

## Liste des abréviations

<b>ACT</b>	: Adoptive cell therapy
<b>ADCC</b>	: Antilbody Dependent Cell Cytotoxicity
<b>ADEPT</b>	: Antibody-Directed Enzyme Prodrug Therapy
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>ADNc</b>	: Acide désoxyribonucléique complémentaire
<b>ALK</b>	: Anaplastic Lymphoma Kinase
<b>ARN</b>	: Acide Ribonucléique
<b>B7-H1</b>	: B7 homolog 1
<b>Bax</b>	: BCL2-associated X protein
<b>BCL-2</b>	: B-cell lymphoma 2
<b>Bcr-abl</b>	: B-cell - Abelson leucémie murine oncogène viral homologue 1
<b>CCL20</b>	: C-C motif chemokine ligand 20
<b>CCR6</b>	: Chemokine receptor 6
<b>CDC</b>	: Complement-Dependent Cytotoxicity
<b>CDK4</b>	: Cyclin-dependent kinase 4
<b>CMH</b>	: Complexe majeur d'histocompatibilité
<b>CPA</b>	: Cellule présentatrice d'antigène
<b>CTL</b>	: Lymphocytes T cytotoxiques
<b>CTLA4</b>	: Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4
<b>CXCL12</b>	: C-X-C motif chemokine ligand 12
<b>CXCR4</b>	: Cystein-X-Cystein Receptor 4
<b>DC</b>	: Dendritic Cells (Cellule dendritique)
<b>EBV</b>	: Virus d'Epstein-Barr
<b>EGF</b>	: Epidermal Growth Factor
<b>HER2</b>	: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
<b>Fas-L</b>	: Fas ligand
<b>Fc</b>	: Fragment cristallisble
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration



<b>FGF</b>	: Fibroblast Growth Factor
<b>GITR</b>	: Glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor
<b>GITRL</b>	: Glucocorticoid-induced tumour necrosis factor receptor ligand
<b>GM-CSF</b>	: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
<b>HBV</b>	: Hepatitis B virus
<b>HER-1/2</b>	: Human epithermal growth factor-1/2
<b>HLA</b>	: Human leukocyte antigen
<b>HPV</b>	: Human papillomavirus
<b>IDO</b>	: indoleamine 2,3-dioxygenase
<b>IFN</b>	: Interféron
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: Interféron- $\gamma$
<b>Ig</b>	: Immunoglobuline
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>IL-12R</b>	: Interleukin 12 receptor
<b>IL-15Ra</b>	: IL-15 receptor $\alpha$
<b>ITAM</b>	: Immunoreceptor tyrosine-based activation motif
<b>JAK2</b>	: Janus kinase 2
<b>KIR</b>	: Killer Immunoglobulin-like Receptor
<b>Kit</b>	: Marqueur des NK matures
<b>LAK</b>	: Lymphocytes Activated Killer
<b>M2</b>	: Macrophage Type 2
<b>MAGE-1</b>	: Melanoma AntiGEN-1
<b>MDSCs</b>	: Myeloid-derived suppressor cells
<b>MICA</b>	: MHC class I polypeptide-related sequence A
<b>MICB</b>	: MHC class I polypeptide-related sequence B
<b>MMP-9</b>	: Matrix Metallopeptidase 9,
<b>mTOR</b>	: Mammalian target of rapamycin
<b>Muc 1</b>	: Mucin-1
<b>NK</b>	: Natural Killer

<b>PAP</b>	: Phosphatase acid prostic
<b>PD</b>	: Program Death
<b>PD-1</b>	: Programmed cell Death Protein 1
<b>PD-L</b>	: Program Death Ligand
<b>p16 INK4a</b>	: Protéine «suppresseur de tumeur»
<b>PSMA</b>	: Prostate Specific Membrane Antigen
<b>PTEN</b>	: Phosphatase and tensing homolog
<b>RAE1</b>	: Ribonucleic Acid Export 1
<b>RECIST</b>	: Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
<b>RICR</b>	: Critères de réponse liés au système immunitaire (RICR)
<b>SIDA</b>	: Syndrome d'immunodéficience acquise
<b>STAT3</b>	: Signal Transducer and Activator of Transcription 3
<b>TAA</b>	: Tumor Associated Antigens
<b>TAP</b>	: Transporter for antigen presentation
<b>Tc</b>	: Cellules T cytotoxique
<b>TCR</b>	: T-cell receptor
<b>TGF-β</b>	: Transforming growth factor beta
<b>Th</b>	: T helper cells
<b>TIL</b>	: Tumor Infiltrating Lymphocyte
<b>TLR</b>	: Toll-like Receptor
<b>TNF</b>	: Tumor necrosis factor
<b>TRAIL</b>	: TNF-related Apoptosis inducing ligand
<b>Treg</b>	: Cellules T regularises
<b>TSA</b>	: Tumor Specific Antigens
<b>ULBP1</b>	: UL16 binding protein 1
<b>VEGF</b>	: Vascular Endothelial Growth Factor
<b>EGFR</b>	: Epidermal growth factor receptor
<b>VIH</b>	: Virus de l'Immunodéficience Humaine

# **LISTE DES FIGURES**

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Cycle cellulaire .....	5
<b>Figure 2 :</b> La sélection clonale .....	6
<b>Figure 3:</b> Équilibre de survie des cellules .....	7
<b>Figure 4:</b> Signalisation et réparation des dommages de l'ADN.....	9
<b>Figure 5:</b> Le processus métastatique .....	11
<b>Figure 6:</b> Répartition géographique des cancers .....	13
<b>Figure 7:</b> « Immunoediting » des tumeurs : la théorie des 3E.....	28
<b>Figure 8:</b> Récepteurs d'activation et d'inhibition des cellules NK et leurs ligands .....	32
<b>Figure 9:</b> Concept d'immunosurveillance par les cellules NK .....	33
<b>Figure 10:</b> Actions effectrices des lymphocytes NKT .....	35
<b>Figure 11 :</b> Réponse cellulaire T effectrice .....	38
<b>Figure 12:</b> Les sous-populations de lymphocytes T CD4+ et leurs fonctions.....	42
<b>Figure 13:</b> Action effectrice des lymphocytes T cytotoxiques sur les cellules tumorales .....	43
<b>Figure 14:</b> L'action des anticorps monoclonaux sur les cellules tumorales.....	45
<b>Figure 15:</b> Induction d'une immunité anti-tumorale adaptative par les anticorps monoclonaux .....	46
<b>Figure 16 :</b> Checkpoints immunologiques identifiés pouvant constituer des cibles thérapeutiques.....	54
<b>Figure 17:</b> Mécanisme d'action des anticorps anti-CTLA4. A .....	55
<b>Figure 18 :</b> Mécanisme d'expression des ligands du PD-L1 et l'action des anticorps anti PD-1 et anti PD-L1. A.....	57
<b>Figure 19:</b> Stratégie de prévention de l'inhibition des cellules T par blocage du CTLA-4 par des anticorps anti-CTLA-4 .....	67
<b>Figure 20 :</b> Vaccination à base de cellules dendritiques .....	75

# **L I S T E D E S T A B L E A U X**

**Liste des tableaux**

<b>Tableau I</b> : Stratégies de traitement des cancers.....	58
<b>Tableau II</b> : Principaux anticorps monoclonaux utilisés dans l'immunothérapie des cancers .....	62
<b>Tableau III</b> : Immunomodulateurs antitumorale en cours d'essai cliniques .....	69
<b>Tableau IV</b> : Classification des différents vaccins anticancéreux .....	70

# **SOMMAIRE**

## **Sommaire**

<b>Introduction .....</b>	1
<b>I. Généralités sur les cancers .....</b>	3
I.1. Définition.....	3
I.2. Historique du cancer .....	3
I.3. Physiopathologie des cancers .....	4
I.3.1. Rappel du cycle cellulaire normal .....	4
I.3.2. Formation des cellules cancéreuses .....	5
I.3.3. Evolution du cancer .....	7
I.3.3.1. L'initiation tumorale .....	8
I.3.3.2. La promotion tumorale .....	8
I.3.3.3. Progression tumorale .....	8
I.4. Épidémiologie des cancers .....	12
I.5. Causes et facteurs de risque des cancers .....	14
I.5.1. Causes des cancers .....	14
I.5.2. Facteurs de risque des cancers .....	14
I.6. Stratégies de lutte contre les cancers .....	15
I.6.1. Stratégies de réduction de la charge des cancers .....	15
I.6.2. Lutte contre les facteurs de risque .....	15
I.6.3. Diagnostic précoce .....	16
I.7. Dépistage des cancers .....	16
I.8. Traitement des cancers .....	17
I.8.1. La chirurgie .....	17
I.8.2. La radiothérapie ou curiethérapie .....	18
I.8.3. La chimiothérapie .....	18
I.8.4. L'hormonothérapie .....	19
I.8.5. L'immunothérapie .....	20
I.9. Potentiel de guérison pour certains cancers .....	20

<b>II. Généralités sur l'immunité anti-tumorale .....</b>	<b>21</b>
<b>II.1. Antigènes et marqueurs des tumeurs .....</b>	<b>21</b>
<b>II.1.1. Détection d'antigènes tumoraux .....</b>	<b>22</b>
<b>II.1.1.1. Approche génomique .....</b>	<b>22</b>
<b>II.1.1.2. Approche biochimique .....</b>	<b>23</b>
<b>II.1.1.3. Approche par immunologie inverse .....</b>	<b>23</b>
<b>II.1.2 Nature des antigènes des tumeurs .....</b>	<b>23</b>
<b>II.1.2.1. Les antigènes «spécifiques» de tumeurs .....</b>	<b>23</b>
<b>II.1.2.2. Les antigènes de différenciation .....</b>	<b>24</b>
<b>II.1.2.3. Les antigènes exprimés par les cellules tumorales ...</b>	<b>24</b>
<b>II.1.2.4. Les antigènes tumoraux résultant d'une .....</b>	
<b>surexpression génique .....</b>	<b>24</b>
<b>II.1.2.5. Les antigènes dérivés d'agents pathogènes .....</b>	<b>24</b>
<b>II.2. Concept de l'immunosurveillance antitumorale .....</b>	<b>25</b>
<b>II.2.1. Concept de l'immunosurveillance chez le modèle animal ...</b>	<b>26</b>
<b>I.2.1.1. Phase d'élimination .....</b>	<b>26</b>
<b>I.2.1.2. Phase d'équilibre .....</b>	<b>26</b>
<b>I.2.1.3. Phase d'échappement .....</b>	<b>26</b>
<b>II.2.2. Concept de l'immunosurveillance chez l'homme .....</b>	<b>29</b>
<b>II.3. Effecteurs de la réponse immunitaire antitumorale .....</b>	<b>30</b>
<b>II.3.1. Les effecteurs non spécifiques de la réponse anti-tumorale ..</b>	<b>30</b>
<b>II.3.1.1. Les cellules Natural Killer .....</b>	<b>30</b>
<b>II.3.1.2. Lymphocytes NKT .....</b>	<b>34</b>
<b>II.3.1.3. Polynucléaires et monocytes/macrophages .....</b>	<b>35</b>
<b>II.3.1.4. Le complément .....</b>	<b>36</b>
<b>II.3.2. Les effecteurs spécifiques de la réponse antitumorale .....</b>	<b>37</b>
<b>II.3.2.1. Réponse immunitaire à médiation cellulaire .....</b>	<b>37</b>
<b>II.3.2.1.1. Les cellules T auxiliaires .....</b>	<b>38</b>

II.3.2.1.2. Rôle des lymphocytes T cytotoxiques .....	42
II.3.2.2. Réponse immunitaire adaptative humorale .....	44
II.4. Échappement des tumeurs à la réponse immunitaire .....	47
 <b>III. Immunothérapie contre les cancers .....</b>	 50
III.1. Définition.....	50
III.2. Historique.....	50
III.3. Bases immunologiques de l'immunothérapie des cancers .....	52
III.4. Stratégies de traitement des cancers .....	58
III.4.1. Les cytokines (ou immunostimulants) .....	60
III.4.1.1. Les interférons-alpha- (IFN- $\alpha$ ) .....	60
III.4.1.2. L'interleukine-2 (IL-2) .....	61
III.4.2. Anticorps monoclonaux .....	62
III.4.2.1. Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux ..	62
III.4.2.2. La radio-immunothérapie .....	65
III.4.2.3. La chimio-immunothérapie .....	66
III.4.2.4. La toxi-immunothérapie .....	66
III.4.2.5. Enzymo-immunothérapie (ADEPT) .....	66
III.4.3. Les immunomodulateurs ou Checkpoints immunologiques .....	66
III.4.3.1. Les anticorps anti CTLA-4 .....	67
III.4.3.2. Blocage de la voie PD-1/PD-L1 .....	68
III.4.4. Les vaccins anticancéreux .....	71
III.4.4.1 Les vaccins préventifs .....	72
III.4.4.2 Vaccins thérapeutiques .....	72
III.4.4.2.1. Les vaccins peptidiques .....	73
III.4.4.2.2. Vaccins analogues de la cellule tumorale ..	74
III.4.4.2.3. Vaccins thérapie-géniques .....	74

III.2.4.2.4. Vaccins à anticorps idiotypiques .....	75
III.2.4.2.5. Vaccins à base de cellules dendritiques ...	76
III.2.4.2.5.1 le DCVax prostatique.....	76
III.2.4.2.5.2 le DCVax-Brain.....	77
III.2.4.2.5.3 Sipuleucel-T .....	77
III.2.4.2.6. Thérapie cellulaire adoptive .....	79
<b>IV. Discussion .....</b>	81
<b>V. Conclusion.....</b>	86
<b>VI. Références bibliographiques .....</b>	89

# INTRODUCTION

## Introduction

Le cancer désigne un ensemble de tumeurs malignes constituées de tissus néoformés caractérisés par une prolifération cellulaire incontrôlée. Ils peuvent apparaître dans différentes parties de l'organisme comme les tissus, organes ou cellules associées à ces tissus [69]. La transformation d'une cellule normale en cellule tumorale est un processus passant par plusieurs étapes et dépend de facteurs génétiques propres au sujet mais aussi d'agents extérieurs physiques, chimiques et biologiques [114].

Les cancers figurent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. En 2014, on comptait approximativement 14 millions de nouveaux cas et 8,2 millions de décès liés à ces maladies [54]. Et selon certaines estimations, le nombre de nouveaux cas devrait augmenter de 70% environ au cours des deux prochaines décennies [73]. Selon l'OMS, les 5 types de cancers les plus couramment diagnostiqués chez l'homme sont les cancers du poumon, de la prostate, du côlon et du rectum, de l'estomac et du foie ; et chez la femme, ce sont les cancers du sein, du côlon et du rectum, du col de l'utérus et de l'estomac sont les plus fréquents [84].

Le contrôle physiologique des cancers obéit au concept dit d'immunosurveillance qui correspond à une surveillance continue par le système immunitaire des différentes modifications cellulaires de notre organisme [107]. Certains patients atteints de cancer développent spontanément une réponse immunitaire anti-tumorale robuste contre des antigènes tumoraux ; cependant, elle ne parvient pas toujours à contrôler la maladie. Cette réponse est, dans certains cas, mise au profit pour produire des médicaments contre les cancers. L'immunothérapie est donc une approche visant à améliorer ou à détourner la réponse du système immunitaire dont les actions effectrices sont insuffisantes pour éliminer la tumeur. Ainsi, en plus de l'arsenal thérapeutique classique, les

avancées déjà réalisées et les nouvelles investigations permettront d’élargir les possibilités de prise en charges des cancers [107].

Nous nous proposons dans ce travail de faire le point sur les traitements immunothérapeutiques contre les cancers décrits dans la littérature, en mettant l’accent sur les nouvelles avancées qui ont conduit à des formulations plus efficaces et plus adaptées, mais aussi sur les contraintes et défis liés à l’immunothérapie contre les cancers. Pour ce faire, nous procèderons à un rappel sur les cancers et les réponses immunitaires effectrices qui les caractérisent, ce qui nous permettra de décrire les différentes approches utilisées pour le développement des thérapies contre les cancers. Cette revue des approches d’immunothérapies a tout son sens du fait des problèmes de sécurité et d’efficacité des traitements classiques rencontrés dans la pratique quotidienne. Les avantages liés à l’immunothérapie pourraient inciter les autorités sanitaires à explorer les possibilités d’introduire ce type de traitement pour une meilleure prise en charge des cancers.

# **1 ère PARTIE : GENERALITE SUR LES CANCERS**

## I. Généralités sur les cancers

### I.1. Définition

Le cancer désigne un ensemble de maladies caractérisées par une prolifération illimitée de cellules capables d'échapper à une mort cellulaire programmée (appelée apoptose), entraînant ainsi la formation d'une population de cellules anormales pouvant se disperser dans l'ensemble de l'organisme [69].

Ces maladies apparaissent dans différentes parties du corps humain: tissus, organes ou cellules associées à ces tissus. Il existe donc différents types de cancer avec des évolutions distinctes et diverses.

### I.2. Historique du cancer

Les cancers sont des maladies connues depuis très longtemps. En effet, des tumeurs osseuses sur les squelettes d'animaux préhistoriques ont été mises en évidence chez un guerrier du moyen âge (Münsingen en suisse). Hippocrate, le père de la médecine moderne, fut le créateur du terme *carcinoma* mais c'est au 18<sup>e</sup> siècle, grâce à la convergence des recherches, des pratiques et de différents savoirs que s'est structurée peu à peu l'idée que le cancer est une maladie locale. Ainsi en 1775, le chirurgien anglais Percival Pott énonça la relation entre le travail des ramoneurs et le cancer du scrotum [41].

