«APPROCHE IMMUNOLOGIQUE DES PATHOLOGIES HÉMATOLOGIQUES ET DIGESTIVES MALIGNES ET NON MALIGNES» PAR CLAUDE CAPRON

Discipline : Immunologie Biologique

Résumé :
Le sujet principal de mon programme de recherche actuel porte sur l'immunothérapie des cancers digestifs. Ces derniers représentent les cancers les plus fréquents dans le monde. Les thérapies des cancers digestifs sont encore limitées. La chirurgie reste le traitement de référence quand elle est possible. Les traitements locorégionaux comme la radiofréquence, les microondes ou encore les techniques de chimioembolisation (TACE Transcatheter chemioembolization) peuvent être utilisés pour traiter des lésions non résécables. Ces techniques induisent une réponse immunitaire qui n'est cependant pas suffisante pour empêcher les récidives. L'immunothérapie vise à restaurer la réactivité du système immunitaire pour lutter contre le cancer, soit en stimulant les réponses immunitaires, soit en inhibant les mécanismes immunosuppresseurs. La combinaison de l'immunothérapie avec les traitements de radiologie interventionnelle pourrait potentialiser la réponse immune anti-tumorale, en particulier vis-à-vis des métastases. Nous proposons donc une stratégie combinant une immunothérapie systémique et locale, cette dernière étant délivrée soit dans un hydrogel thermosensible, associée à l' ablation par radiofréquence (RFA), soit au cours de la chimioembolisation. Cette approche innovante permettrait de traiter à la fois les tumeurs locales et les métastases grâce à une réponse anti-tumorale spécifique, et apporterait l'énorme avantage de réduire la toxicité et les effets secondaires liés à l'immunorégulation. Cette stratégie pourrait être mise en place dans les protocoles cliniques actuels.

Par ailleurs, je collabore sur un projet qui a pour objectif d'identifier des réservoirs cellulaires dans l'infection VIH . Des études récentes ont montré que les plaquettes humaines assurent des fonctions immunitaires en plus de leur rôle dans l'hémostase. Nous avons montré que les plaquettes du sang de patients séropositifs contenaient des particules virales infectieuses malgré le traitement anti-rétroviral (cART) suppressif. De plus, les plaquettes contenant du VIH peuvent transférer l'infection aux macrophages in vitro. Finalement, l'analyse des données cliniques a montré que les patients ayant du virus dans les plaquettes sont ceux qui ne répondent pas immunologiquement au traitement, correspondant donc à des non répondeurs immunologiques ou « Immunological non Responders » (InRs). La présence de VIH dans les plaquettes apparaît donc comme un marqueur prédictif d'InRs chez les patients VIH sous cART. Nous souhaitons déchiffrer les mécanismes cellulaires et moléculaires par lesquels les plaquettes contentant du VIH interfèrent avec la réponse immunitaire des patients infectés et traités. L'effet d'un traitement par Reopro, un antiagrégant plaquettaire sur des patients VIH+ sous traitement cART traités sera effectuée dans une analyse rétrospective. En fonction des résultats, un essai clinique pourra être envisagé pour les patients avec des taux bas de CD4.

Abstract:

My main subject deals with the immunotherapy of digestive cancers. Digestive cancers remain the most common cancers in the world. Actually, therapies of digestive cancers are limited. Surgery is still the standard treatment whnever possible. Locoregional treatments, such as radiofrequency ablation (RFA), microwave (MWA), or cryoablation and chemoembolisation (TACE transarterial chemoembolisation) were developed to treat unresected lesions. These techniques revealed systemic immune response in patients. However this effect is not sufficient to avoid recurrences. Immunotherapy aims at rescuing the immune system reactivity to fight against cancers, by boosting immune responses or by suppressing immunosuppressive mechanisms. The combination of immunotherapy with locoregional treatment could potentiate anti tumoral immune responses, especially against distant lesions. Thus, we propose a strategy combining systemic and local immunotherapy delivered in a thermoreversible gel with RFA, or during TACE procedure. This innovating approach would treat local and distant tumors by specific anti tumoral immune response and brings a strong advantage of reduced non-specific toxicity, limiting as well the adverse immunoregulatory effect. This strategy could be used in actual clinical trials.

In addition, I collaborate on a project that aims at identifying cellular reservoirs. Recent studies showed that human platelets contribute to immunological responses as well as theirs functions in hemostasis. We have reported that platelets from HIV-infected individuals contained replication-competent HIV despite viral suppression by combined

antiretroviral drug therapy (ART). Moreover, in vitro, human platelets harboring HIV propagated the virus to macrophages. Finally, analysis of clinical data showed that patients with platelets containing VIH represent immunological non responders (InRs) population. Then, HIV-containing platelets correlated with poor immunological recovery in HIV-infected individuals on ART. We want to analyze molecular and cellular mechanisms by which HIV-containing platelets interfere with immune response in infected patient with efficient treatment. The effect of an antiplatelet agent will be evaluate on VIH patients treated with cART in a retrospective analysis. In function of results, a clinical trial with an antiplatelet agent could be “envisage” for patients with low CD4.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Madame Guislaine Carcelain, Professeur, HDR, Université de Paris Nord, Hôpital Robert Debré (Rapporteur)
Madame Joana Vitte Grégoire, Maitre de Conférences, HDR, Université d’Aix-Marseille, Hôpital de la Conception, (Rapporteur)
Monsieur Stéphane Giraudier, Professeur, HDR, Université de Paris, Hôpital saint Louis (Rapporteur)
Madame Marie Christine Béné, Professeur, HDR, Université Nantes, CHU (Examinateur)
Monsieur Gilles Hayem, Docteur, HDR, Université de Paris, Hôpital Saint Joseph (Examinateur)

Contact : DSR - Service FED : theses@uvsq.fr