



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Les avancées de l'immunothérapie dans les cancers bronchiques non à petites cellules

Emerging immunotherapeutic approaches in non small cell lung cancer

C. Leduc

Service de pneumologie, Nouvel Hôpital Civil, CHRU de Strasbourg, 1 place Hôpital, 67000 Strasbourg

MOTS CLÉS

Cancer bronchique ;
Immunothérapie ;
Immunomodulateur ;
Anticorps
monoclonal ;
Vaccin

Résumé

Introduction. - Le CBNPC reste l'une des premières causes de mortalité dans le monde. Les thérapeutiques actuelles montrent leurs limites et de nouvelles voies d'approche doivent être envisagées. Après des décennies de déception, l'immunothérapie semble offrir des résultats prometteurs.

État des connaissances. - Le système immunitaire effectue un contrôle permanent sur les cellules cancéreuses qui se déroule en trois phases : l'élimination ou immunosurveillance, l'équilibre et l'échappement. Le principe de l'immunothérapie est d'amplifier l'efficacité de la réponse immunitaire pour vaincre la prolifération tumorale. On distingue deux mécanismes : l'immunothérapie passive qui consiste en l'injection d'anticorps monoclonaux ou d'immunomodulateurs, et l'immunothérapie active ou vaccination.

Perspectives. - Des essais de phases II encourageants ont permis l'initiation de phases III qui étudient les traitements immunitaires en association avec une chimiothérapie. Les résultats semblent prometteurs dans les CBNPC de stade avancé, avec au premier plan l'ipilimumab, anticorps anti-CTLA-4 et le BMS-93655, anti-PD-01, qui ciblent les molécules de co-stimulation du système immunitaire, et les vaccins MAGE3, BLP25 et TG4010. Leur utilisation serait en faveur d'un allongement de la survie sans progression avec un très bon profil de tolérance.

Conclusion. - L'association d'une immunothérapie aux chimiothérapies standards pourrait donc devenir une nouvelle option dans la prise en charge des CBNPC. Il convient bien sûr d'attendre la confirmation des résultats des études de phase III actuellement menées et de définir pour quels patients et dans quelle mesure ces traitements doivent être administrés.

© 2012 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Lung cancer;

Summary

Introduction. - Lung cancer is the most common malignancy worldwide in term of incidence and mortality. Discouraging results are commonly seen with current chemotherapeutic agents, and more innovative treatment strategies are needed.

Correspondance :
Adresse e-mail : (C. Leduc).

Immunotherapy;
Immunomodulator;
Monoclonal
antibody;
Vaccine

Targeting and enhancing the immune system represents a promising avenue for therapy.

State of art. - Considerable progress has been achieved in understanding the immunologic events surrounding the lung cancerogenesis in the last decades. Immunotherapeutic agents take advantage of the immune system and use its properties to target cancer cells. Currently, there are two main directions of immunotherapy. One of them involves therapies that modulate the immune system. The second one employs vaccines.

Perspectives. - Combinations of immunotherapies and chemotherapy agents are currently being studied in an attempt to further enhance the antineoplastic effect. Some of them have shown activity in patients with NSCLC, including ipilimumab, a monoclonal antibody directed against the CTLA-4, and BMS-93655, directed against PD-01. A significant activity has also been shown with different vaccines as MAGE3, BLP25 and TG4010. The clinical trials have shown progression-free survival benefits. In addition, these treatments seem to be well-tolerated.

Conclusions. - Immunotherapeutic agents may become a new, powerful strategy for the management of NSCLC patients. Further investigations are needed to confirm the optimal treatment schedule.

© 2012 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) connaît ces dernières années de considérables avancées. Cependant, il reste l'une des premières causes de mortalité dans le monde et la majeure partie des tumeurs échappent aux chimiothérapies actuelles, au prix de toxicités non négligeables. Pour tous les stades confondus, moins de 20 % des patients sont en vie 5 ans après le diagnostic, et la médiane de survie est inférieure à 12 mois en cas de métastase. Leur survenue est souvent attribuée à des facteurs environnementaux comme le tabac, les métaux lourds, ou certains polluants. Mais, dans 20 % des cas, il s'agit de patients ni fumeurs ni exposés à des substances toxiques. Ces constatations suggèrent le rôle actif du système immunitaire et d'anomalies cellulaires dans le développement et la progression d'une tumeur. Du fait de résultats trop souvent décourageants avec des chimiothérapies standards, des stratégies thérapeutiques nouvelles semblent nécessaires. Après des décennies de déceptions, les derniers travaux basés sur le système immunitaire comme voie de traitement semblent offrir enfin des résultats plus prometteurs.

Principes de base de l'immunité anti-tumorale

L'immunosurveillance anti-tumorale est assurée par les deux types de réponse immunitaire : la réponse innée (cellules dendritiques [CD], *natural killer* [NK], NKT, macrophages et lymphocytes T $\gamma\delta$) et les cellules de l'immunité adaptative (lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques et CD4⁺). Lors du développement tumoral, les cellules effectrices de l'immunité innée reconnaissent les cellules tumorales grâce aux *pattern-recognition receptors* (PRR) exprimés à leur surface, comme les *toll like receptors* (TLR) et lysent certaines cellules cancéreuses de façon non spécifique. Il relarguent alors dans le microenvironnement tumoral

des antigènes (Ag) tumoraux qui sont ensuite capturés par les CD immatures. Les CD sont les cellules présentatrices d'antigène (CPA) les plus efficaces pour engendrer des effecteurs cytotoxiques spécifiques des cellules tumorales. Elles commencent leur maturation et migrent dans les ganglions lymphatiques où elles présentent les peptides antigéniques aux acteurs de l'immunité adaptative. Les LT CD8⁺ activés se différencient en effecteurs cytotoxiques spécifiques du peptide antigénique présenté par la CD, et migrent au niveau du site tumoral pour induire la mort des cellules par apoptose. Un signal de costimulation est indispensable pour protéger les cellules T d'une anergie ou d'une apoptose précoce (Fig. 1). En parallèle, des signaux de costimulation sont indispensables pour réguler la réponse immunitaire (l'amplifier ou au contraire la freiner). La molécule de costimulation la plus efficace est CD28, combinée à l'expression de CD40L et de CTLA-4 à la surface du LT.

L'immunosurveillance antitumorale n'est qu'une partie d'un concept plus large appelé *immunoediting*. Il se déroule en trois phases : l'élimination, l'équilibre et l'échappement. L'élimination correspond à une phase active où le système immunitaire reconnaît et détruit les cellules tumorales. Si celles-ci ne sont pas totalement éliminées, alors une phase d'équilibre dynamique s'installe entre l'action du système immunitaire et le développement tumoral. La pression de sélection exercée par le système immunitaire est forte et les cellules tumorales, grâce à leur grande instabilité génétique, peuvent s'y soustraire : c'est la phase d'échappement qui conduit au développement de tumeurs secondaires par l'émergence de clones tumoraux.

Immunothérapie en oncologie thoracique

La pierre angulaire du traitement des CBNPC reste aujourd'hui le doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. Les avancées en terme de thérapeutiques ciblées

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4215933>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4215933>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)