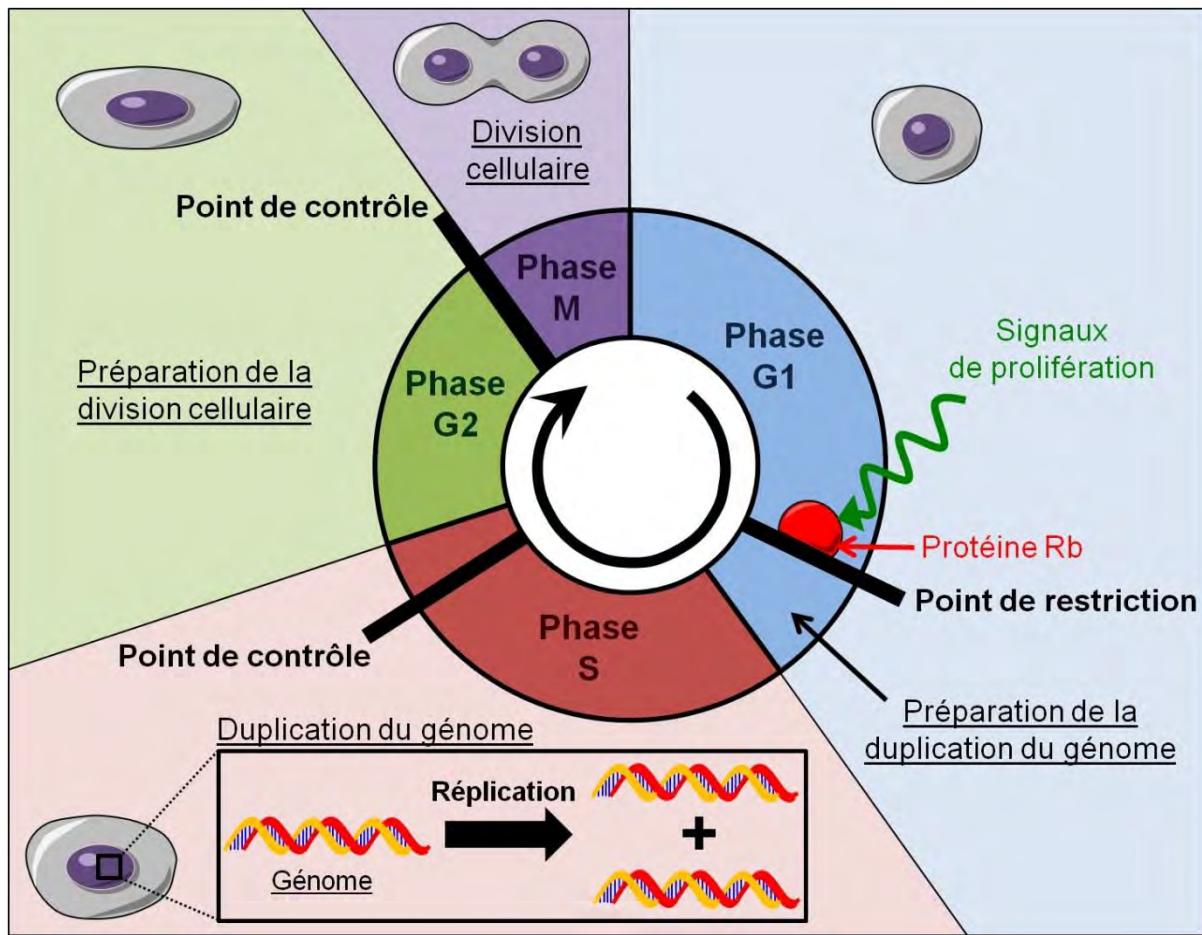
Au 19<sup>e</sup> siècle, les travaux de Laennec, Cruveilhier et Claude-Anthelme Recamier introduisirent la notion de métastase. L'emploi du microscope constitue un tournant décisif dans la recherche sur le cancer. En effet, il permit, à partir des données de plus en plus précises de l'anatomie pathologique, de construire la théorie cellulaire. Après avoir été décrit comme une maladie de l'organisme puis du tissu, le cancer, maladie de la cellule et du noyau cellulaire est finalement retenue. C'est enfin grâce à la découverte des rayons X en 1895 et de la radioactivité en 1898 que l'image moderne du cancer fut décrite [51].

## I.3. Physiopathologie des cancers

### I.3.1. Rappel du cycle cellulaire normal

Le cycle cellulaire se déroule en plusieurs phases. Durant la première phase dite G1, les protéines sont synthétisées et la cellule croît et devient plus large. Cependant, la durée de cette phase peut varier en fonction de la nature de la cellule car elle englobe une phase de repos dite phase G0 [69]. Lorsque la cellule atteint une certaine taille, elle entre dans la deuxième phase (phase S), dans laquelle débute la synthèse de l'ADN. La cellule duplique son matériel héréditaire (réPLICATION de l'ADN) et une copie de chacun de ses chromosomes est effectuée [57].

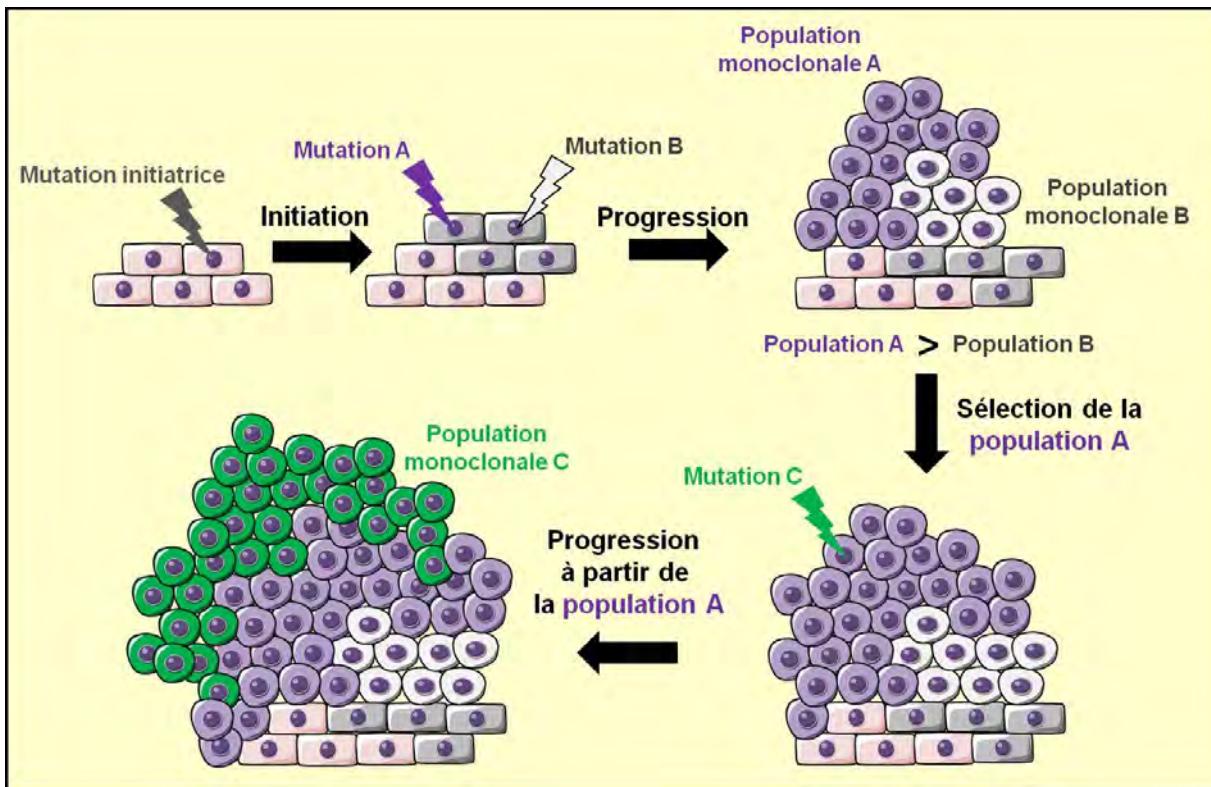
Durant la phase suivante (phase G2), la cellule contrôle la réPLICATION de l'ADN (réparation post-réPLICATIVE) et prépare la division cellulaire. Les chromosomes sont séparés (phase M pour mitose) et la cellule se divise en deux cellules filles. À travers ce mécanisme, les deux cellules sont dotées des mêmes chromosomes que ceux de la cellule mère. Après division, les cellules retournent en phase G1 et le cycle cellulaire est bouclé (figure 1) [106].



**Figure 1 : Cycle cellulaire.** Durant la phase G1, les signaux de prolifération désactivent la protéine Rb, permettant de lever le point de restriction du cycle cellulaire. La cellule entre en phase S où elle duplique son génome. Ensuite elle entre en phase G2 où elle se prépare à se diviser et enfin elle termine son cycle cellulaire par la phase M qui correspond à la division cellulaire (modifiée de Gregory et. al; 2012) [106].

### I.3.2. Formation des cellules cancéreuses

Les cellules normales fonctionnent entre elles de manière synchrone et se rassemblent pour former des tissus bien différenciés qui formeront eux-mêmes les organes du corps. La maladie cancéreuse apparaît lorsqu'une partie des cellules normales commence à se transformer et à se diviser de façon anarchique pour devenir maligne ou bénigne (figure 2).

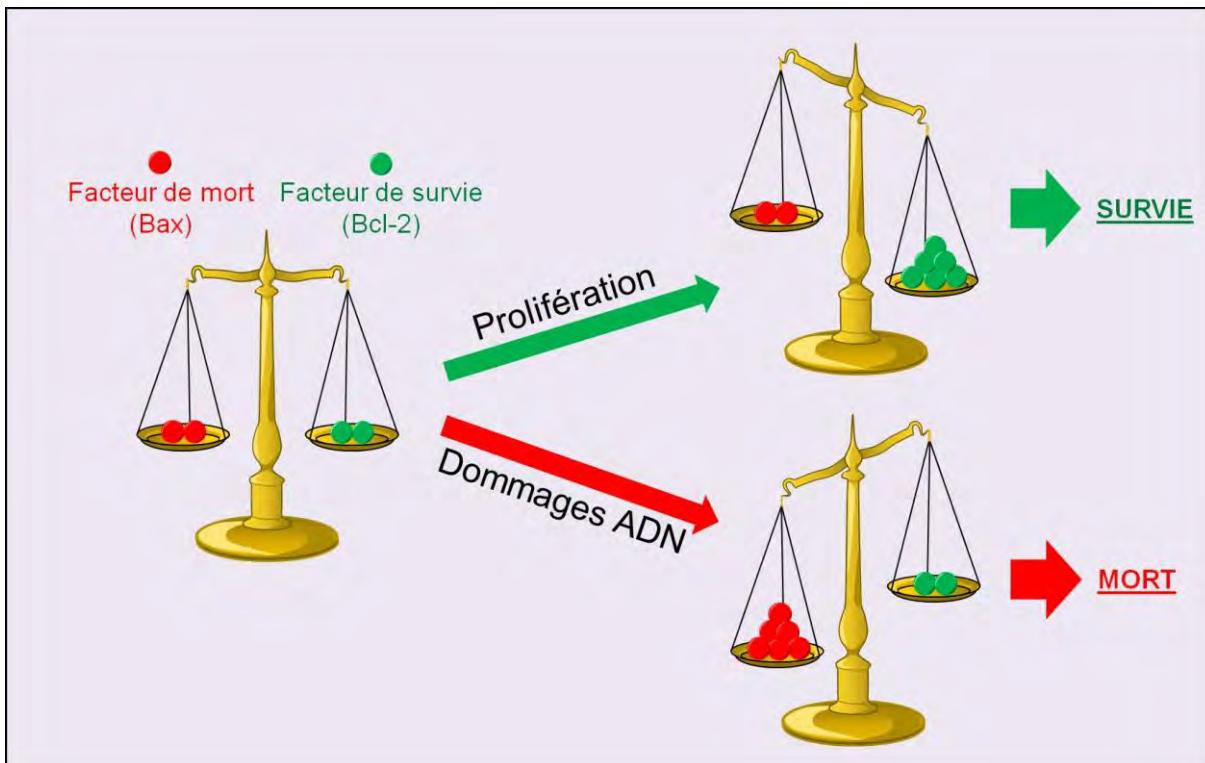


**Figure 2 : La sélection clonale.** Une mutation initiatrice provoque l'apparition d'une population monoclonale de cellules transformées. Au sein de cette population, de nouvelles mutations apparaissent : la mutation A et la mutation B. La mutation A est plus avantageuse que la mutation B et permet à la population qui la porte, la population A, d'être plus importante que la population B qui porte la mutation B. Cet avantage sélectionne la population A pour la poursuite de l'oncogenèse : c'est à partir de la population A que l'oncogenèse continue à progresser grâce à l'incidence de nouvelles mutations (mutation C) [106].

Si les mécanismes de défense de l'organisme ne sont pas capables de détruire ces cellules défectueuses, leur nombre continue d'augmenter pour former tout d'abord une tumeur bien délimitée. Avec le temps, la tumeur va envahir les tissus voisins et les détruire progressivement. Les cellules cancéreuses peuvent également utiliser la voie lymphatique ou sanguine pour atteindre des régions du corps très éloignées de leur point de départ, ou elles formeront de nouvelles tumeurs appelées métastases [36].

### I.3.2. Evolution du cancer

Le Développement d'un cancer dépend de l'équilibre entre les signaux de mort et de survie de la cellule (figure 3).



**Figure 3 : Équilibre de survie des cellules.** Des processus tels que la prolifération cellulaire augmentent la quantité de facteurs de survie comme la protéine *Bcl-2*, ce qui favorise la survie cellulaire. Des événements néfastes pour la cellule tels que des dommages sur l'ADN augmentent la quantité de facteurs de mort ce qui fait pencher la balance vers la mort cellulaire [106].

Lors de la survenue d'un cancer, il existe trois étapes essentielles indépendantes : l'initiation, la promotion et la progression tumorale. La cancérogenèse s'accompagne de la mise en place d'autres processus biologiques tels que l'angiogenèse, l'échappement tumoral et la diffusion de cellules malignes, expliquant souvent le processus de la genèse d'un cancer [52].

### I.3.3.1. L'initiation tumorale

L'initiation est l'étape au cours de laquelle une cellule donnée acquiert une anomalie génétique définitive. Parmi les agents initiateurs, on peut citer les virus, les substances chimiques et les rayonnements. Une cellule « initiée » n'a pas acquis d'autonomie de croissance mais transmet à sa descendance la mutation génétique irréversible résultant de l'initiation. Les dommages créés au sein d'une cellule « initiée » peuvent passer inaperçus si d'autres évènements génétiques n'ont pas lieu pour stimuler la progression tumorale. A ce stade les cellules en prolifération gardent les caractères de spécificité des tissus dont elles sont originaires [114].

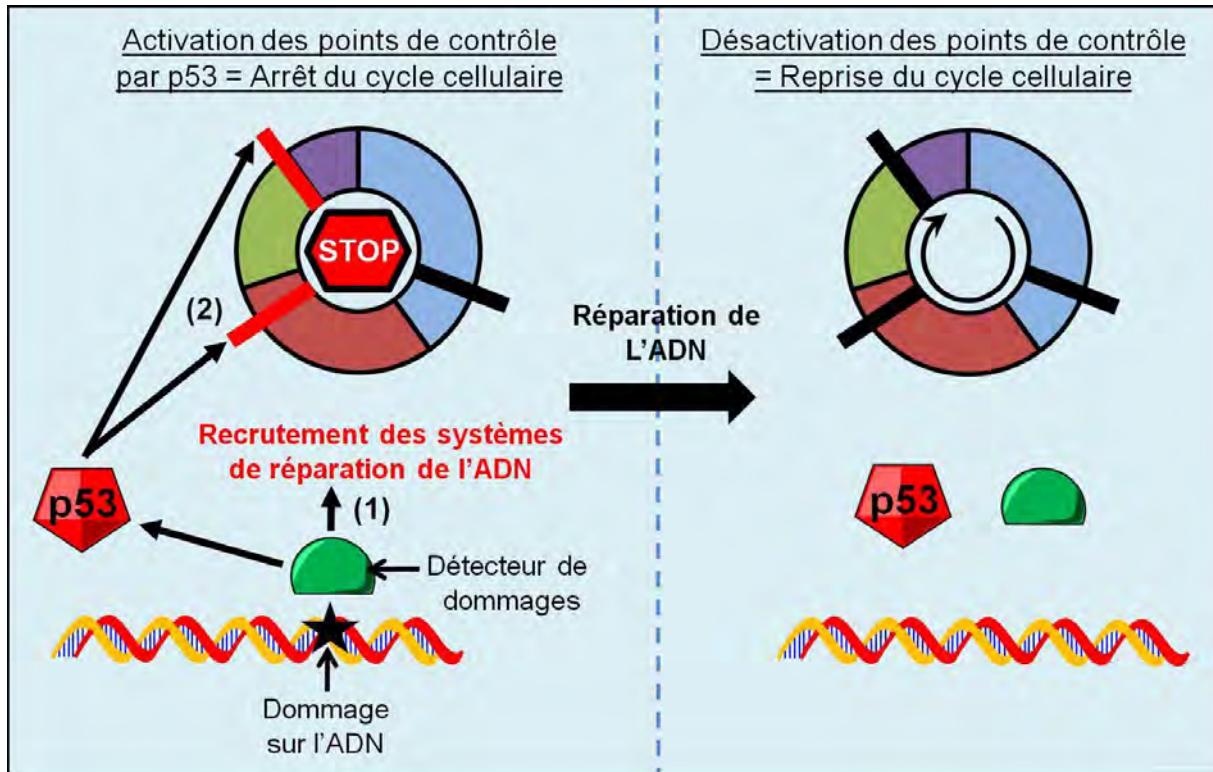
### I.3.3.2. La promotion tumorale

Elle correspond à la prolifération clonale des cellules « initiées » aboutissant à des amas cellulaires ou tumeurs bénignes. Suite à la stimulation par des promoteurs tumoraux n'ayant en général pas d'action directe sur l'ADN (hormones, inflammation chronique, facteurs de croissance .....), ces cellules prolifèrent activement dans le tissu d'origine mais perdent leurs caractéristiques de cellules différencierées [114].

### I.3.3.3. Progression tumorale

#### ❖ Anomalie à l'origine des cancers

La cellule cancéreuse met en œuvre des mécanismes qui s'organisent de manière apparemment séquentielle et précise pour pouvoir réussir son implantation, son développement et sa progression. Pour que se développe un cancer, il est désormais admis qu'il faut que des modifications surviennent au niveau de l'ADN d'une seule et même cellule que ce soit par mutations ou par réarrangements chromosomiques inadéquats. Ces modifications génétiques peuvent être spontanées ou induites par des déclencheurs d'origine externe ; elles peuvent dans la plupart des cas, faire l'objet de réparation.



