pour être inclus dans les essais de nano-immunothérapie. De plus, les patients doivent être dépistés pour certains biomarqueurs avant leur inclusion dans les essais cliniques. De cette manière les nanomédicaments sont utilisés de manière sélective chez les patients répondeurs, par exemple chez ceux qui peuvent présenter une accumulation efficace de nanomédicaments dans les tumeurs et/ou les métastases (78). La recherche de biomarqueurs fait donc partie des éléments clés nécessaires à l'amélioration de l'efficacité clinique des nano-immunothérapies.

Outre la recherche de biomarqueurs, le développement de modèles mathématiques modélisant l'association d'immunothérapie et de nanothérapies fait également partie des solutions permettant d'éviter l'échec d'une association en clinique (122). Cependant toutes ces procédures nécessitent un coût et une expertise importante qui constituent également un obstacle au développement des nouvelles nano-immunothérapies.

La notion de challenge financier se retrouve également dans le coût des nano-immunothérapies elles-mêmes. En effet, le coût d'acquisition des nanothérapies seules peut coûter des dizaines de milliers de dollars par patient et par an. Un coût d'acquisition élevé est principalement un problème dans les pays européens, où les remboursements sont réglementés en fonction des coûts. Les médicaments innovants à haute efficacité avec des coûts d'acquisition élevés n'auront qu'une chance limitée d'être remboursés et donc indiqués systématiquement dans ces pays. Par conséquent, ils rencontrent de grandes difficultés pour traduire les résultats de recherche réussis en produits commercialement viables, du fait de leur peine à récupérer leurs coûts de recherche et développement. C'est également une des raisons pour lesquelles il existe un tel écart de développement entre les Etats-Unis, qui représentent 53% du nombre de demandes de brevets dans le domaine de la distribution de médicaments à base de nanomatériaux, et l'Europe qui n'a soumis que 25% de ces demandes de brevets (123).

Malgré ces problématiques actuelles, signe d'une thématique en pleine émergence, l'association des nanothérapies et des immunothérapies reste une voie très prometteuse permettant de pallier aux faiblesses respectives de chacune de ces technologies. La standardisation du développement pharmaceutique, des études non-cliniques, le développement des biomarqueurs et l'affinement des populations cibles semblent être autant de pistes encourageantes pour obtenir de meilleurs résultats en clinique. Il reste encore de nombreuses difficultés à surmonter et de nombreux aspects à explorer, mais cette association est pleine d'espoir pour l'oncologie et ne demande qu'à être étudiée et approfondie afin d'offrir aux patients un traitement plus sûr, efficace et personnalisé.

# Bibliographie

1. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*. déc 2019;9(4):217-22.
2. Barbari C, Fontaine T, Parajuli P, Lamichhane N, Jakubski S, Lamichhane P, et al. Immunotherapies and Combination Strategies for Immuno-Oncology. *Int J Mol Sci* [Internet]. 15 juill 2020 [cité 14 avr 2021];21(14). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404041/>
3. Wu L-P, Wang D, Li Z. Grand challenges in nanomedicine. *Mater Sci Eng C*. 1 janv 2020;106:110302.
4. Mirghani H, Clatot F. Immunothérapie en cancérologie des voies aérodigestives supérieures. :18.
5. Calvo A. [Ehrlich and the « magic bullet » concept]. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter*. mars 2006;19(1):90-2.
6. Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev Cancer*. juin 2008;8(6):473-80.
7. Hegde PS, Chen DS. Top 10 Challenges in Cancer Immunotherapy. *Immunity*. 14 janv 2020;52(1):17-35.
8. Shi J, Kantoff PW, Wooster R, Farokhzad OC. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nat Rev Cancer*. janv 2017;17(1):20-37.
9. Yu H, De Geest BG. Nanomedicine and cancer immunotherapy. *Acta Pharmacol Sin*. juill 2020;41(7):879-80.
10. Bottini M, Sacchetti C, Pietroiusti A, Bellucci S, Magrini A, Rosato N, et al. Targeted nanodrugs for cancer therapy: prospects and challenges. *J Nanosci Nanotechnol*. janv 2014;14(1):98-114.
11. Farjadian F, Ghasemi A, Gohari O, Roointan A, Karimi M, Hamblin MR. Nanopharmaceuticals and nanomedicines currently on the market: challenges and opportunities. *Nanomed*. janv 2019;14(1):93-126.
12. Markman JL, Rekechenetskiy A, Holler E, Ljubimova JY. Nanomedicine therapeutic approaches to overcome cancer drug resistance. *Adv Drug Deliv Rev*. 30 nov 2013;65(13):1866-79.
13. Torchilin VP. Antinuclear antibodies with nucleosome-restricted specificity for targeted delivery of chemotherapeutic agents. *Ther Deliv*. 1 août 2010;1(2):257-72.
14. Yang T, Choi M-K, Cui F-D, Lee S-J, Chung S-J, Shim C-K, et al. Antitumor Effect of Paclitaxel-Loaded PEGylated Immunoliposomes Against Human Breast Cancer Cells. *Pharm Res*. 1 déc 2007;24(12):2402-11.