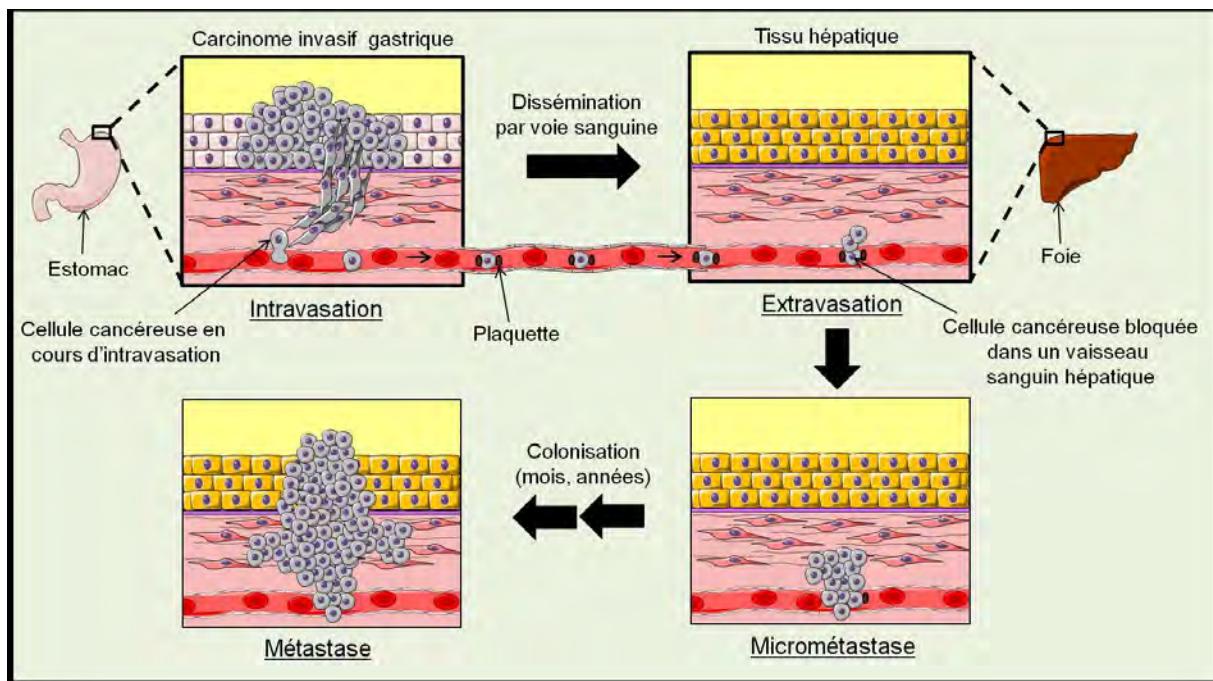
**Figure 4 : Signalisation et réparation des dommages de l'ADN.** Lors de dommages sur l'ADN, les détecteurs de dommages de l'ADN activent les systèmes de réparation de l'ADN ainsi que la p53 qui arrête le cycle cellulaire. Après la réparation de l'ADN, la signalisation des dommages de l'ADN n'est plus active et le cycle cellulaire reprend (adapté de Gregory et al. 2012) [106].

Les altérations géniques responsables du développement d'un cancer affectent principalement les gènes impliqués dans la progression du cycle cellulaire, les phénomènes d'adhérence cellulaire, ainsi que les processus de réparation des lésions de l'ADN. La cellule cancéreuse acquiert alors certaines propriétés lui conférant sa malignité. Si elles ne sont pas détectées ou réparées par le système de surveillance et de réparation de l'organisme, ces altérations génétiques seront directement responsables de la prolifération anarchique des cellules cancéreuses.

### ❖ Implantation de la maladie

La progression tumorale résulte d'une ou de plusieurs mutations supplémentaires qui transforment les tumeurs bénignes en tumeurs malignes. Une tumeur peut croître au sein de l'hôte jusqu'à un certain seuil (au-delà de 1mm<sup>3</sup>) sans être menacée d'asphyxie et de nécrose. Pour exécuter leur programme invasif, les tumeurs développent des stratégies complexes et efficaces pour modifier, à leur profit, les tissus sains de l'hôte dans lesquels elles se nichent. Il se forme ainsi autour d'elles un cocon interactif et protecteur appelé *stroma*, contenant principalement des cellules endothéliales, fibrocytaires et inflammatoires. Le stroma fait partie de la masse tumorale et concourt à donner à la tumeur sa forme macroscopique et microscopique. La mini-tumeur produit des substances susceptibles de diffuser à travers le stroma jusqu'à la rencontre d'un vaisseau sanguin de tissu adjacent ; il se produit alors une néo-angiogenèse [104].

La néo-angiogenèse tumorale correspond à la formation de nouveaux vaisseaux destinés à la vascularisation de la tumeur à partir de vaisseau préexistants; ces nouveaux vaisseaux vont permettre l'apport nécessaire en nutriments et en oxygène pour le développement de la tumeur, mais également le passage de cellules malignes dans la circulation sanguine (métastases).



**Figure 5 : Le processus métastatique.** Dans cet exemple, des cellules cancéreuses de l'estomac sont devenues invasives et elles peuvent pénétrer dans la circulation sanguine. Dans la circulation sanguine, elles s'entourent de plaquettes et finissent par se bloquer dans un vaisseau sanguin du foie. Elles se mettent à proliférer, rompent le vaisseau sanguin et se retrouvent ainsi dans le tissu hépatique : c'est l'extravasation. Leur prolifération est limitée car les cellules ne sont pas adaptées à leur nouvel environnement ; elles ne forment qu'une micrométastase. Si les cellules cancéreuses parviennent à s'adapter à leur nouvel environnement, ce qui peut prendre des années, elles colonisent le nouveau tissu pour former une métastase dans le foie [106].

L’angiogenèse est un processus clef de la croissance, de la survie et de la dissémination tumorale. Les cellules tumorales deviennent alors capables d’envahir les tissus environnants et d’établir des métastases dans les organes éloignés de la tumeur primaire (Figure 5). Les métastases étant des foyers cancéreux secondaires développés à distance de la tumeur primitive et dont la croissance est autonome (indépendante de celle de la tumeur primitive). Ce dernier stade d’évolution est dit stade de « cancer invasif » [106].

## I.4. Épidémiologie des cancers

Les cancers figurent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde; en 2012, on comptait approximativement 14 millions de nouveaux cas et 8,2 millions de décès liés à la maladie. Selon certaines estimations, le nombre de nouveaux cas devrait augmenter de 70% environ au cours des deux prochaines décennies [54].

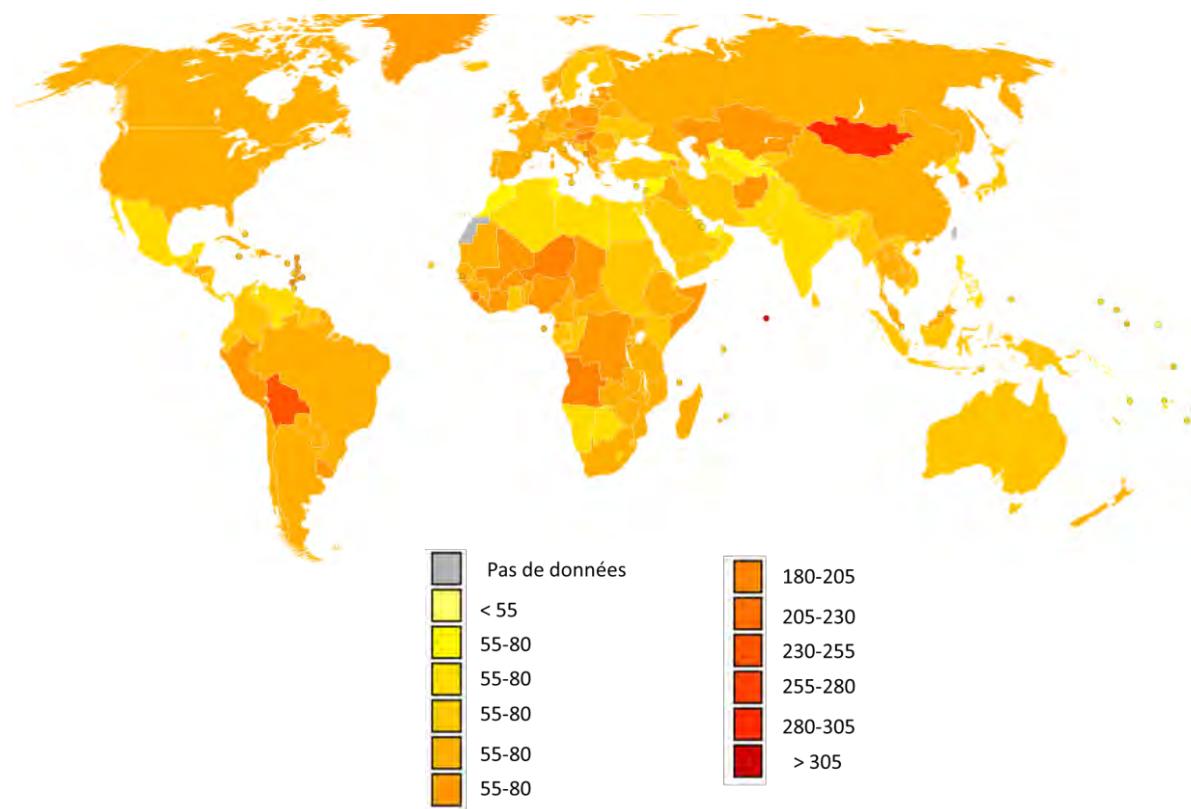
Chez l'homme, les 5 types de cancer les plus couramment diagnostiqués sont le cancer du poumon, de la prostate, du côlon et du rectum, de l'estomac et du foie. Et chez la femme, les 5 types de cancer les plus couramment diagnostiqués en 2012 étaient le cancer du sein, du côlon et du rectum, du col de l'utérus et de l'estomac [55].

Environ 30% des décès par cancer sont dus aux cinq principaux facteurs de risque comportementaux et alimentaires [74]:

- ✚ un indice élevé de masse corporelle ;
- ✚ une faible consommation de fruits et légumes ;
- ✚ le manque d'exercice physique ;
- ✚ le tabagisme ;
- ✚ la consommation d'alcool.

Le tabagisme est le facteur de risque le plus important, entraînant environ 20% de la mortalité par cancer dans le monde et près de 70% des décès par cancer du poumon. Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, on impute jusqu'à 20% des décès par cancer à des infections virales, notamment par le virus de l'hépatite B, C ou le papillomavirus humain (HPV) [55].

Plus de 60% des nouveaux cas de cancer surviennent en Afrique, en Asie, en Amérique centrale et Amérique latine. Ces régions représentent 70% des décès par cancer dans le monde. On estime que le nombre de cas de cancer par an devrait augmenter de 14 millions en 2012 à 22 millions au cours des deux prochaines décennies [55].



**Figure 6 :** Répartition géographique des cancers (taux d'incidence par 100.000 habitants) [55].

Les principaux types de cancer sont les suivants:

- + cancer du poumon : 1,59 million de décès ;
- + cancer du foie : 745 000 décès ;
- + cancer de l'estomac : 723 000 décès ;
- + cancer colorectal : 694 000 décès ;
- + cancer du sein : 521 000 décès ;
- + cancer de l'œsophage : 400 000 décès.

## I.5. Causes et facteurs de risques des cancers

### I.5.1. Causes des cancers

Dans la survenue des cancers, il y a classiquement une évolution vers une lésion précancéreuse puis vers une tumeur maligne. Ces modifications proviennent des interactions entre les facteurs génétiques propres au sujet et des agents extérieurs pouvant être classés en trois catégories [85]:

- ✚ les **cancérogènes physiques** : généralement causés par les rayonnements ultraviolets et les radiations ionisantes;
- ✚ les **cancérogènes chimiques** : induits par l'amiante, les composants de la fumée du tabac, l'aflatoxine (contaminant des denrées alimentaires) ou l'arsenic (polluant de l'eau de boisson);
- ✚ les **cancérogènes biologiques** : ils sont associés à des infections dues à certains virus, bactéries ou parasites.

Le vieillissement est un autre facteur fondamental dans l'apparition des cancers. On note en effet une augmentation spectaculaire de l'incidence avec l'âge, très vraisemblablement due à l'accumulation des risques de cancers spécifiques tout au long de la vie, conjuguée au fait que les mécanismes de réparation tendent généralement à perdre de leur efficacité avec l'âge [74].

### I.5.2. Facteurs de risque des cancers

Le tabagisme, la consommation d'alcool, une mauvaise alimentation et la sédentarité en sont les principaux facteurs de risque. Certaines infections chroniques constituent aussi des facteurs de risque du cancer et ont une grande importance dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Le virus de l'hépatite B, de l'hépatite C et certains types de papillomavirus humain augmentent le risque de développement respectif des cancers du foie et du col de l'utérus. L'infection par le VIH accroît fortement le risque de développer certains cancers comme par exemple celui du col de l'utérus [85].

## I.6. Stratégies de lutte contre les cancers

### I.6.1. Stratégies de réduction de la charge des cancers

Les cancers peuvent être réduits et endigués en appliquant des stratégies fondées sur des bases factuelles de prévention comme le dépistage précoce et la prise en charge des patients. Avec une détection précoce et un traitement adéquat, les chances de guérison sont grandes pour de nombreux cancers.

### I.6.2. Lutte contre les facteurs de risque

On pourrait éviter plus de 30% de la mortalité due aux cancers en modifiant ou en évitant les principaux facteurs de risque, à savoir:

- le tabagisme;
- la surcharge pondérale ou l'obésité;
- la consommation insuffisante de fruits et légumes;
- le manque d'exercice physique (sédentarité);
- la consommation d'alcool;
- l'infection à HPV sexuellement transmissible;
- l'infection à virus HBV;
- les rayonnements ionisants et non ionisants;
- la pollution de l'air des villes;
- les fumées à l'intérieur des habitations dues à l'utilisation de combustibles solides par les ménages.

À lui seul, le tabagisme est le facteur de risque le plus important, entraînant plus de 20% de la mortalité par cancer dans le monde et environ 70% des décès

par cancer du poumon. Dans de nombreux pays à revenu faible, jusqu'à 20% des décès par cancer sont dus aux infections à HBV et à HPV.

### I.6.3. Diagnostic précoce

La prise de conscience des premiers symptômes (pour des cancers comme celui de la peau, du col de l'utérus, du sein, du côlon et du rectum ou de la cavité buccale) afin de les diagnostiquer et de les traiter à un stade précoce. Le diagnostic précoce est particulièrement pertinent lorsqu'il n'y a pas de méthode efficace de dépistage (comme dans bon nombre de pays à revenu faible), ni d'intervention thérapeutique à conduire. En l'absence de détection ou de dépistage précoce, les patients sont diagnostiqués très tardivement au moment où le traitement curatif n'est plus envisageable [85].

## I.7. Dépistage des cancers

Il vise à repérer les personnes présentant des anomalies évocatrices d'un cancer particulier ou d'un stade précancéreux et à les orienter rapidement à la structure appropriée pour le diagnostic et le traitement. Les programmes de dépistage sont particulièrement efficaces pour les cancers fréquents, pour lesquels on dispose d'un test économique, d'un coût abordable, acceptable et accessible pour la majorité de la population exposée [85].

Exemples de méthodes de dépistage [85]:

- l'inspection visuelle après application d'acide acétique pour le cancer du col dans les milieux défavorisés;
- test de dépistage du HPV pour le cancer du col de l'utérus;
- le test de Papanicolaou pour le dépistage du cancer du col dans les milieux à revenu élevé ou intermédiaire;
- la mammographie pour le dépistage du cancer du sein dans les milieux à revenu élevé ou intermédiaire ;

 Le test de l'hépatite B pour le carcinome hépatique.

## I.8. Traitement des cancers

L'exactitude du diagnostic est essentielle pour administrer un traitement adapté et efficace car chaque type de cancer nécessite un protocole spécifique comprenant une ou plusieurs modalités comme la chirurgie et/ou la radiothérapie ou la chimiothérapie. Au Sénégal, la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie dans une moindre mesure, constituent les principaux traitements.

L'objectif primordial est d'éradiquer la tumeur, ralentir son extension, éviter les récidives locales, locorégionales et les métastases. Améliorer la qualité de vie des patients est aussi un objectif de premier plan. Les soins de soutien ou les soins palliatifs et le soutien psychologique peuvent y contribuer [85].

Un des aspects fondamental et qui fait l'objet de notre travail constitue l'immunothérapie qui a montré son importance dans le traitement des cancers dans les pays développés.

### I.8.1. La chirurgie

C'est la forme la plus ancienne du traitement des cancers et reste encore aujourd'hui bien souvent le premier traitement proposé quand le cancer est diagnostiqué.

L'objectif attendu est d'éliminer la tumeur et les éventuelles cellules cancéreuses présentes à proximité de celle-ci. Plus la tumeur est petite, plus les chances de succès sont importantes.

### I.8.2. La radiothérapie

Elle est l'un des traitements les plus fréquemment employés dans le traitement des cancers. Ainsi, plus de la moitié des personnes atteintes de cancer reçoivent ce type de traitement.

La radiothérapie consiste à exposer les cellules cancéreuses à des rayons, provoquant ainsi une transformation des cellules qui perdent alors leur faculté à se multiplier. Seule la zone où se trouve la tumeur est exposée aux rayons afin d'éviter au maximum que les cellules saines ne soient touchées.

### I.8.3. La chimiothérapie

La chimiothérapie est utilisée en clinique afin d'induire la mort des cellules cancéreuses et parvenir à faire régresser les tumeurs. L'activité anticancéreuse des médicaments utilisés en chimiothérapie résulte de leur action cytotoxique par interaction avec certains substrats cellulaires indispensables à la vie ou à la division des cellules (ADN, ARN, enzymes, protéines...) [24].

Les médicaments utilisés en chimiothérapie ont pour cible l'ADN ou les protéines impliquées dans le métabolisme de l'ADN. On peut citer, selon leur mode d'action :

- **Les antimétabolites** qui inhibent la synthèse des acides nucléiques, première étape nécessaire à toute multiplication cellulaire (exemple : la Méthotrexate, la Cyclophosphamide, l'Ifosfamide, la Cisplatine, l'Oxaliplatin, la Carboplatine...) [113];
- **Les agents alkylants**, créent une liaison chimique covalente entre eux et un ou plusieurs groupements carboxy d'un acide nucléique, entraînant l'avortement de la division cellulaire (exemple : la Cyclophosphamide, l'Ifosfamide, l'oxaliplatin, la carboplatine...)

- Les inhibiteurs de la topoisomérase qui bloquent la réPLICATION, la transcription et la synthèse correcte de l'ADN (exemple : l'Irinotécan, le Topotécan, l'etoposide, la doxorubicine...).
- Les antimitotiques qui inhibent la synthèse de la tubuline en bloquant sa polymérisation en microtubules et en dépolymérisant la tubuline déjà constituée (exemple : la Vincristine, la Vindesine, la Vinorelbine, la Vinflunine ...)

#### I.8.4. L'hormonothérapie

Ce type de traitement, comme la chimiothérapie, repose sur la prise de médicaments. Certains cancers sont en effet sensibles à l'action d'hormones naturelles. C'est fréquemment le cas en particulier pour les cancers du sein et de la prostate. Les cellules cancéreuses ont tendance à se multiplier plus vite en présence de ces hormones ; l'idée est donc de bloquer la production ou l'activité de ces hormones. On peut citer par exemple :

- Les anti-androgènes tels que le Flutamide (Eulexine<sup>®</sup>) et l'acétate de Cyprotérone (Andricur<sup>®</sup>) ;
- Le tamoxifène (chez les patients dont la tumeur exprime les récepteurs aux œstrogènes et/ou la progestérone), de même que le Torémifène ou les inhibiteurs de l'aromatase (chez les femmes post-menopausées) dans le cancer du sein.

#### I.8.5. L'immunothérapie

Ce type de traitement a prouvé leur efficacité dans la lutte contre le cancer.

Elle utilise :

- des anticorps ciblant sélectivement les tumeurs ;
- des immunostimulants (cytokines) pour renforcer les réponses immunitaires effectrices contre les cellules cancéreuses ;
- des immunomodulants bloquant les molécules inhibitrices de la réponse immunitaire protectrice ;
- la vaccination, avec des vaccins prophylactiques et des vaccins thérapeutiques.

L'immunothérapie, qui fait l'objet de notre travail, n'est pas encore pratiquée au Sénégal. Bien que sujette à certaines contraintes, les nouvelles avancées observées dans leur développement et leur mise en œuvre devrait mener à une réflexion des autorités nationales pour leur intégration dans la prise en charge des cancers.

### I.9. Potentiel de guérison pour certains cancers

Certains types de cancer tels que le cancer du sein, le cancer du col de l'utérus, le cancer de la cavité buccale et le cancer colorectal présentent des taux de guérison plus élevés s'ils sont décelés et traités précocement conformément aux meilleures pratiques.

D'autres types de cancers disséminés, tels que les leucémies, les lymphomes chez l'enfant, ou la séminome du testicule, présentent des taux de guérison élevés s'ils sont traités correctement [85].

# **2eme PARTIE :**

# **GENERALITES SUR**

# **L'IMMUNITE ANTITUMORALE**

## II. Généralités sur l'immunité anti-tumorale

Le rôle du système immunitaire dans le développement et la progression du cancer a été suspecté depuis plus d'un siècle. Le concept d'immunosurveillance a été décrit par Burnet et Thomas dès les années 1950 mais ce sont les expériences menées chez la souris par Schreiber ces dix dernières années qui ont permis de mieux comprendre le rôle essentiel du système immunitaire dans le cancer [104]. En effet, les souris mutées pour devenir immunodéficientes développent plus fréquemment, ou plus rapidement, des tumeurs par rapport aux souris témoins immunocompétentes non mutées. Le développement de tumeur survient lorsque le développement ou la fonction de certains sous-types de cellules immunologiques est altéré ; c'est notamment le cas des lymphocytes T cytotoxiques CD8+ (CTL), lymphocytes T helper CD4+ ou encore les cellules Natural Killers (NK) [55].

### II.1. Antigènes et marqueurs des tumeurs

Dès les années 1950, l'existence d'antigènes associés ou spécifiques de tumeurs, capables d'être reconnus par le système immunitaire et de conduire au rejet de la tumeur par les effecteurs de la réponse immune, avait été clairement démontrée chez la souris [33]. Il a fallu attendre les travaux de Thierry Boon pour avoir la certitude de l'existence d'antigènes tumoraux chez l'homme [19].

Les antigènes tumoraux reconnus par les cellules T cytotoxiques sont des petits peptides de huit à dix acides aminés qui sont apprêts dans la cellule tumorale à partir de protéines surexprimées et parfois mutées. Ces peptides, présentés à la surface de la cellule tumorale par les molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), sont reconnus par les lymphocytes T cytotoxiques qui sont alors susceptibles d'éliminer les cellules tumorales. À l'inverse, les antigènes tumoraux reconnus par les anticorps sont des protéines

entières présentées à la surface de la cellule néoplasique et surexprimées par cette cellule [9].

Il faut préciser que la plupart des antigènes de tumeurs ne sont pas spécifiques de la cellule cancéreuse et sont souvent exprimés par les cellules normales, mais généralement à un niveau d'expression plus faible. Ces antigènes cibles de la réponse immunitaire sont donc considérés comme des antigènes associés aux tumeurs (TAA ou tumor-associated antigens) et non comme des antigènes spécifiques de tumeurs (TSA ou tumor specific antigens). Cependant, les cellules tumorales présentent de façon peu efficace les antigènes des tumeurs aux lymphocytes T cytotoxiques et T auxiliaires qui jouent un rôle important dans la réponse immunitaire anti-tumorale. En fait, les antigènes tumoraux sont captés, notamment lors de la faible lyse des cellules cancéreuses qui se produit physiologiquement, par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Les principales cellules professionnelles sont les cellules dendritiques (DC pour Dendritic cells) qui vont présenter les antigènes tumoraux aux lymphocytes T [143].

### **II.1.1. Détection d'antigènes tumoraux**

Plusieurs approches ont été utilisées pour identifier les antigènes associés aux tumeurs et capables d'activer le système immunitaire.

#### **II.1.1.1. Approche génomique**

Elle consiste à construire des banques d'ADN complémentaires (ADNc) de tumeurs et à sélectionner à partir de ces banques les ADNc correspondant à des antigènes tumoraux. Cette sélection se fait à l'aide de lymphocytes T spécifiques de tumeurs ou à l'aide de sérums de patients cancéreux [48].

### II.1.1.2. Approche biochimique

Elle permet d'identifier directement les peptides présentés par les molécules de classe I du CMH à la surface de la cellule tumorale et qui sont reconnus par les lymphocytes T spécifiques de la tumeur. Cette approche, qui repose sur des techniques fines de biochimie (chromatographie, spectrométrie de masse, synthèse peptidique) est particulièrement délicate puisqu'il faut identifier les peptides reconnus par les lymphocytes T spécifiques de tumeur parmi les 10.000 à 50.000 peptides différents présentés à la surface des cellules tumorales par les molécules de classe I du CMH [71].

### II.1.1.3. Approche par immunologie inverse

Elle consiste à induire *in-vitro* des réponses immunitaires contre des peptides candidats et à confirmer la réactivité des lignées lymphocytaires induites contre les cellules tumorales [9].

## II.1.2 Les différents types antigènes des tumeurs

Les antigènes de tumeurs, peptides apprêtés à partir de protéines intratumorales, sont classés en cinq catégories en fonction de la distribution de ces protéines dans les cellules tumorales et dans les cellules normales.

### II.1.2.1. Les antigènes «spécifiques» de tumeurs

Ils sont présents sur des cellules tumorales de types histologiques variés. Ces antigènes sont absents de la plupart des cellules normales, à l'exception notable des cellules d'origine testiculaire (*cancer-testis antigen*) et des cellules placentaires. Cependant, ces cellules normales n'ont pas de molécules de classe I du CMH à leur surface et ne présentent donc pas les peptides antigéniques. Le premier antigène tumoral décrit chez l'homme (MAGE-1 ou Melanoma AntiGEN-1) appartient à cette catégorie [55].

### **II.1.2.2. Les antigènes de différenciation**

Ce sont des antigènes exprimés dans un tissu donné aussi bien par des cellules normales que des cellules tumorales. Ils sont associés à la différenciation des cellules en un type histologique particulier. L'induction de réponses anti-tumorales dirigées contre ces antigènes expose donc au risque d'auto-immunité. Un exemple est fourni par la tyrosinase, à la fois enzyme clé dans la synthèse de mélanine et antigène de différenciation des mélanocytes.

### **II.1.2.3. Les antigènes exprimés par les cellules tumorales**

Ils peuvent correspondre à des antigènes mutés (Kras, P53...), des idiotypes d'immunoglobulines exprimés spécifiquement par un clone B tumoral ou des néo-antigènes générés à la suite d'une translocation chromosomique (Bcr-abl). Un exemple d'antigène appartenant à cette catégorie est un peptide muté à partir de la CDK4 (kinase cycline-dépendante 4), protéine jouant un rôle essentiel dans le cycle cellulaire. La mutation d'un seul acide aminé de la protéine CDK4 (probablement sous l'effet des radiations solaires) induit non seulement la reconnaissance du peptide muté par les lymphocytes T cytotoxiques d'un patient atteint du mélanome mais aussi l'absence de liaison avec la protéine p16 INK4a, protéine «suppresseur de tumeur» chargée de réguler l'activité de CDK4 et donc le cycle cellulaire [135].

### **II.1.2.4. Les antigènes tumoraux résultant d'une Surexpression génique**

Ce sont les antigènes les plus répandus. Exprimés par les cellules normales, ces antigènes sont surexprimés par les cellules tumorales par divers mécanismes au niveau de l'ADN et de sa transcription, ou de l'ARN et de sa traduction en protéine. Parmi ces antigènes, on note le récepteur erb-2/neu (HER2), Muc 1, ou la protéine p53 qui a une faible expression ubiquitaire [55].

### II.1.2.5. Les antigènes dérivés d'agents pathogènes

Ils constituent la cinquième catégorie d'antigènes tumoraux. Plusieurs cancers seraient associés à des agents pathogènes chez l'homme, notamment des virus (papillomavirus et cancers du col de l'utérus ou des voies aérodigestives supérieures, virus des hépatites B et C et cancers du foie), mais également des bactéries (*Helicobacter pylori* et cancer de l'estomac) ou des parasites (schistosome et cancer de la vessie). Ces pathogènes, impliqués dans la transformation maligne, peuvent être apprêtés et présentés par les cellules néoplasiques, constituant ainsi des antigènes associés aux tumeurs [55].

L'existence de ces antigènes associés aux tumeurs permet au système immunitaire de surveiller en permanence les cellules défaillantes exprimant ces molécules.

## II.2. Concept de l'immunosurveillance anti-tumorale

Le concept d'immunosurveillance correspond à l'action du système immunitaire de surveiller en continu les différentes cellules de notre organisme à la recherche de cellules cancéreuses. Cette surveillance se fait grâce aux antigènes associés aux tumeurs qui comprennent des antigènes de différenciation (comme les antigènes de différenciation mélanocytaires), des antigènes de mutations (comme P53), des antigènes cellulaires surexprimés (comme HER-2), des antigènes viraux (comme ceux de papillomavirus humain) ou des antigènes du cancer-testis qui sont habituellement uniquement exprimés au niveau des cellules germinales mais absents des cellules somatiques (comme les antigènes MAGE ou NY-ESO-1).

Cependant, malgré ces antigènes tumoraux, les cellules tumorales sont plus ou moins immunogéniques. En effet, les tumeurs développées chez des souris immunodéficientes se trouvent être moins immunogéniques que celles

développées chez des souris immunocompétentes. Le système immunitaire a donc un rôle ambivalent : d'une part il protège notre organisme des cellules cancéreuses mais d'autre part, façonne l'immunogénicité de la cellule tumorale : c'est ce qu'on appelle le concept d'immuno-editing.

### **II.2.1. Concept de l'immunosurveillance chez le modèle animal**

Le processus d'immuno-editing du cancer se fait selon 3 phases (les 3 « E ») : l'élimination, l'équilibre et l'échappement.

#### **I.2.1.1. Phase d'élimination**

Durant cette phase, le système immunitaire inné et adaptatif détecte la présence de tumeurs en développement et les éliminent avant même qu'elles deviennent cliniquement apparentes.

#### **II.2.1.2. Phase d'équilibre**

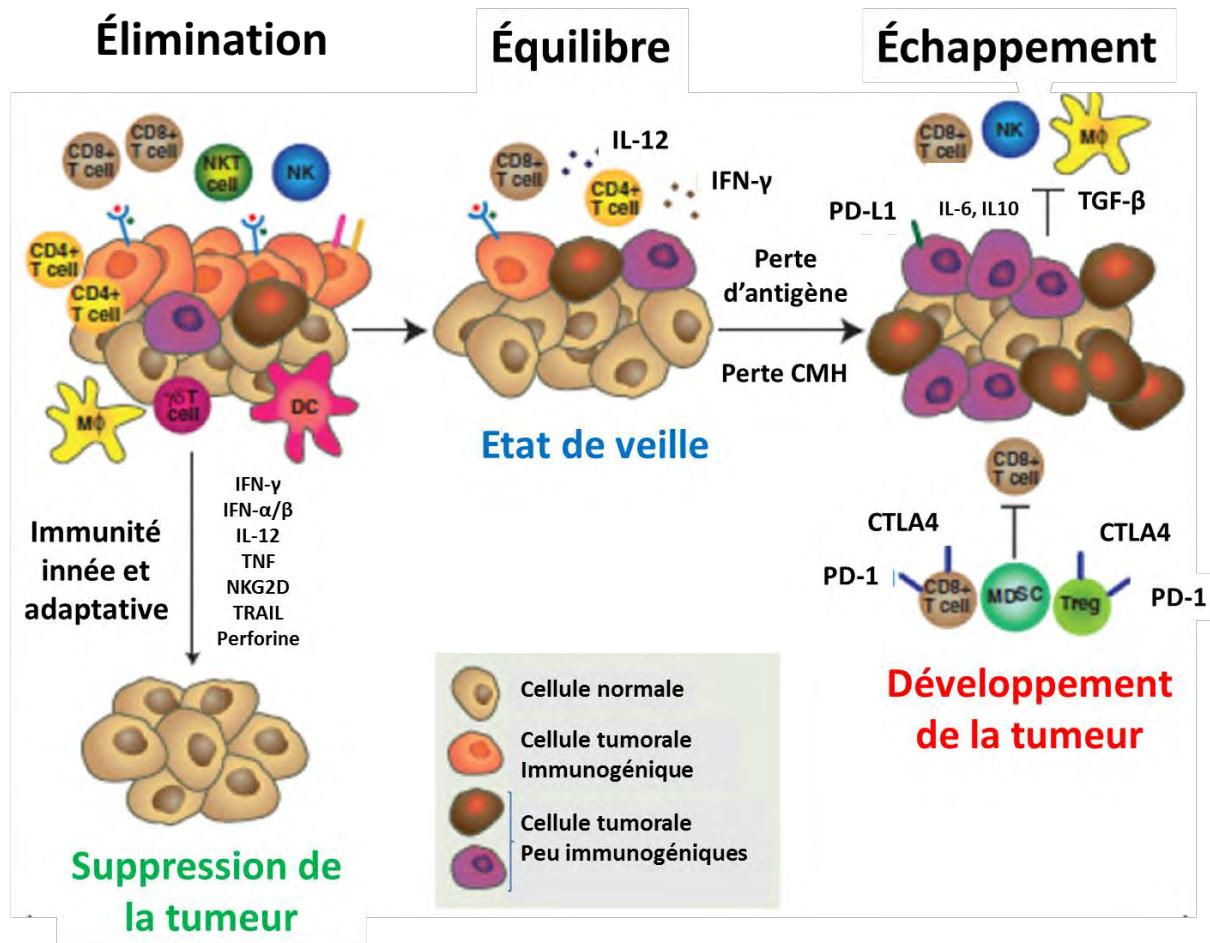
Dans le cas où ces tumeurs ne sont pas éliminées, elles entrent dans une phase d'équilibre dans laquelle le système immunitaire adaptatif empêche la croissance tumorale tout en façonnant l'immunogénicité des cellules tumorales. Il maintient la tumeur dans un état de latence qui peut persister plusieurs années avant qu'elle ne finisse par grossir et passer dans la phase d'échappement où elle devient cliniquement apparente, voire métastatique. C'est durant la période d'équilibre que le système immunitaire exerce une pression sélective sur les cellules tumorales, favorisant l'émergence de clones faiblement immunogéniques (processus d'immuno-sélection) [107].

#### **II.2.1.3. Phase d'échappement**

Durant cette phase d'échappement, les cellules tumorales ont acquis la capacité de détourner la reconnaissance et/ou la destruction par le système immunitaire. Cet échappement peut être lié à différents mécanismes favorisés par

l’instabilité génétique associée à la Cancérogenèse. Au niveau de la cellule tumorale, la reconnaissance immunitaire peut-être diminuée par la perte d’expression d’antigènes tumoraux ou la perte d’expression du CMH. Également, l’élimination par le système immunitaire peut être altérée par l’induction de mécanismes anti-apoptotiques (activation du facteur de transcription STAT3, expression de BCL-2) [125].

Par ailleurs, l’échappement peut résulter d’un microenvironnement tumoral immunosuppresseur via la sécrétion de cytokines immunosuppressives comme le VEGF (vascular endothelial growth factor), le TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ), ou l’IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase) et le recrutement de cellules immunosuppressives que sont les cellules T régulatrices (Treg) ou les cellules myéloïdes suppressives (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs). Ces cellules immunosuppressives, une fois stimulées, produisent à leur tour des cytokines immunosuppressives comme l’IL-10 ou le TGF- $\beta$  et expriment des molécules de co-stimulation inhibitrices (comme le CTLA-4) qui inhibent les lymphocytes T cytotoxiques [35].



**Figure 7: « Immunoediting » des tumeurs : la théorie des 3E.** L'apparition de cellules malignes transformées provoque une inflammation marquée par le recrutement des cellules du système immunitaire inné (cellules NK, NKT, macrophages, cellules dendritiques (CDs), lymphocytes T $\gamma$ ) et adaptatif (lymphocytes T CD4+ et CD8+), qui éliminent la majorité des cellules tumorales par des mécanismes de cytotoxicité et un contexte cytokinique antitumoral (IFN- $\alpha/\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ...). Les cellules tumorales survivantes entrent alors en quiescence, conduisant à un état d'équilibre avec le système immunitaire qui peut s'étaler sur plusieurs années. S'installe alors un processus de sélection Darwinienne des cellules tumorales les plus à même de résister à la réponse immunitaire antitumorale. Ces mécanismes d'échappement (perte de l'expression de molécules du Complexe majeur d'Histocompatibilité (CMH), mutations entraînant une perte d'immunogénicité, mise en place de mécanismes immunosuppresseurs ...) permettent à terme à la tumeur de se développer dans un contexte favorable (adapte de Schreiber et al; 2011) [113].

## II.2.2. Concept de l'immunosurveillance chez l'homme

L'immuno-editing du cancer reste un concept, mais plusieurs éléments observés chez l'homme soutiennent cette hypothèse.

Un des premiers éléments est le fait que les patients immunodéprimés sont plus à risque de cancers comme on l'observe chez les transplantés d'organes sous immunosuppresseurs ou les patients souffrant du SIDA. La plupart du temps les cancers qui surviennent chez ces patients immunodéprimés sont d'origine virale comme les lymphomes liés à l'EBV, les sarcomes de Kaposi (Herpes virus) ou les cancers du col (HPV). On constate également une incidence plus importante de mélanomes, de cancer colorectaux, pulmonaires, pancréatiques, rénaux, ORL, endocrines et cutanés [3].