15. van Elk M, Murphy BP, Eufrásio-da-Silva T, O'Reilly DP, Vermonden T, Hennink WE, et al. Nanomedicines for advanced cancer treatments: Transitioning towards responsive systems. *Int J Pharm.* 30 déc 2016;515(1):132-64.
16. Kohout C, Santi C, Polito L. Anisotropic Gold Nanoparticles in Biomedical Applications. *Int J Mol Sci* [Internet]. 29 oct 2018 [cité 19 nov 2020];19(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6274885/>
17. Fu Q, Sun J, Zhang W, Sui X, Yan Z, He Z. Nanoparticle albumin-bound (NAB) technology is a promising method for anti-cancer drug delivery. *Recent Patents Anticancer Drug Discov.* nov 2009;4(3):262-72.
18. Kim KS, Suzuki K, Cho H, Youn YS, Bae YH. Oral Nanoparticles Exhibit Specific High-efficiency Intestinal Uptake and Lymphatic Transport. *ACS Nano.* 25 sept 2018;12(9):8893-900.
19. Sante2030 Une analyse prospective de l'innovation en santé.pdf [Internet]. [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.leem.org/sites/default/files/2019-03/Sante2030\\_rapport%20completavec Sommaire\\_0.pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/2019-03/Sante2030_rapport%20completavec Sommaire_0.pdf)
20. Merceron Q, Saulnier P, Université d'Angers. Quel est le marché des nanomédicaments ? : une démarche de business développement international. 2016.
21. Anselmo AC, Mitragotri S. Nanoparticles in the clinic: An update. *Bioeng Transl Med.* 2019;4(3):e10143.
22. Rodallec A, Benzekry S, Lacarelle B, Ciccolini J, Fanciullino R. Pharmacokinetics variability: Why nanoparticles are not just magic-bullets in oncology. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1 sept 2018;129:1-12.
23. Rafiyath SM, Rasul M, Lee B, Wei G, Lamba G, Liu D. Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs. conventional anthracyclines: a meta-analysis. *Exp Hematol Oncol.* déc 2012;1(1):1-9.
24. Batist G. Cardiac safety of liposomal anthracyclines. *Cardiovasc Toxicol.* 1 juin 2007;7(2):72-4.
25. Fanciullino R, Ciccolini J, Milano G. Challenges, expectations and limits for nanoparticles-based therapeutics in cancer: A focus on nano-albumin-bound drugs. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1 déc 2013;88(3):504-13.
26. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, et al. Phase II Trial of Nab-Paclitaxel Compared With Docetaxel as First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Breast Cancer: Final Analysis of Overall Survival. *Clin Breast Cancer.* 1 oct 2012;12(5):313-21.
27. Tzogani K, Penttilä K, Lapveteläinen T, Hemmings R, Koenig J, Freire J, et al. EMA Review of Daunorubicin and Cytarabine Encapsulated in Liposomes (Vyxeos, CPX-351) for the Treatment of Adults with Newly Diagnosed, Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia or Acute Myeloid Leukemia with Myelodysplasia-Related Changes. *The Oncologist.* sept 2020;25(9):e1414-20.



28. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 10 sept 2018;36(26):2684-92.
29. Zhang H. Onivyde for the therapy of multiple solid tumors. *OncoTargets Ther*. 20 mai 2016;9:3001-7.
30. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 6 févr 2016;387(10018):545-57.
31. Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT, Hoff DDV, Belanger B, Jong FA de, et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur J Cancer*. 1 févr 2019;108:78-87.
32. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science*. 3 avr 2015;348(6230):56-61.
33. Ehrlich P. Über den jetzigen Stand der Chemotherapie. *Berichte Dtsch Chem Ges*. 1909;42(1):17-47.
34. Anandappa AJ, Wu CJ, Ott PA. Directing Traffic: How to Effectively Drive T Cells into Tumors. *Cancer Discov*. 2020;10(2):185-97.
35. Brody J, Kohrt H, Marabelle A, Levy R. Active and Passive Immunotherapy for Lymphoma: Proving Principles and Improving Results. *J Clin Oncol*. 11 avr 2011;29(14):1864-75.
36. Galluzzi L, Vacchelli E, Pedro J-MB-S, Buqué A, Senovilla L, Baracco EE, et al. Classification of current anticancer immunotherapies. *Oncotarget*. 18 déc 2014;5(24):12472-508.
37. Shim H. Bispecific Antibodies and Antibody–Drug Conjugates for Cancer Therapy: Technological Considerations. *Biomolecules* [Internet]. 26 févr 2020 [cité 31 mars 2021];10(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7175114/>
38. Thomas A, Teicher BA, Hassan R. Antibody–drug conjugates for cancer therapy. *Lancet Oncol*. juin 2016;17(6):e254-62.
39. Chau CH, Steeg PS, Figg WD. Antibody–drug conjugates for cancer. *The Lancet*. 31 août 2019;394(10200):793-804.
40. Kellogg BA, Garrett L, Kovtun Y, Lai KC, Leece B, Miller M, et al. Disulfide-Linked Antibody–Maytansinoid Conjugates: Optimization of In Vivo Activity by Varying the Steric Hindrance at Carbon Atoms Adjacent to the Disulfide Linkage. *Bioconjug Chem*. 20 avr 2011;22(4):717-27.

41. Hamblett KJ, Senter PD, Chace DF, Sun MMC, Lenox J, Cervený CG, et al. Effects of Drug Loading on the Antitumor Activity of a Monoclonal Antibody Drug Conjugate. *Clin Cancer Res.* 15 oct 2004;10(20):7063-70.
42. Vié H, Clémenceau B. Transfert adoptif de lymphocytes T. *Transfus Clin Biol.* 1 sept 2017;24(3):256-62.
43. Wang Z, Wu Z, Liu Y, Han W. New development in CAR-T cell therapy. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol.* déc 2017;10(1):1-11.
44. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* avr 2012;12(4):252-64.
45. Vuagnat P, Champiat S. Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux. *MISE AU POINT.* 2018;6.
46. Song Q, Zhang C, Wu X. Therapeutic cancer vaccines: From initial findings to prospects. *Immunol Lett.* 1 avr 2018;196:11-21.
47. Slingluff CL, Petroni GR, Chianese-Bullock KA, Smolkin ME, Hibbitts S, Murphy C, et al. Immunologic and Clinical Outcomes of a Randomized Phase II Trial of Two Multipeptide Vaccines for Melanoma in the Adjuvant Setting. *Clin Cancer Res.* 1 nov 2007;13(21):6386-95.
48. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 15 mars 2001;344(11):783-92.
49. Tasha RS-G, Christopher JL-F, Krishnansu ST. The Ecstasy of Gold: Patent Expirations for Trastuzumab, Bevacizumab, Rituximab, and Cetuximab. *Recent Pat Biotechnol.* 31 mai 2018;12(2):101-12.
50. Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nat Biotechnol.* sept 2005;23(9):1147-57.
51. Hafeez U, Parakh S, Gan HK, Scott AM. Antibody–Drug Conjugates for Cancer Therapy. *Molecules* [Internet]. 16 oct 2020 [cité 7 avr 2021];25(20). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7587605/>
52. Birrer MJ, Moore KN, Betella I, Bates RC. Antibody-Drug Conjugate-Based Therapeutics: State of the Science. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1 juin 2019;111(6):538-49.
53. Phillips GDL, Li G, Dugger DL, Crocker LM, Parsons KL, Mai E, et al. Targeting HER2-Positive Breast Cancer with Trastuzumab-DM1, an Antibody–Cytotoxic Drug Conjugate. *Cancer Res.* 15 nov 2008;68(22):9280-90.
54. Welslau M, Diéras V, Sohn J-H, Hurvitz SA, Lalla D, Fang L, et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2–positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer.* 2014;120(5):642-51.