Un deuxième argument est le fait que certains patients atteints de cancer développent spontanément une réponse immunitaire anti-tumorale robuste, que ce soit une réponse humorale ou cellulaire T, contre des antigènes tumoraux. Cependant, il est difficile de savoir si ces réponses immunitaires ont un rôle dans le contrôle de la maladie ou s'ils reflètent celles développées lors de la phase d'élimination ou d'équilibre du processus d'immuno-editing [86].

L'argument le plus solide a été mis en évidence par des études montrant que l'infiltrat immunitaire intratumoral est un facteur pronostique du cancer. En effet, plusieurs études ont montré que la quantité, la qualité et la localisation des lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs pour tumor-infiltrating lymphocytes) sont corrélées à la survie des patients dans plusieurs pathologies cancéreuses (mélanome, cancer colorectal, ovarien ou pulmonaire) [86].

## II.3. Effecteurs de la réponse immunitaire anti-tumorale

Les effecteurs de la réponse anti-tumorale sont de deux types : les effecteurs non spécifiques de l'antigène et les effecteurs spécifiques.

Les principaux effecteurs non spécifiques sont constitués par les cellules NK naturellement tueuses qui représentent 5 à 20% des lymphocytes circulants, les polynucléaires, les macrophages et le complément.

Les effecteurs spécifiques de l'antigène sont au nombre de trois: les anticorps, les cellules T cytotoxiques et les cellules T auxiliaire. Ces dernières, outre leur rôle régulateur de la réponse immune anti-tumorale, peuvent lyser indirectement la cellule tumorale par relargage de cytokines ou par activation d'autres cellules.

### II.3.1. Les effecteurs non spécifiques de la réponse anti-tumorale

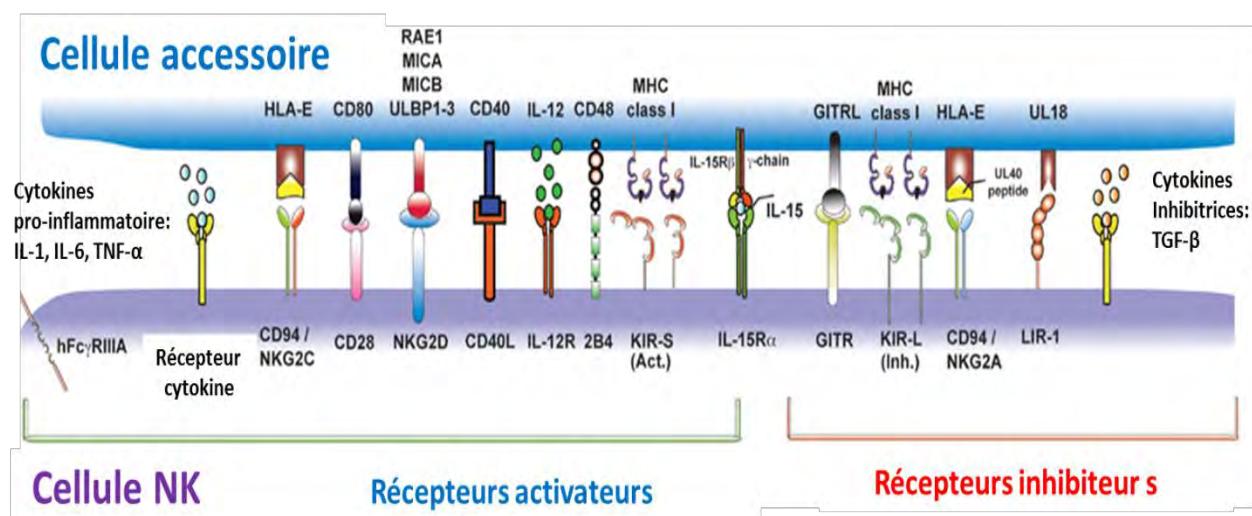
L'immunité innée englobe un grand nombre de populations cellulaires telles que les polynucléaires, les monocytes/macrophages, les cellules Natural Killer (NK), les cellules dendritiques, les leucocytes polynucléaires et des sous-populations variées de lymphocytes qui relient l'immunité innée à l'immunité acquise. Elle constitue un système de défense efficace et immédiat car ne nécessite pas l'expansion clonale de lymphocytes spécifiques d'un antigène, et code pour des récepteurs qui ne nécessitent pas de réarrangement somatiques. Ces composants de l'immunité innée vont avoir deux rôles : constituer une première ligne de défense et activer la réponse immunitaire acquise.

#### II.3.1.1. Les cellules Natural Killer

Les cellules NK sont de grands lymphocytes granuleux particulièrement efficaces pour lyser les cellules tumorales n'exprimant plus les molécules du CMH de classe I ou ayant une expression diminuée du CMH. Leur rôle peut donc

paraître complémentaire à celui des lymphocytes T CD8+ nécessitant l'expression du CMH de classe I sur sa cible. Les cellules NK possèdent en effet des récepteurs aux molécules du CMH de classe I qui inhibent son activité. Or, la sous-expression antigénique est un mécanisme relativement simple pour échapper à une réponse immunitaire spécifique, surtout pour des cellules tumorales génétiquement instables. En effet, l'interaction avec les molécules du CMH de classe I de ces récepteurs (de type lectine ou appartenant à la famille des KIR (Killer Immunoglobulin-likeReceptor)), délivre un signal inhibiteur aux cellules NK ; cette absence de molécules du CMH de classe I sur les cellules tumorales explique la cytotoxicité augmentée des cellules NK sur ces cellules cibles [112].

D'autres types de récepteurs « activateurs », récepteurs NCR (NKp46, NKp44, NKp30) ou NKG2D, jouent un rôle dans l'activation des cellules NK pour la lyse des cellules tumorales. Ainsi, l'expression de ligands de ces récepteurs activateurs par la cellule tumorale entraîne un rejet de tumeur par un mécanisme dépendant des cellules NK [2].



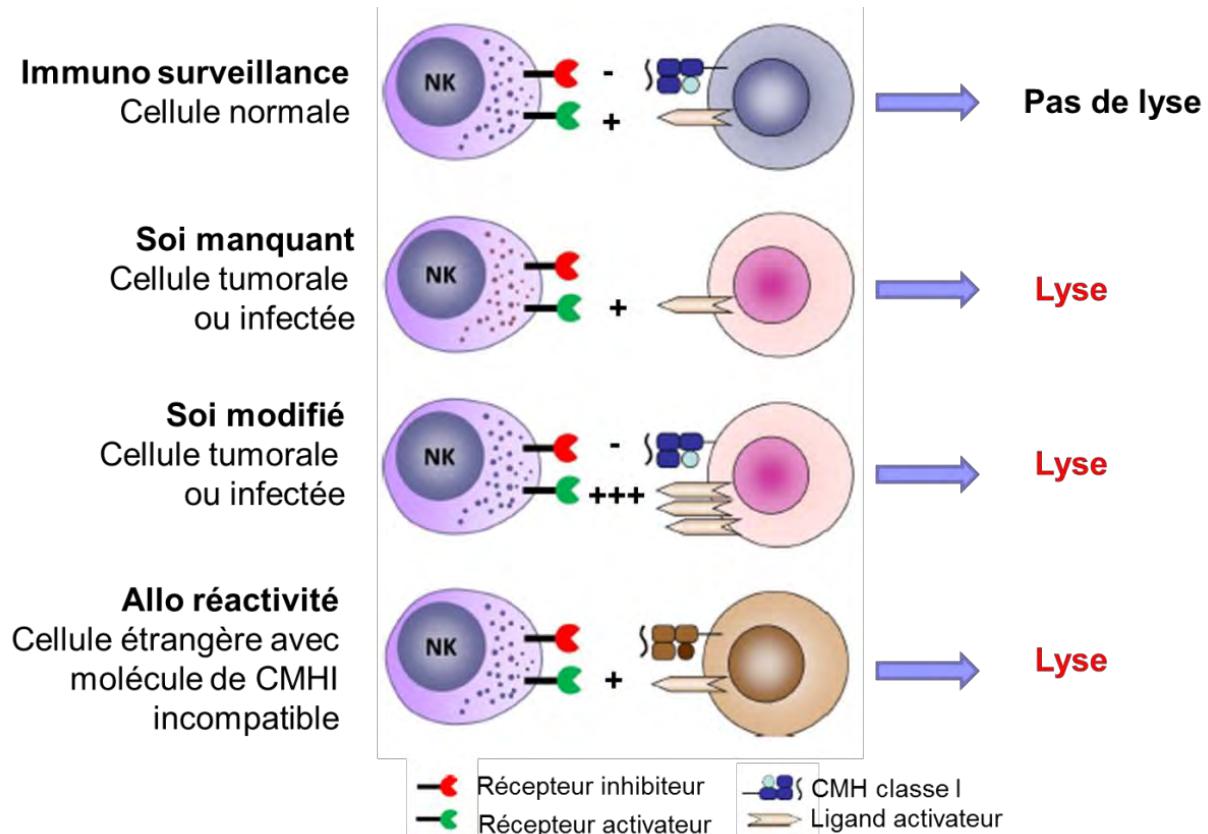
**Figure 8 : Récepteurs d'activation et d'inhibition des cellules NK et leur ligand.** Après activation d'une cellule accessoire par un pathogène ou une modification

quelconque, celle-ci entre en interaction avec la cellule NK, aboutissant soit à une activation de cette dernière (à travers les récepteurs d'activation) ou une inhibition de ses fonctions effectrices (par activation des récepteurs inhibiteurs) (Adaptée de Horowitz et. al ; 2012). [53].

Il apparaîtrait à l'heure actuelle que les cellules NK auraient évolué non seulement pour coopérer avec l'immunité acquise (sécrétion de cytokines régulant la fonction T, expression de CD6...), mais ils contiendraient également un arsenal thérapeutique complet pour la détection et l'élimination de cellules potentiellement « dangereuses » [145].

### ❖ Mécanismes de la lyse des cellules NK

L'activation des cellules NK résulte de l'action concertée de récepteurs activateurs et inhibiteurs ainsi que des cytokines, des molécules d'adhésion et de co-stimulation. Les récepteurs activateurs peuvent initier l'activation des cellules NK et orienter vers la lyse cellulaire, à condition que les cellules NK ne soient pas désactivées par les récepteurs inhibiteurs [44].



**Figure 9 : Concept d'immunosurveillance par les cellules NK.** Les cellules NK possèdent des récepteurs d'activation et d'inhibition ; ces derniers sont activés par le CMH-I. Pour la cellule normale, le CMH-I active le récepteur inhibiteur et inhibe ainsi la lyse par le NK. Au niveau d'une cellule tumorale ou infectée qui ne possède pas de CMH-I, seul le signal d'activation est mis en jeu, aboutissant à la lyse de la cellule. La cellule tumorale ou infectée peut conserver son CMH, avec cependant un signal activateur dominant largement le signal inhibiteur fourni par le CMH, aboutissant ainsi à la lyse de la cellule. Enfin, on peut assister à la lyse d'une cellule étrangère présentant un CMH incompatible (Adaptée de Gao et al; 2014) [37].

Chez l'homme, le récepteur NKR-P1, exprimé sur toutes les cellules NK, active ces cellules suite à la reconnaissance de groupements carbohydrate de certaines glycoprotéines. Cette propriété présente un intérêt dans l'élimination des cellules tumorales qui sont souvent le siège d'anomalies de la glycosylation [62].

Les KIR définissent le deuxième type de récepteurs présents sur les cellules NK humaines. Ils appartiennent à la superfamille des immunoglobulines et comportent des motifs conservés de phosphorylation de tyrosine dans leur partie intracytoplasmique. Ce domaine intracellulaire leur permet de recruter une tyrosine phosphatase dont le rôle dans l'inhibition de l'activité des cellules NK médié par KIR a été démontré. Ces récepteurs reconnaissent spécifiquement certains allotypes HLA-A (Human Leucocyte Antigen A), HLA-B ou HLA-C et délivrent un signal contrecarrant celui émis par les NKR-P [2].

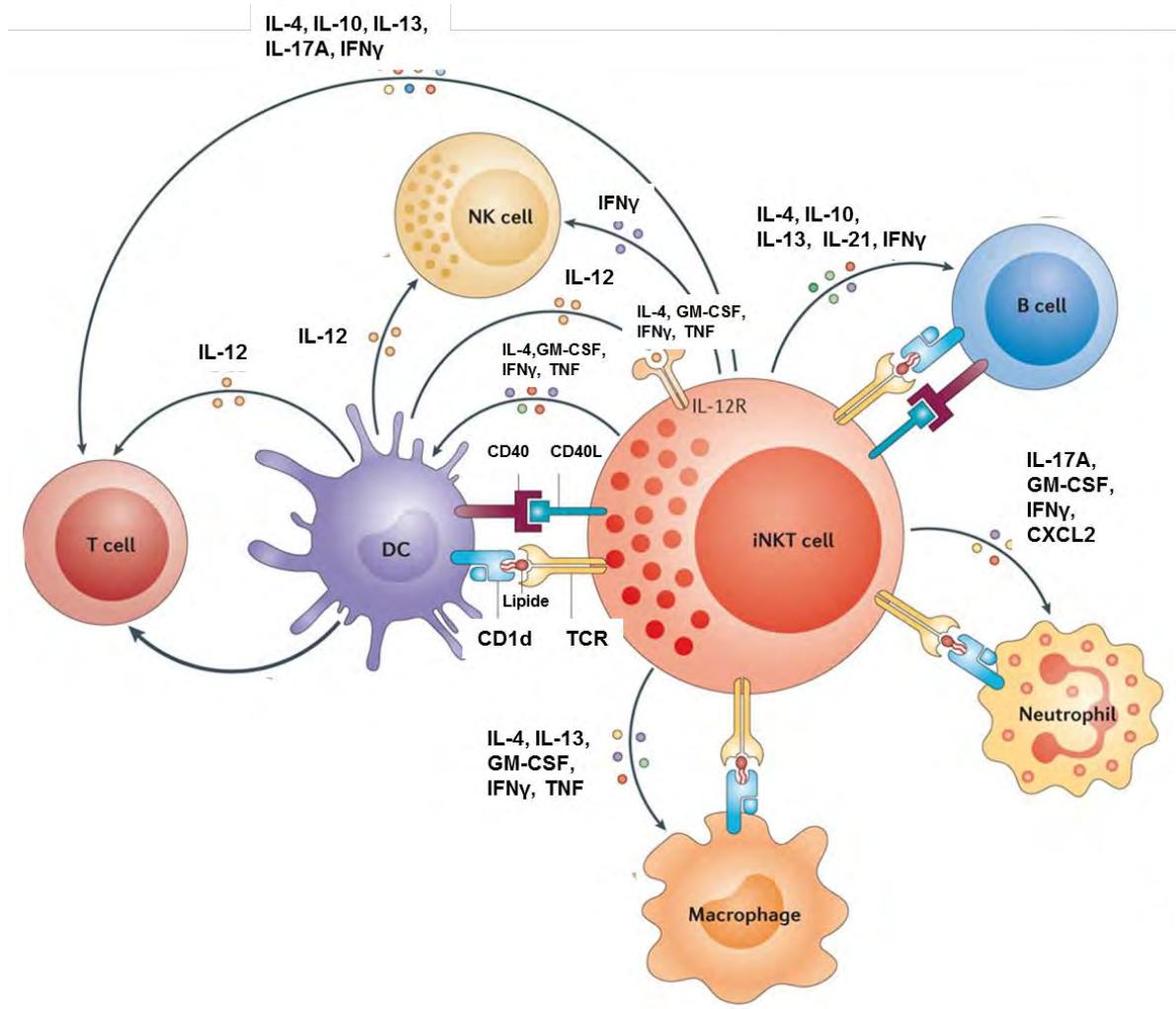
La lyse des cellules tumorales par les cellules NK est due à l'action des perforines libérées dans des granules mais également à un processus apoptotique. L'activation des cellules NK se traduit par la sécrétion de nombreuses cytokines (IFN- $\gamma$ , GM-CSF, des membres de la famille du TNF) et est stimulée par différentes cytokines.

Les cellules phagocytaires (monocytes-macrophages et polynucléaires) ainsi que les cellules « killer » détruisent spontanément les cellules tumorales et jouent donc un rôle non négligeable dans l'immunité anti-tumorale.

### **II.3.1.2. Lymphocytes NKT**

Ces lymphocytes T se caractérisent par un répertoire restreint et la reconnaissance de glycolipides présentés par CD1d, molécule apparentée aux molécules de CMH de classe I

Certaines de ces cellules expriment des marqueurs de cellules NK. Il a été rapporté que les souris déficientes en cellules NKT sont plus sensibles à la cancérogénèse. Un ligand artificiel de ces cellules NKT, l' $\alpha$ -galactosyl-céramide, les stimule et permet la régression de métastases. Une lyse directe des cellules tumorales par les cellules NKT et l'activation secondaire des cellules NK seraient les deux principaux mécanismes à l'origine de l'effet anti-tumoral de ces cellules [13].



**Figure 10: Actions effectrices des lymphocytes NKT.** La cellule NKT reconnaît, à travers son TCR, les peptides présentés par le CD1d des cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes B et neutrophiles. Cette interaction entraîne l'activation de la cellule NKT qui active à son tour la cellule présentatrice d'antigène, mais aussi les cellules NK classiques et les cellules T (Adaptée de Brennan et al.; 2013) [13].

### II.3.1.3. Polynucléaires et monocytes/macrophages

Parmi les trois familles de polynucléaires, seuls les neutrophiles et les éosinophiles sont mis en évidence sur le site d'une réaction immunologique anti-tumorale, avec la prédominance des neutrophiles. Les tumeurs peuvent aussi être infiltrées par des éosinophiles qui libèrent des peroxydases et la protéine basique majeure utilisées dans l'élimination des parasites mais endommageant aussi les

tissus normaux. Bien que les infiltrats à éosinophiles soient relativement peu fréquents, leur présence est corrélée à un meilleur pronostic [17].

Les polynucléaires phagocytent de manière non spécifique les cellules tumorales et les corps apoptotiques qui résultent de l'activité cytotoxique des lymphocytes T CD8+ et des macrophages. Leur recrutement sur le site tumoral est induit par la sécrétion des substances chimiotactiques et des médiateurs vasoactifs de l'inflammation ou une infection microbienne du tissu. La présence des polynucléaires dans la tumeur résulte plus de leur rôle de « nettoyage » et de leur pouvoir bactéricide plutôt que d'une véritable action anti-tumorale. La destruction des polynucléaires provoque la libération d'enzymes lytiques contenues dans leurs granulations, ce qui amplifie la réaction immunitaire [82].

Il a été cependant démontré que les neutrophiles et macrophages activés pouvaient induire une transformation des cellules normales *in vitro*. De plus, des études épidémiologiques ont pu établir un lien étroit entre inflammation chronique et incidence d'apparition de tumeurs [15]. Ces effecteurs tuent les cellules et les polypeptides (ou protéines) dérivés des cellules tumorales subissent une endocytose par les cellules dendritiques. Ces cellules forment donc le lien entre la réponse immune innée et le système immunitaire acquis.

#### II.3.1.4. Le complément

De nombreuses études ont mis en évidence une activation suivie d'une fixation des composants du complément au niveau de la tumeur. Pourtant, le rôle du complément dans la surveillance immunitaire anticancéreuse n'a pas été unanimement démontré. Ce sont les anticorps liés à la tumeur qui induisent en général son activation dans le contexte d'une réponse anti-tumorale. Ainsi ce système ne serait donc efficace qu'en présence d'une réponse immunitaire à médiation humorale [116].

Les mécanismes de la résistance au complément pourraient avoir une importance pour la thérapeutique car protègeraient la tumeur contre son activation induite par les anticorps monoclonaux utilisés dans un but thérapeutique [93].

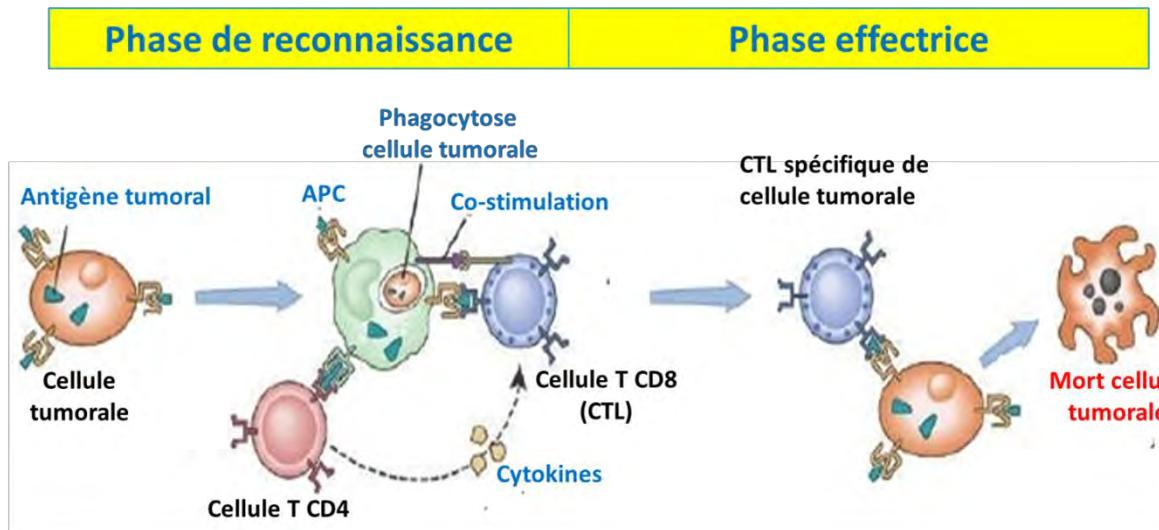
### **II.3.2. Les effecteurs spécifiques de la réponse anti-tumorale**

#### **II.3.2.1. Réponse immunitaire à médiation cellulaire**

L'immunité acquise constitue un mécanisme selon lequel des mutations des lymphocytes T produisent un grand nombre de clones exprimant des récepteurs de cellule T (TCR) différents. Si les antigènes tumoraux se lient aux TCR, il se produit une prolifération des lymphocytes spécifiques de l'antigène et une réponse immunitaire spécifique anti-tumorale est alors générée. La spécificité de la réponse immunitaire réside ainsi dans la sélection de la prolifération clonale des lymphocytes [80].

Dans la réponse adaptative à médiation cellulaire contre les tumeurs, on distingue 2 étapes :

- **Une phase de reconnaissance** faisant intervenir les CPA (cellules dendritiques et macrophages) qui vont présenter les antigènes tumoraux par l'intermédiaire des molécules du CMH de classe II aux lymphocytes T auxiliaires (Th). La présentation antigénique nécessite au préalable que les antigènes tumoraux aient subi une phagocytose ou endocytose, puis une dégradation enzymatique au sein de la CPA [59].
  
- **Une phase effectrice** qui correspond à la reconnaissance par les lymphocytes T cytotoxiques d'antigènes tumoraux associés aux molécules du CMH de classe I sur les cellules tumorales, avec l'aide des cellules T auxiliaires [50].



**Figures 11: Réponse cellulaire T effectrice.** Les cellules dendritiques apprétant les antigènes tumoraux les présentent aux lymphocytes T CD4+ et TCD8+. Les cellules T CD4+ activées viennent à leur tour amplifier le signal d'activation des lymphocytes TCD8 qui sera ainsi pourvu d'activités cytotoxiques sur les cellules tumorales (adaptée de Hirsch +98hhorn-Cymerman et. al; 2012) [50].

### II.3.2.1.1. Les cellules T auxiliaires

Les cellules T auxiliaires ont été initialement classées en Th1 et Th2 en fonction de leur réponse immunitaire contre des pathogènes (intra pour Th1 et extra pour Th2) et du profil cytokinique qui leur est associé. La découverte d'autres lignées a conduit à la révision du paradigme Th1/Th2 : ainsi on observe les cellules Th17 qui interviennent dans les infections à bactérie intracellulaire mais aussi dans les maladies auto-immunes et inflammatoires. Une quatrième population de cellules T auxiliaires, cellules T régulatrices (Treg), intervient pour la modulation de la réponse immunitaire. Ainsi au côté des Th1 et Th2, ces sous-populations vont influer différemment sur le développement tumoral.

#### ➤ Rôle des cellules Th1 et Th2 dans la réponse immunitaire anti-tumorale

L'activation des cellules Th1 entraîne une cascade de réactions vers une réponse à médiation cellulaire. À travers leurs cytokines libérées, les Th1

stimulent également les cellules T cytotoxiques. A l'opposé, l'activation des Th2 oriente vers une réponse immunitaire à médiation humorale.

Un déséquilibre du rapport Th1/Th2 en faveur de cellules Th2 serait une caractéristique commune des cancers et pourrait résulter soit d'un dysfonctionnement des Th1, soit d'une activation plus spécifique des cellules Th2, ou d'une combinaison des deux. En périphérie, l'expansion des cellules Th1 spécifiques est généralement observée aux stades précoces de la tumeur ; et celle des Th2 semble au contraire concorder avec des stades plus avancés [74] ou être associée à des tumeurs agressives [110]. L'étude des infiltrats tumoraux a permis de confirmer les données obtenues en périphérie. En effet, l'augmentation des cellules Th1 infiltrant la tumeur est effectivement associée à un bon pronostic [35]. L'influence sur l'évolution de la maladie des Th2 présents au sein de la tumeur semble moins évidente et suggèreraient dans certaines circonstances un rôle protecteur des Th2, probablement par l'induction d'anticorps [139].

### ➤ Rôle des cellules Th17 dans la réponse immunitaire anti-tumorale

Les cellules Th17 constituent une composante importante de la réponse inflammatoire et leur rôle dans le développement des maladies auto-immunes a été clairement défini. Leur présence au sein du microenvironnement tumoral dans différentes pathologies cancéreuses soulève de nombreuses interrogations quant à leur contribution dans l'immunité anti-tumorale et leur potentiel thérapeutique [112]. La caractérisation des cellules Th17 intra-tumoraux issus de cancers du côlon, du foie, du pancréas, du rein, de l'ovaire et de mélanomes confirme qu'il s'agit de lymphocytes effecteurs tant par l'expression de marqueurs de surface que par la production de cytokines [66]. La fonction effectrice de ces cellules serait déterminée par l'absence de la molécule CCR7, caractéristique des effecteurs, et la production d'IFN- $\gamma$ , d'IL2 et de TNF $\alpha$ .

Les marqueurs de chimiotactisme tels que le CCR6 et le CXCR4 permettraient aux Th17 de gagner la tumeur en réponse à leurs ligands respectifs CXCL12 et CCL20 sécrétés par les cellules tumorales. L'accumulation de cellules Th17 au sein de la tumeur par comparaison au sang périphérique et aux organes lymphoïdes secondaires (ganglions) suggère en effet un recrutement préférentiel ou actif de ces cellules au sein de la tumeur.

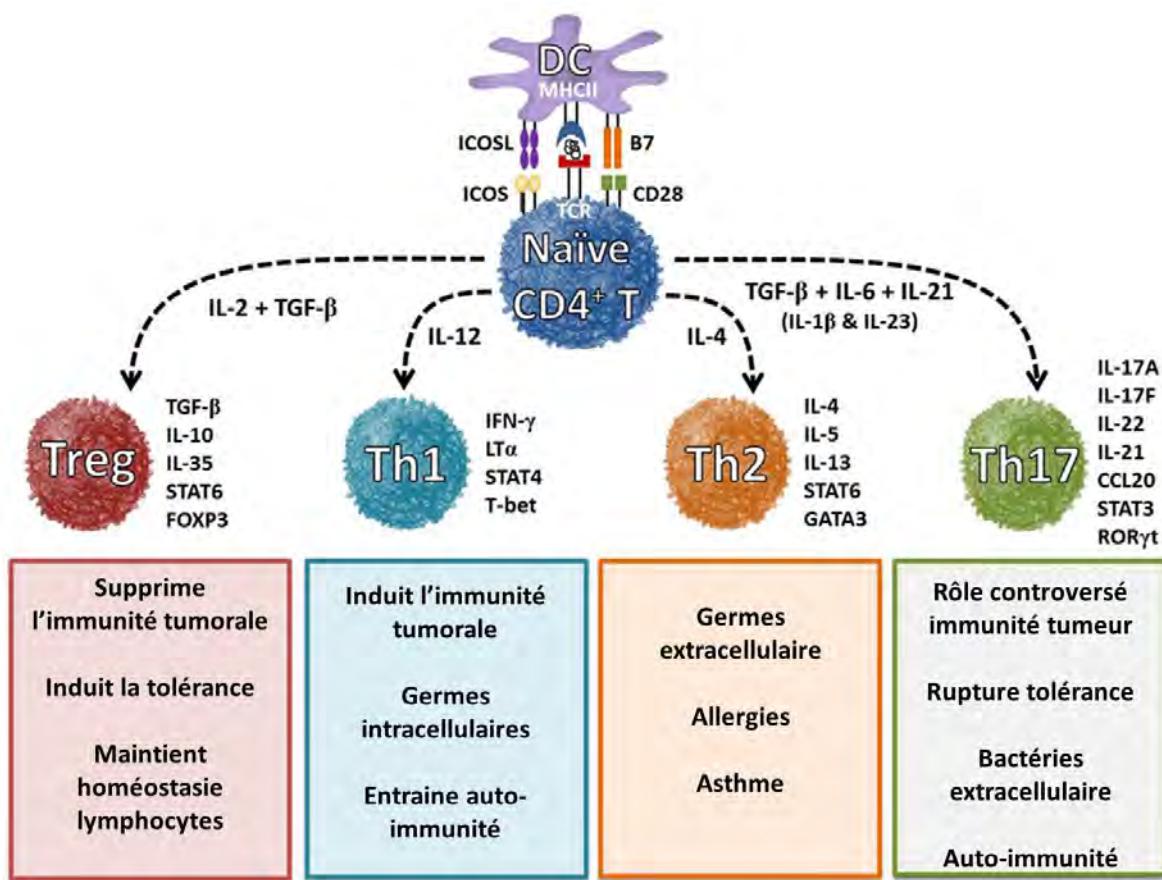
#### ○ Activité anti-tumorale des cellules Th17

L'activité anti-tumorale des Th17 tiendrait en leur capacité à recruter secondairement d'autres cellules effectrices de l'immunité, incluant les lymphocytes T cytotoxiques, les cellules NK et potentiellement les cellules Th1 [120]. Le pourcentage de cellules Th17 dans des tumeurs ovariennes est étroitement corrélé à celui de ces différents types cellulaires en association avec leur production d'IFN $\gamma$ . Le mécanisme conduisant à faciliter l'accès à la tumeur des cellules de l'immunité adaptative et innée serait dépendant des Th17. Les cellules tumorales, sous l'influence de l'IL-17 et l'IFN $\gamma$  secrétées par les Th17, libéreraient les chimio-attractants CXCL10 et CXCL9 [67]. L'effet anti-tumoral des cellules Th17 serait en effet d'ordre indirect, l'absence de granzyme B et de perforine écartant l'éventualité d'une action cytotoxique directe.

L'accumulation des cellules Th17 associée à une meilleure survie, a également été observée dans le liquide pleural de patients diagnostiqués pour des cancers pulmonaires au stade métastatique [138]. Dans cette même pathologie, il a été rapporté pour la première fois la présence de cellules Th17 spécifiques d'antigènes tumoraux. La sécrétion différentielle d'IFN $\gamma$  et d'IL-17 observée en fonction du stade de différenciation indiquerait que les cellules Th17 seraient, après stimulation antigénique, convertis en cellules effectrices produisant essentiellement de l'IFN $\gamma$ . Ce modèle de différenciation suggère une voie alternative à l'action anti-tumorale de ces cellules précédemment évoquées [45].

- **Activité pro-tumorale des cellules Th17**

Le potentiel antitumoral de ces cellules reste cependant controversé du fait de la corrélation négative entre la présence de cellules sécrétrices d'IL-17 au site de la tumeur et la survie des patients [121]. L'origine cellulaire incertaine de l'IL-17 quantifiée dans le milieu tumoral pourrait expliquer en partie cette divergence [137]. En dehors de cette considération, les cellules Th17 pourraient promouvoir la progression tumorale en favorisant l'angiogenèse. Plusieurs mécanismes contribuant à la néo-vascularisation des tumeurs ont été décrits dans des modèles murins [83]. Chez l'homme, l'importance de l'infiltrat tumoral en cellules Th17 a été positivement corrélée à la densité de micro-vaisseaux des hépato-carcinomes [142]. La stimulation des cellules tumorales par IL-17 conduirait également au relargage d'IL-6 et d'IL-8 qui faciliterait l'angiogenèse. L'IL-6 induite indirectement par l'IL-17 participerait également à l'activation de la voie de signalisation Stat3 et par conséquent à l'expression de gènes impliqués dans la survie des cellules tumorales [129].



**Figure 12 : Les sous-populations de lymphocytes T CD4+ et leurs fonctions (adaptée de Bailer et. al; 2014) [5].**

### II.3.2.1.2. Rôle des lymphocytes T cytotoxiques

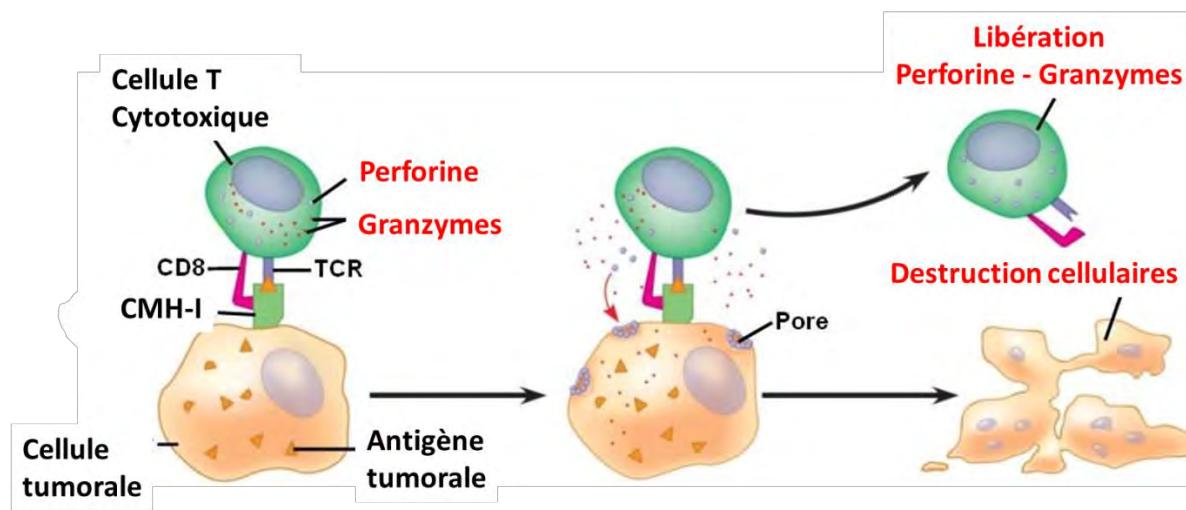
Les sous-populations de cellules T cytotoxiques reconnaissant les peptides de l'antigène tumoral présentées, vont se développer et migrer jusqu'à la tumeur de façon à tuer spécifiquement les cellules tumorales présentant l'antigène [6].

Les cellules T cytotoxiques utilisent deux voies pour tuer les cellules tumorales. La première voie, dite perforine/granzyme, fait appel à un ensemble de molécules et à une cascade d'événements qui conduisent à l'apoptose (ou mort cellulaire programmée) de la cellule tumorale. Parmi les molécules importantes libérées par les cellules T cytotoxiques pour lyser la cellule cancéreuse, on note :

- ✚ **la perforine** qui crée des pores à la surface de la cellule cible et permet la pénétration d'enzymes ;

- les granzymes qui clivent en aval d'autres molécules, les caspases, et induisent l'apoptose.

Dans les conditions physiologiques, le nombre de pores formés par la perforine est insuffisant pour conduire à une mort par différence de pression osmotique [68].



**Figure 13: Action effectrice des lymphocytes T cytotoxiques sur les cellules tumorales (Adaptée de Labian et al.; 2015) [68].**

Les cellules T cytotoxiques produisent aussi des cytokines telles que le TNF (tumor necrosis factor) et l'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) qui ont une action cytotoxique lorsqu'elles sont libérées à proximité des cellules cibles.