55. Chavez JC, Bachmeier C, Kharfan-Dabaja MA. CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products. *Ther Adv Hematol* [Internet]. 15 avr 2019 [cité 25 nov 2020];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6466472/>
56. Goto H, Makita S, Kato K, Tokushige K, Fujita T, Akashi K, et al. Efficacy and safety of tisagenlecleucel in Japanese adult patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(9):1736-43.
57. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 1 déc 2018 [cité 8 nov 2020]; Disponible sur: <https://www-nejm-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/doi/10.1056/NEJMoa1804980>
58. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 28 déc 2017;377(26):2531-44.
59. Halford Z, Anderson MK, Bennett LL. Axicabtagene Ciloleucel: Clinical Data for the Use of CAR T-cell Therapy in Relapsed and Refractory Large B-cell Lymphoma: *Ann Pharmacother* [Internet]. 22 juill 2020 [cité 8 nov 2020]; Disponible sur: [https://journals-sagepub-com.proxy.insermbiblio.inist.fr/doi/10.1177/1060028020944233?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://journals-sagepub-com.proxy.insermbiblio.inist.fr/doi/10.1177/1060028020944233?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)
60. Rafiq S, Hackett CS, Brentjens RJ. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(3):147-67.
61. Denis H, Davoine C, Bermudez E, Grosjean G, Schwager M, Ifrah N, et al. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers. *Bull Cancer (Paris)*. 1 janv 2019;106(1):37-47.
62. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 4 nov 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/>
63. Saad P, Kasi A. Ipilimumab [Internet]. *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2020 [cité 4 nov 2020]. Disponible sur: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/books/NBK557795/>
64. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 25 juin 2015;372(26):2521-32.
65. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Previously Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2 juill 2015;373(1):23-34.
66. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, Garje R, Chandra AB. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. *Cancers* [Internet]. 20 mars 2020 [cité 7 nov 2020];12(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7140028/>

67. Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, Vanguri VK, Freeman GJ, Kuchroo VK, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med*. 21 déc 2009;206(13):3015-29.
68. Amarnath S, Mangus CW, Wang JCM, Wei F, He A, Kapoor V, et al. The PDL1-PD1 Axis Converts Human Th1 Cells Into Regulatory T Cells. *Sci Transl Med*. 30 nov 2011;3(111):111ra120.
69. Spagnuolo A, Gridelli C. "Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer": is there a substantial difference or not? *J Thorac Dis*. nov 2018;10(Suppl 33):S4065-8.
70. Gobbin E, Charles J, Toffart AC, Leccia M, Moro-Sibilot D, Giaj Levra M. Current opinions in immune checkpoint inhibitors rechallenge in solid cancers. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1 déc 2019;144:102816.
71. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 29 juill 2010;363(5):411-22.
72. Dendreon. A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Phase 3 Trial of Immunotherapy With Autologous Antigen Presenting Cells Loading With PA2024 (Provenge(R), APC8015) in Men With Metastatic Androgen Independent Prostatic Adenocarcinoma [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2010 sept [cité 5 nov 2020]. Report No.: NCT00065442. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00065442>
73. L'immunothérapie [Internet]. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/limmunotherapie>
74. Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(2):86-104.
75. Marabelle A, Tselikas L, de Baere T, Houot R. Intratumoral immunotherapy: using the tumor as the remedy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 déc 2017;28(suppl\_12):xii33-43.
76. Chen DS, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity*. 25 juill 2013;39(1):1-10.
77. Shi Y, Lammers T. Combining Nanomedicine and Immunotherapy. *Acc Chem Res*. 18 juin 2019;52(6):1543-54.
78. Sun Q, Bai X, Sofias AM, van der Meel R, Ruiz-Hernandez E, Storm G, et al. Cancer nanomedicine meets immunotherapy: opportunities and challenges. *Acta Pharmacol Sin*. juill 2020;41(7):954-8.
79. Zitvogel L, Kepp O, Senovilla L, Menger L, Chaput N, Kroemer G. Immunogenic tumor cell death for optimal anticancer therapy: the calreticulin exposure pathway. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 juin 2010;16(12):3100-4.
80. Duan X, Chan C, Lin W. Nanoparticle-Mediated Immunogenic Cell Death Enables and Potentiates Cancer Immunotherapy. *Angew Chem Int Ed*. 2019;58(3):670-80.

81. Rios-Doria J, Durham N, Wetzel L, Rothstein R, Chesebrough J, Holoweckyj N, et al. Doxil Synergizes with Cancer Immunotherapies to Enhance Antitumor Responses in Syngeneic Mouse Models. *Neoplasia*. 1 août 2015;17(8):661-70.
82. Zhao X, Yang K, Zhao R, Ji T, Wang X, Yang X, et al. Inducing enhanced immunogenic cell death with nanocarrier-based drug delivery systems for pancreatic cancer therapy. *Biomaterials*. 1 sept 2016;102:187-97.
83. Musetti S, Huang L. Nanoparticle-Mediated Remodeling of the Tumor Microenvironment to Enhance Immunotherapy. *ACS Nano* [Internet]. 3 déc 2018 [cité 13 déc 2020]; Disponible sur: <https://pubs-acsc-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/doi/full/10.1021/acsnano.8b05893>
84. Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, Chan V, Fearon DF, Merad M, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med*. mai 2018;24(5):541-50.
85. Rodallec A, Sicard G, Fanciullino R, Benzekry S, Lacarelle B, Milano G, et al. Turning cold tumors into hot tumors: harnessing the potential of tumor immunity using nanoparticles. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2 nov 2018;14(11):1139-47.
86. Zhang Y, Li N, Suh H, Irvine DJ. Nanoparticle anchoring targets immune agonists to tumors enabling anti-cancer immunity without systemic toxicity. *Nat Commun*. 2 janv 2018;9(1):6.
87. Yuan H, Jiang W, von Roemeling CA, Qie Y, Liu X, Chen Y, et al. Multivalent bi-specific nanobioconjugate engager for targeted cancer immunotherapy. *Nat Nanotechnol*. 2017;12(8):763-9.
88. Song X, Wan Z, Chen T, Fu Y, Jiang K, Yi X, et al. Development of a multi-target peptide for potentiating chemotherapy by modulating tumor microenvironment. *Biomaterials*. 2016;108:44-56.
89. Xu Z, Wang Y, Zhang L, Huang L. Nanoparticle-Delivered Transforming Growth Factor- $\beta$  siRNA Enhances Vaccination against Advanced Melanoma by Modifying Tumor Microenvironment. *ACS Nano*. 22 avr 2014;8(4):3636-45.
90. Riley RS, June CH, Langer R, Mitchell MJ. Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov*. mars 2019;18(3):175-96.
91. Liu H, Moynihan KD, Zheng Y, Szeto GL, Li AV, Huang B, et al. Structure-based Programming of Lymph Node Targeting in Molecular Vaccines. *Nature*. 27 mars 2014;507(7493):519-22.
92. Sun Q, Barz M, De Geest BG, Diken M, Hennink WE, Kiessling F, et al. Nanomedicine and macroscale materials in immuno-oncology. *Chem Soc Rev*. 2 janv 2019;48(1):351-81.
93. Stephan MT, Moon JJ, Um SH, Bershteyn A, Irvine DJ. Therapeutic cell engineering using surface-conjugated synthetic nanoparticles. *Nat Med*. sept 2010;16(9):1035-41.