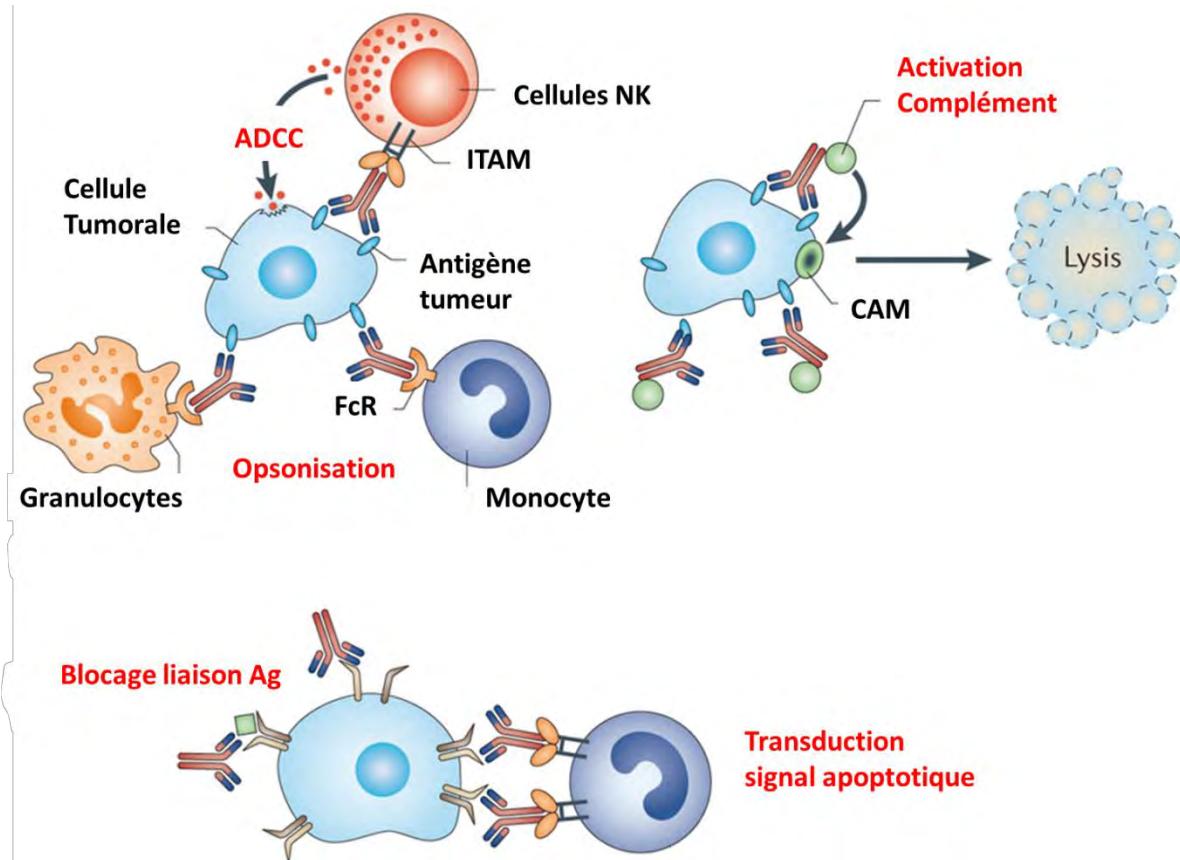
Une autre voie conduisant à l'apoptose des cellules tumorales nécessite une interaction entre des ligands particuliers, ligand de Fas ou TRAIL (TNF-related Apoptosis inducing ligand) exprimés à la surface des cellules T cytotoxiques et leurs récepteurs respectifs présents sur les cellules tumorales. Cette interaction conduit à une cascade d'événements intracellulaires qui aboutit à l'apoptose de la cellule néoplasique.

### II.3.2.2. Réponse immunitaire adaptative humorale

Elle fait intervenir des immunoglobulines, produites après activation des cellules B, qui ciblent les antigènes tumoraux extracellulaires. Les anticorps ont une action cytotoxique sur les cellules tumorales par quatre mécanismes principaux.

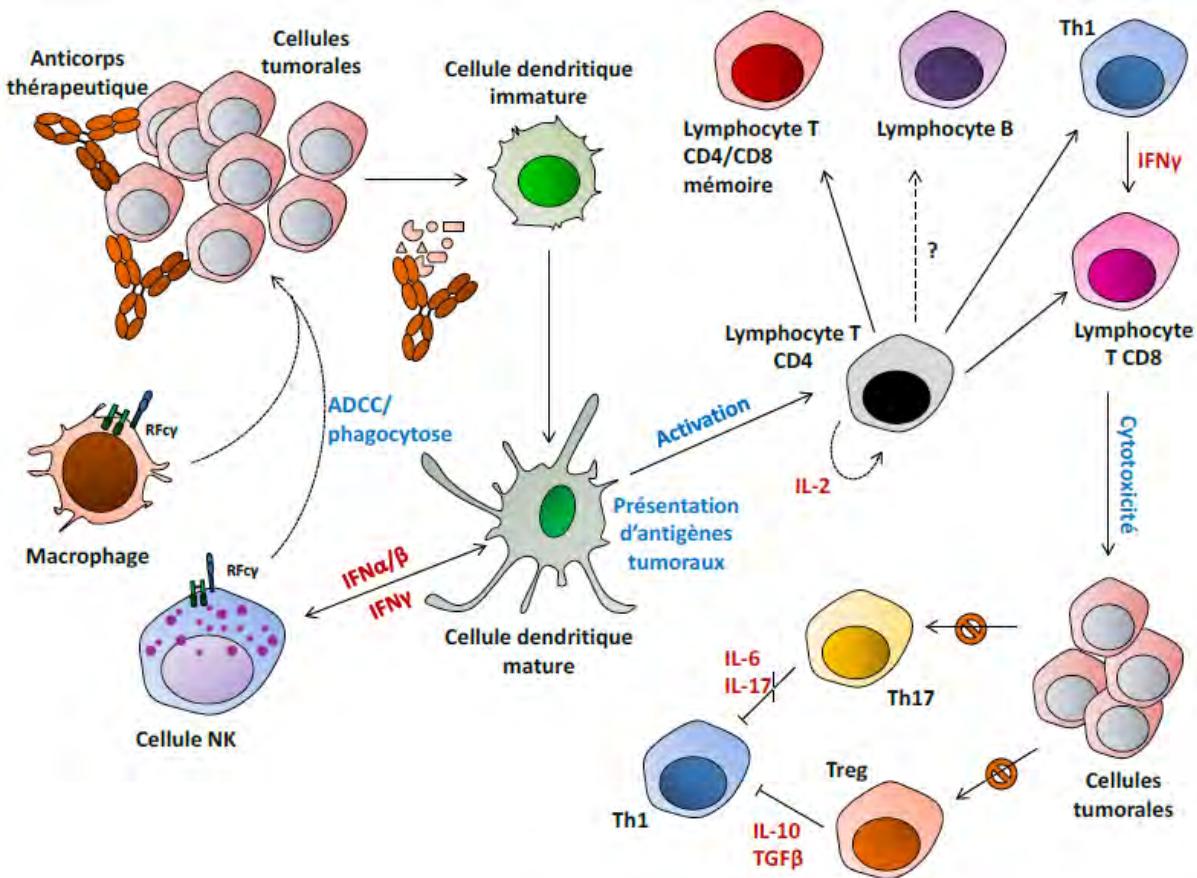
- **Cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps** (ADCC pour antibody-dependent cellular cytotoxicity) : L'anticorps reconnaît les cellules tumorales par son fragment Fab. Grâce à son fragment Fc, il se lie aux cellules effectrices (cellules NK, macrophages et certaines cellules T) qui portent un récepteur pour le fragment Fc et réalise alors un pont entre ces cellules effectrices et les cellules tumorales. Ce pont rapproche physiquement les cellules effectrices qui vont tuer les cellules tumorales.
- **Cytotoxicité dépendante du complément** (CDC ou complement-dependent cytotoxicity) : C'est une activation classique du complément aboutissant à la lyse de la cellule tumorale par un complexe d'attaque membranaire.
- **Transduction de signaux** : La fixation de l'anticorps à la surface de la cellule tumorale induit un signal d'activation de l'apoptose de la cellule tumorale.
- **Opsonisation des cellules tumorales** sur laquelle s'est fixé l'anticorps, aboutissant à la reconnaissance et la phagocytose de la cellule tumorale.

L'ADCC reste le mécanisme le plus important dans la lyse des cellules tumorales.



**Figure 14: L'action des anticorps monoclonaux sur les cellules tumorales.** Elle inclut la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) par les cellules NK et les monocytes, macrophages et granulocytes. Les anticorps permettent aussi l'opsonisation des cellules tumorales et leur reconnaissance par les cellules phagocytaires ; mais entraînent aussi une cytotoxicité dépendante du complément par activation de la voie classique du complément aboutissant à la formation d'un complexe d'attaque membranaire. Les anticorps ont aussi un effet direct consistant au blocage de récepteur cellulaire à son ligand et l'induction de signal pro-apoptotique au niveau de la cellule tumorale (adaptée de Weiner et. al ; 2015) [130].

Dans cette réponse humorale, le mécanisme effecteur des anticorps maintient la réponse adaptative en déclenchant par voie de faite l'immunité à médiation cellulaire [61].



**Figure 15: Induction d'une immunité anti-tumorale adaptative par les anticorps monoclonaux.** Les cellules tumorales recouvertes d'anticorps sont détruites par divers mécanismes effecteurs. Les fragments cellulaires, corps apoptotiques et complexes antigène/anticorps sont alors capturés par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), qui vont activer des lymphocytes T CD4+. Ces derniers induisent l'activation de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, sans doute de lymphocytes B, ainsi que l'apparition de lymphocytes T et B mémoires (CD4+ et CD8+). Cette immunité adaptative va alors contrecarrer les mécanismes inhibiteurs induits par les cellules tumorales et l'inflammation accompagnant la croissance tumorale, en contrebalançant l'action des lymphocytes T régulateurs (Treg) et des cytokines immunosuppressives et/ou pro-inflammatoire (IL-10, IL-6...). La présentation croisée d'antigènes tumoraux par les CPA à des lymphocytes T CD8+ ainsi que les cellules myéloïdes suppressives comme les macrophages de type « M2 » ne sont pas représentées (Adaptée de Zappasodi et al ; 2015) [141].

A chacune des deux étapes citées précédemment, existent des possibilités de dysfonctionnement pouvant aboutir à l'échappement de la tumeur au système immunitaire.

## II.4. Échappement des tumeurs à la réponse immunitaire

Le développement d'un cancer est presque toujours associé aux phénomènes d'échappement à la réponse immune qui favorise la croissance tumorale. Cet échappement peut mettre en œuvre, au sein même de la tumeur, la subversion de populations cellulaires immunocompétentes en population immuno-régulatrices, une subversion délétère pouvant impliquer différents facteurs solubles immunosuppresseurs. Ainsi, l'un des arguments importants en faveur du rôle du système immunitaire dans le contrôle des tumeurs réside dans sa capacité à modifier le phénotype tumoral par une pression de sélection (« immuno-editing »). Le système immunitaire sélectionne des variants tumoraux résistant à l'attaque immunologique par différents mécanismes [118]:

- Perte de l'expression d'antigènes tumoraux, ou de molécules du CMH voire de molécules de transport TAP ;
- Augmentation de l'expression de molécules anti-apoptotiques (bcl-2, c-flip...) ;
- Production de molécules immunsuppressives (TGF- $\beta$ , IL-10, PGE2, IDO);
- Recrutement dans le microenvironnement tumoral de cellules suppressives (lymphocytes T régulateurs, cellules myéloïdes suppressives, macrophages de type M2...). Ces dernières inhibent l'activité des lymphocytes infiltrant les tumeurs et produisent également des facteurs de croissance qui favorisent la prolifération tumorale. Elles peuvent aussi produire des molécules pro-angiogéniques ;

- Expression de molécules favorisant l'apoptose des lymphocytes (Fas-L, PD-L1..).

Il existe aussi un échappement majeur des cancers à la réponse immunitaire pour des cellules NK par l'IL-18. En effet, le rôle de l'IL-18, cytokine exprimée par les cellules cancéreuses, a été démontré dans la progression de certaines tumeurs normalement contrôlées par des cellules NK activées. Sur un modèle de souris développant des métastases pulmonaires, il a été montré que l'injection bi-hebdomadaire d'IL-18 transforme une sous-population de cellules NK matures en une population de cellules NK immatures sur-exprimant la protéine pro-apoptotique B7-H1 [94]. Le transfert de ces cellules sur d'autres modèles murins développant des cancers augmente à son tour la croissance tumorale, tout en diminuant en parallèle le pool de cellules dendritiques et de cellules NK fonctionnelles qui résident dans les organes lymphoïdes. Le recours à des anticorps bloquant l'interaction entre B7-H1 et son récepteur PD-L1 confirme que la destruction des cellules immunocompétentes résulte bien de cette interaction. La production d'IL-18 par les cellules cancéreuses apparaît donc comme un mécanisme majeur de la stratégie d'échappement des cancers à la réponse anti-tumorale, en tout cas chez la souris [118].

Tous ces phénomènes d'échappement et d'immunosuppression sont augmentés au cours de la progression de la maladie. Cette capacité des cellules tumorales à échapper au système immunitaire est une propriété permettant de caractériser un phénotype malin au même titre que l'induction de l'angiogénèse ou l'instabilité génomique. Par ailleurs, une inflammation chronique peut favoriser le développement de cancers et la progression de tumeurs établies. La cellule tumorale se sert ainsi, pour sa propre croissance, de certaines cellules du système immunitaire et des molécules qu'elles produisent.

Les macrophages et les neutrophiles jouent un rôle important dans cette inflammation chronique en sécrétant des facteurs de croissance de la tumeur [Epidermal Growth Factor (EGF), facteurs pro-angiogéniques (Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)), Fibroblast Growth Factor (FGF), enzymes qui dégradent la matrice (Matrix Metallopeptidase 9 (MMP-9)), héparanase] qui favorisent également l'invasion tumorale. Ils produisent aussi des radicaux libres de l'oxygène toxiques, des cytokines et des chimiokines qui amplifient l'inflammation. Il a été montré qu'un traitement anti-inflammatoire par de l'aspirine pourrait ainsi réduire la survenue et la mortalité de certains cancers [118].

Il existe donc des effets bénéfiques mais aussi potentiellement délétères du système immunitaire dans le contrôle de la progression tumorale. Le concept d'immunosurveillance a conduit au développement d'une nouvelle approche thérapeutique, l'immunothérapie des cancers, visant à amplifier la réponse immunitaire anti-tumorale naturelle. Il existe aujourd'hui différentes indications cliniques où des immunomodulateurs ou des vaccins cellulaires ont démontré leur efficacité et leur intérêt thérapeutique.

# **3eme PARTIE : IMMUNOTHERAPIE CONTRE LES CANCERS**

### III. Immunothérapie contre les cancers

#### III.1. Definition :

L'immunothérapie du cancer est un type thérapie biologique du cancer qui fait appel aux moyens de modulation et au système immunitaire du patient afin de cibler les cellules cancéreuses plutôt que d'utiliser un des moyens extrinsèques de thérapie. De cette manière, l'immunothérapie du cancer se focalise sur le développement d'agents qui activent ou améliorent la reconnaissance par le système immunitaire des cellules cancéreuses et leur destruction [109].

L'immunothérapie du cancer peut être active ou passive.

- ⊕ L'immunothérapie active stimule et renforce la réponse du système immunitaire afin de lui permettre d'attaquer et de détruire les cellules cancéreuses. Elle peut être non spécifique ou spécifique. L'immunothérapie active non spécifique (à base d'interféron ou d'interleukine, par exemple.) stimule ou active le système immunitaire de manière très générale, alors que l'immunothérapie active spécifique (comme les vaccins contre le cancer) a recours à des antigènes d'un type spécifique de cellule cancéreuse afin de déclencher une réaction immunitaire. Elle n'engendre pas une réaction immunitaire généralisée.
- ⊕ L'immunothérapie passive fait appel à des substances qui agissent comme certaines parties du système immunitaire et qui attaquent des cellules spécifiques. Ces substances sont fabriquées en laboratoire. Le traitement à base d'anticorps monoclonaux est un exemple d'immunothérapie passive.

#### III.2. Historique :

L'origine de l'immunothérapie remonte à 1774, où un médecin parisien injecté du pus dans la jambe d'un patient avec un cancer du sein avancé et a observé la suppression de la croissance tumorale que l'infection que le pus causé

aggravé. Cependant, le premier potentiel documenté de l'immunothérapie du cancer a été l'utilisation du mélange extrait des toxines solubles de Streptococcus et Serratia ( les toxines de Coley ) par un chirurgien américain , William Coley , 1893 à 1936 , qui a traité plus de 800 patients atteints de sarcome des tissus mous avec ces toxines qui était le traitement systémique seulement connu pour le cancer à cette époque [63] .

Historiquement, la chirurgie est longtemps restée le seul traitement des cancers. Deux autres moyens thérapeutiques, la radiothérapie et la chimiothérapie, ont été employés depuis une période relativement récente : la radiothérapie ne s'est véritablement développée que dans les années 1950 avec la radiothérapie dite de haute énergie, alors que l'utilisation de la chimiothérapie ne date que d'une cinquantaine d'années. Depuis moins de deux décennies, apparaît une nouvelle voie thérapeutique, l'immunothérapie. Cependant, les méthodes de traitement classiques des cancers (la chimiothérapie et la radiothérapie) restent les seuls recours dans les pays à ressources limitées comme le Sénégal.

Grâce à une meilleure compréhension du rôle du système immunitaire dans le cancer, plusieurs stratégies anticancéreuses utilisant des mécanismes immunologiques ont été développées ces dernières années. Différentes approches peuvent être décrites [64]:

- ⊕ la vaccination afin d'induire une réponse immunitaire robuste contre des antigènes tumoraux comme le Sipuleucel, le transfert adoptif de lymphocytes spécifiques de tumeurs amplifiés *in vitro*,
- ⊕ l'utilisation d'anticorps monoclonaux pour cibler et éliminer les cellules tumorales
- ⊕ mise en place de stratégies contre les mécanismes immunosuppresseurs induits par la tumeur en ciblant les points de contrôle du système immunitaire appelé checkpoints immunologiques.

### **III.3. Bases immunologiques de l'immunothérapie des cancers**

Le système immunitaire est considéré comme un système de défense de l'organisme contre les pathogènes mais joue aussi un important rôle dans l'homéostasie des cellules du soi et dans le contrôle des tumeurs. Comme précédemment indiqué, le système de défense comprend deux composantes : le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif.

Les cellules Natural Killer, les neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques sont les principales cellules de l'immunité innée et sont capables de lyser un pathogène ou une cellule étrangère grâce à des molécules solubles ou des récepteurs membranaires.

L'immunité adaptative apparaît plus tardivement au cours de l'évolution. Elle comprend les lymphocytes T et les lymphocytes B qui produisent des anticorps après leur activation en plasmocytes. Les lymphocytes et les anticorps sont capables de reconnaître leur cible avec une très grande spécificité et après une première reconnaissance de l'antigène ; il existe une mémoire immunologique permettant de mieux reconnaître et de façon plus rapide les cellules cancéreuses.