94. Maeda H, Wu J, Sawa T, Matsumura Y, Hori K. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. *J Controlled Release*. 1 mars 2000;65(1):271-84.
95. Hashizume H, Baluk P, Morikawa S, McLean JW, Thurston G, Roberge S, et al. Openings between Defective Endothelial Cells Explain Tumor Vessel Leakiness. *Am J Pathol*. 1 avr 2000;156(4):1363-80.
96. Sindhvani S, Syed AM, Ngai J, Kingston BR, Maiorino L, Rothschild J, et al. The entry of nanoparticles into solid tumours. *Nat Mater*. mai 2020;19(5):566-75.
97. Shi Y, van der Meel R, Chen X, Lammers T. The EPR effect and beyond: Strategies to improve tumor targeting and cancer nanomedicine treatment efficacy. *Theranostics*. 25 juin 2020;10(17):7921-4.
98. Park J, Choi Y, Chang H, Um W, Ryu JH, Kwon IC. Alliance with EPR Effect: Combined Strategies to Improve the EPR Effect in the Tumor Microenvironment. *Theranostics*. 17 oct 2019;9(26):8073-90.
99. Sicard G, Rodallec A, Correard F, Vaghi C, Poignard C, Ciccolini J, et al. Abstract 6244: Turning poorly vascularized tumors into highly vascularized tumors with nanoparticles: Proof of concept and pharmacometric analysis. *Cancer Res*. 15 août 2020;80(16 Supplement):6244-6244.
100. Sorace AG, Quarles CC, Whisenant JG, Hanker AB, McIntyre JO, Sanchez VM, et al. Trastuzumab improves tumor perfusion and vascular delivery of cytotoxic therapy in a murine model of HER2+ breast cancer: preliminary results. *Breast Cancer Res Treat*. janv 2016;155(2):273-84.
101. Bazak R, Hourri M, Achy SE, Kamel S, Refaat T. Cancer active targeting by nanoparticles: a comprehensive review of literature. *J Cancer Res Clin Oncol*. mai 2015;141(5):769-84.
102. Guo Y, Huang L, Zhang Z, Fu D. Strategies for Precise Engineering and Conjugation of Antibody Targeted-nanoparticles for Cancer Therapy. *Curr Med Sci*. 1 juin 2020;40(3):463-73.
103. Rodallec A, Brunel J-M, Giacometti S, Maccario H, Correard F, Mas E, et al. Docetaxel-trastuzumab stealth immunoliposome: development and in vitro proof of concept studies in breast cancer. *Int J Nanomedicine*. 18 juin 2018;13:3451-65.
104. Corsi F, Fiandra L, De Palma C, Colombo M, Mazzucchelli S, Verderio P, et al. HER2 Expression in Breast Cancer Cells Is Downregulated Upon Active Targeting by Antibody-Engineered Multifunctional Nanoparticles in Mice. *ACS Nano*. 23 août 2011;5(8):6383-93.
105. Steinhauser I, Spänkuch B, Strebhardt K, Langer K. Trastuzumab-modified nanoparticles: Optimisation of preparation and uptake in cancer cells. *Biomaterials*. 1 oct 2006;27(28):4975-83.
106. Patra CR, Bhattacharya R, Wang E, Katarya A, Lau JS, Dutta S, et al. Targeted Delivery of Gemcitabine to Pancreatic Adenocarcinoma Using Cetuximab as a Targeting Agent. *Cancer Res*. 15 mars 2008;68(6):1970-8.

107. Daniels TR, Bernabeu E, Rodríguez JA, Patel S, Kozman M, Chiappetta DA, et al. Transferrin receptors and the targeted delivery of therapeutic agents against cancer. *Biochim Biophys Acta*. mars 2012;1820(3):291-317.
108. Gosk S, Vermehren C, Storm G, Moos T. Ciblage de l'anticorps anti-récepteur de la transferrine (OX26) et des liposomes conjugués à l'OX26 sur les cellules endothéliales capillaires cérébrales à l'aide de la perfusion *in situ*. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1 nov 2004;24(11):1193-204.
109. Serda RE, Adolphi NL, Bisoffi M, Sillerud LO. Targeting and cellular trafficking of magnetic nanoparticles for prostate cancer imaging. *Mol Imaging*. août 2007;6(4):277-88.
110. Thomas TP, Patri AK, Myc A, Myaing MT, Ye JY, Norris TB, et al. In vitro targeting of synthesized antibody-conjugated dendrimer nanoparticles. *Biomacromolecules*. déc 2004;5(6):2269-74.
111. Xu Y, Wu H, Huang J, Qian W, Martinson DE, Ji B, et al. Probing and Enhancing Ligand-Mediated Active Targeting of Tumors Using Sub-5 nm Ultrafine Iron Oxide Nanoparticles. *Theranostics*. 22 janv 2020;10(6):2479-94.
112. Irvine DJ, Dane EL. Enhancing cancer immunotherapy with nanomedicine. *Nat Rev Immunol*. mai 2020;20(5):321-34.
113. Li W, Peng A, Wu H, Quan Y, Li Y, Lu L, et al. Anti-Cancer Nanomedicines: A Revolution of Tumor Immunotherapy. *Front Immunol* [Internet]. 21 déc 2020 [cité 13 févr 2021];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7779686/>
114. Soliman HH. nab-Paclitaxel as a potential partner with checkpoint inhibitors in solid tumors. *OncoTargets Ther*. 21 déc 2016;10:101-12.
115. Richards DA, Maruani A, Chudasama V. Antibody fragments as nanoparticle targeting ligands: a step in the right direction. *Chem Sci*. 1 janv 2017;8(1):63-77.
116. van der Meel R, Vehmeijer LJC, Kok RJ, Storm G, van Gaal EVB. Ligand-targeted particulate nanomedicines undergoing clinical evaluation: Current status. *Adv Drug Deliv Rev*. 15 oct 2013;65(10):1284-98.
117. Yang B, Gao J, Pei Q, Xu H, Yu H. Engineering Prodrug Nanomedicine for Cancer Immunotherapy. *Adv Sci* [Internet]. 25 oct 2020 [cité 21 avr 2021];7(23). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7709995/>
118. Li X, Wenes M, Romero P, Huang SC-C, Fendt S-M, Ho P-C. Navigating metabolic pathways to enhance antitumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. juill 2019;16(7):425-41.
119. Zhang X-Q, Xu X, Bertrand N, Pridgen E, Swami A, Farokhzad OC. Interactions of nanomaterials and biological systems: implications to personalized nanomedicine. *Adv Drug Deliv Rev*. oct 2012;64(13):1363-84.
120. Pfizer. A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) ALONE OR IN COMBINATION WITH PEGYLATED LIPOSOMAL DOXORUBICIN VERSUS PEGYLATED LIPOSOMAL DOXORUBICIN

ALONE IN PATIENTS WITH PLATINUM-RESISTANT/REFRACTORY OVARIAN CANCER [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 mars [cité 20 avr 2021]. Report No.: study/NCT02580058. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02580058>

121. Tang J, Yu JX, Hubbard-Lucey VM, Neftelinov ST, Hodge JP, Lin Y. The clinical trial landscape for PD1/PDL1 immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 1 déc 2018;17(12):854-5.
122. Imbs D-C, Cheikh RE, Boyer A, Ciccolini J, Mascaux C, Lacarelle B, et al. Revisiting Bevacizumab + Cytotoxics Scheduling Using Mathematical Modeling: Proof of Concept Study in Experimental Non-Small Cell Lung Carcinoma. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* 2018;7(1):42-50.
123. Bosetti R. Cost-effectiveness of nanomedicine: the path to a future successful and dominant market? *Nanomed.* 1 juill 2015;10(12):1851-3.



# Serment de Galien

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés
- D'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.



## Résumé

Ces dernières années, en oncologie, de nombreuses thérapies prometteuses ont été développées, tant dans le domaine des nanomédicaments que dans celui de l'immunothérapie. Ces deux catégories de médicaments rencontrent néanmoins certains obstacles concernant leur toxicité, leur efficacité ou encore leur délivrance. Ainsi, l'association de ces deux formes de thérapies en Nano-immunothérapie apparaît comme une solution remplie d'espoir pour remédier à ces difficultés. Ce travail fait état des différentes stratégies d'association mises en place, des mécanismes de bénéfices réciproques existants entre la nanomédecine et l'immunothérapie et des applications cliniques existantes à ce jour.