Les antigènes tumoraux peuvent être reconnus par des anticorps ou des lymphocytes T de patients atteints de cancers. Ils constituent des cibles pour les stratégies d'immunothérapie. Certains critères commencent à émerger dans le choix et la sélection des antigènes : ainsi, un antigène tumoral idéal pour une immunothérapie devrait être impliqué dans le processus de carcinogénèse pour que la tumeur ne puisse diminuer l'expression de cet antigène en cas de pression de sélection par le système immunitaire. Son expression dans les tissus sains ne doit pas concerner des organes vitaux pour éviter le développement de signes

cliniques d'auto-immunité. Dans les stratégies vaccinales, cet antigène doit être immunogène [104].

Certains antigènes tumoraux étant également exprimés par des cellules normales, il est attendu qu'une réponse anti-tumorale puisse s'accompagner d'une réponse auto-immune. Les protocoles cliniques reposant sur le transfert de lymphocytes T anti-tumoraux, de cytokines recombinantes (IL-2, IFN- $\gamma$ ) ou d'anticorps immunomodulateurs comme l'anticorps anti-CTLA-4 (ipilimumab), s'accompagnent de manifestations auto-immunes le plus souvent bénignes (vitiligo, thyroïdite) mais parfois sévères (entérocolite auto-immune). Des travaux ont rapporté une corrélation entre l'apparition de ces manifestations auto-immunes et la réponse clinique à ces immunomodulateurs [16].

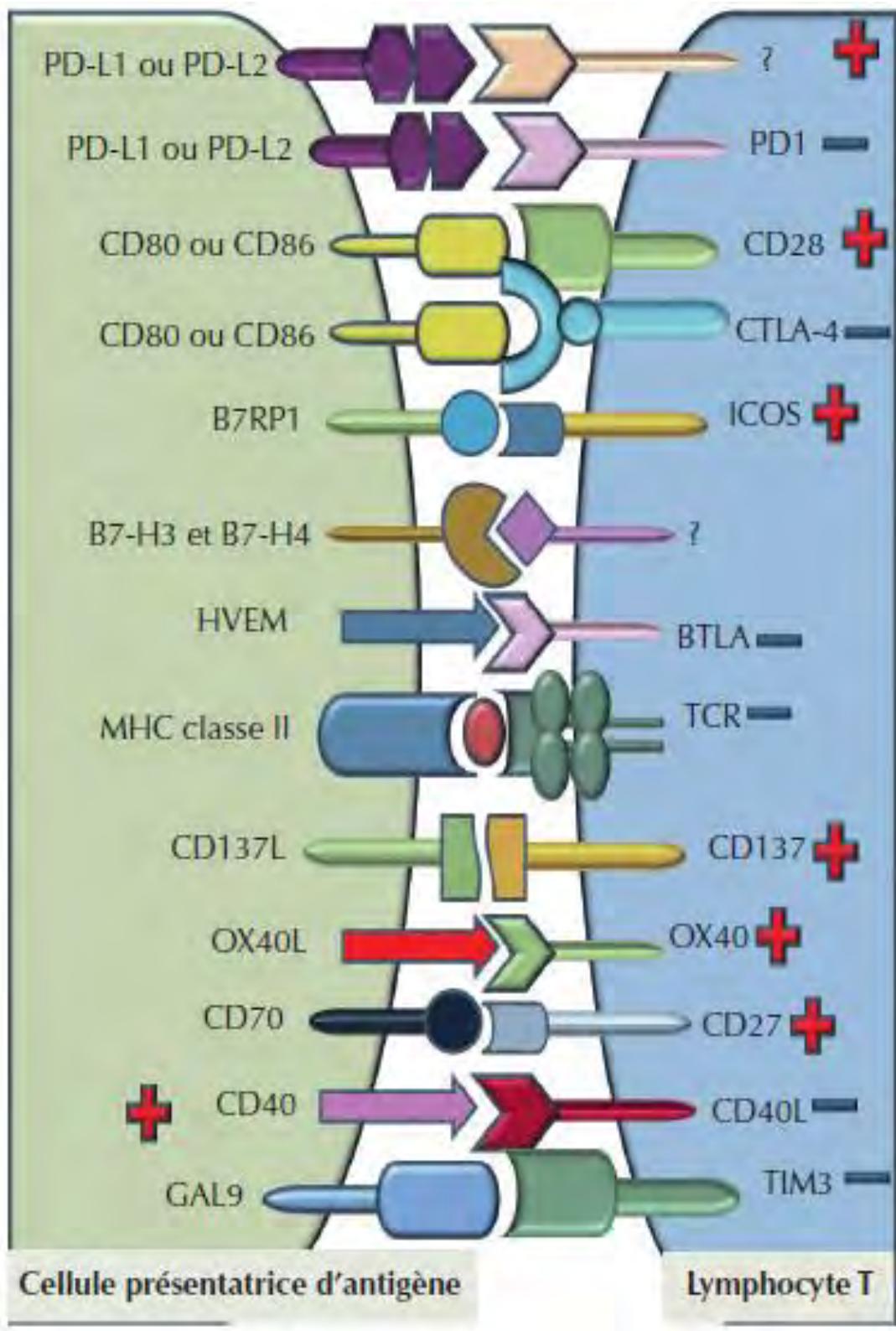
Lorsque l'anticorps se fixe sur sa cible tumorale, il peut entraîner une lyse de la cellule par un mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps (ADCC) correspondant à la fixation de la portion Fc de l'anticorps sur un récepteur Fc $\gamma$ R activateur (Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RIIIa, Fc $\gamma$ RIIIa) exprimé par les macrophages ou les cellules NK. Les anticorps d'isotype IgG1 et IgG3 sont les plus efficaces pour cette activité. Chez l'homme, une corrélation entre les polymorphismes des Fc $\gamma$ R activateurs et l'efficacité de ces anticorps suggèrent également un rôle de ces récepteurs dans le mécanisme d'action de ces anticorps [35].

Par ailleurs, la liaison de l'anticorps par son Fab sur des antigènes de la cellule tumorale peut entraîner la fixation de la protéine C1q sur le fragment Fc de l'anticorps ; il s'en suit une cascade d'activation des protéines de la voie classique du complément pour aboutir à la formation du complexe d'attaque membranaire capable de lyser la cellule tumorale. Cette activation de la voie classique du complément libère aussi les facteurs chimiотactiques

anaphylatoxiques C3a et C5a, capables de recruter des effecteurs immunologiques anti-tumoraux pro-inflammatoires (neutrophiles, macrophages...). Les IgM, les IgG1 et les IgG3 sont les isotypes activant le mieux la voie classique du complément [22].

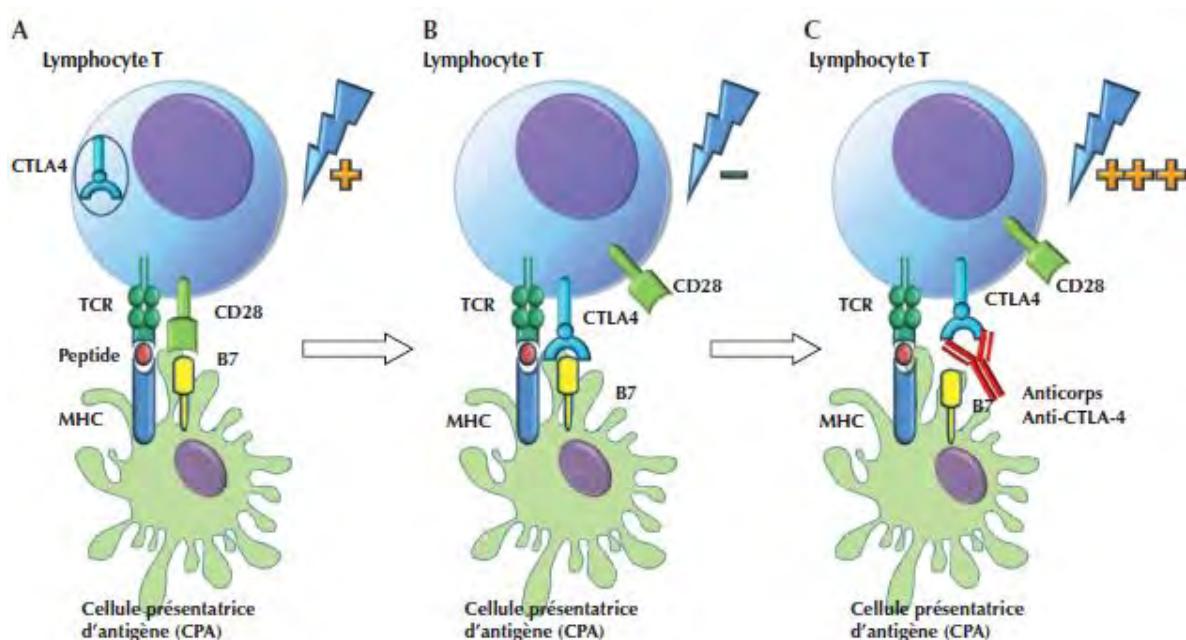
Dans les mécanismes de la réponse cellulaire effectrice, il y a plusieurs éléments régulateurs clés, appelés aussi «checkpoints immunologique». Ce sont des signaux d'activation et de régulation négative assurant l'homéostasie. Ces signaux sont essentiels pour le développement de l'auto-tolérance et la prévention de l'auto-immunité. Cependant, les cellules tumorales bénéficient constamment de cette propriété du système immunitaire afin d'échapper la destruction [22].

Il existe plusieurs approches pour prévenir cette inhibition de la réponse immunitaire et augmenter l'activation de l'immunité à médiation cellulaire T et sa durée, comme par exemple l'augmentation de l'expression des facteurs de co-stimulation (CD40 ou le récepteur Toll-like 9 (TLR9) à la surface des cellules dendritiques (DC), l'inhibition de la liaison du CTLA-4 et du PD-1 sur le B7 et PDL-1 respectivement [96].



**Figure 16 : Checkpoints immunologiques identifiés pouvant constituer des cibles thérapeutiques.** Illustration d'un synapse immunologique entre le lymphocyte T et la cellule présentatrice d'antigène mettant en évidence les interactions susceptibles d'être renforcées ou détournées pour une visée thérapeutique (adaptée de Heanaa et al.; 2013) [104].

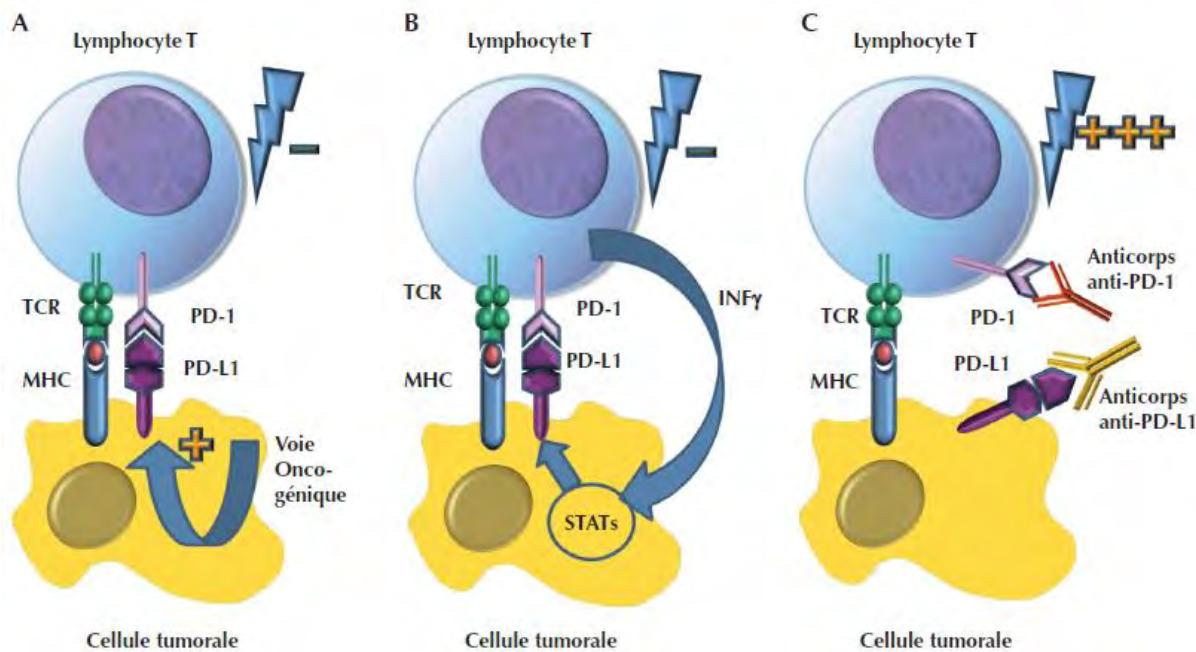
Le CTLA4q est exprimé uniquement à la surface des lymphocytes T où il inhibe l'activité du CD28 qui est un co-activateur du lymphocyte T. Pour que le CD28 active le lymphocyte, il faut que celui-ci ait préalablement reconnu son antigène spécifique. Une fois que cette reconnaissance antigénique a lieu, le CD28 amplifie le signal l'activation du TCR, aboutissant à l'activation du lymphocyte T. Le CD28 et le CTLA4 partagent des ligands identiques : le CD80 (aussi connu sous le nom de B7.1) et le CD86 (B7.2). L'expression de CTLA4 à la surface du lymphocyte T empêche son activation car le CTLA4 a une affinité plus forte pour ces ligands que le CD28, ce qui aboutit à l'inhibition du lymphocyte T [16].



**Figure 17: Mécanisme d'action des anticorps anti-CTLA4.** **A)** Activation lymphocytaire par la liaison MCH-peptide antigénique-TCR et co-stimulation par les co-récepteurs CD28 et B7. **B)** Après stimulation du TCR, le CTLA4 est transporté à la surface cellulaire et se couple avec le récepteur B7 pour inhiber l'activation du lymphocyte T. **C)** Les anticorps anti-CTLA-4 bloquent le récepteur CTLA-4, permettant l'activation lymphocytaire T (adaptée de Hleanaa et al., Bulletin du Cancer 2013) [104].

Contrairement au CTLA4, le rôle de la voie PD-1 n'est pas d'intervenir à la phase initiale d'activation du lymphocyte T mais plutôt de réguler les réponses inflammatoires dans les tissus liées aux cellules T effectrices qui ont reconnu leur antigène dans les tissus périphériques. Les molécules de cette famille possèdent deux ligands identifiés: PDL1 (aussi nommé B7-H1 et CD274) et PDL2 (B7-DC et CD273).

Les cellules T activées augmentent l'expression de PD-1 et au niveau des tissus, les signaux inflammatoires induisent l'expression des ligands de PD-1, ce qui permet de diminuer l'activation des lymphocytes T et donc de limiter les dommages collatéraux liés à une réponse immunitaire excessive. Par rapport à CTLA4, PD1 est exprimé sur un plus grand nombre de type de cellules immunitaires : il est induit non seulement sur les lymphocytes T mais également sur les lymphocytes B et les cellules Natural Killer (NK). Ainsi le blocage de PD1 résulte en une activation potentiellement plus large de l'immunité anti-tumorale via l'action renforcée des lymphocytes T effecteurs et des cellules NK dans les tissus et l'environnement tumoral, mais aussi via la production d'anticorps par les lymphocytes B PD1+ [120].



**Figure 18: Mécanisme d'expression des ligands du PD-L1 et l'action des anticorps anti PD-1 et anti PD-L1.** **A)** Résistance constitutive au système immunitaire : l'activation de voies de signalisations oncogéniques entraîne la surexpression de PD-L1 à la surface de la cellule tumorale et empêche l'activation lymphocytaire. **B)** Résistance acquise au système immunitaire : l'expression de PD-L1 est induite à la surface de la cellule tumorale par des signaux inflammatoires (IFN) produits par la réponse immunitaire anti-tumorale qui activent les facteurs de transcriptions STAT (Signal transducer and activator of transcription) et empêchent l'activation lymphocytaire. **C)** en bloquant le récepteur (PD-1) ou son ligand (PD-L1), les anticorps vont empêcher l'inhibition de la voie PD1/PD-L1 et permettre l'activation du lymphocyte T (adaptée de Hleanaa et al., Bulletin du Cancer 2013) [104].

### III.4. Stratégies de traitement des cancers

Un des mécanismes de contrôle des cancers est donc l'immunothérapie qui est une approche visant à améliorer ou à détourner la réponse immunitaire dont les actions effectrices sont insuffisantes pour éliminer la tumeur. Les principaux types d'immunothérapie sont illustrés dans le tableau I.

**Tableau I:** Stratégies de traitement des cancers (adapté de Ileanaa *et al.*; 2013) [55]

Type d'immunothérapie	Exemple	Description
<b>Immunostimulants</b>	Interleukine 2 (IL-2) Interféron-alpha	Facteur de croissance des lymphocytes T Activation des lymphocytes B et T, pro-apoptotique, anti-angiogenèses et anti-prolifération des cellules tumorales
<b>Immunomodulateurs</b>	Ipilimumab Tremelimumab MDX-1106 FP-3512676	Anticorps anti-CTLA-4 Anticorps anti-CTLA-4 Anticorps anti PD-1 Agoniste TRL-9
<b>Anticorps monoclonaux</b>	Rituximab Trastuzumab Bevacizumab Cétuximab	Anti-CD-20 Anti-HER2 Anti-VEGF Anti HER1-EGFR
<b>Radioimmunothérapie</b>	<sup>Y</sup> <sup>90</sup> -ibritumomab-tiuxétan <sup>131</sup> Itoositumomab	Isotope radioactif d'yttrium-90 couplé à un anticorps monoclonal IgG1 dirigé contre le CD20 des lymphocytes B. Isotope radioactif de l'iode <sup>131</sup> par un anticorps monoclonal IgG2a qui est aussi un anti-CD20
<b>Transfère adoptif de lymphocytes spécifiques de tumeurs</b>	Thérapie cellulaire adoptive (ACT) ACT + Cellule T génétiquement modifiée	Perfusion d'infiltrant in vivo de cellules adulte de la tumeur ou des lymphocytes périphériques Modification génétique des lymphocytes avant la perfusion
<b>Vaccins thérapeutiques</b>	Supuleucel-T Vitespen BiovaxID DCvax	Perfusion de cellules mononucléaires stimulées avec un antigène tumoral et le GM-CSF Peptide à Base De Vaccin Utilisant Des Protéines De Choc Thermique De Patients Tumeur Cibler le vaccin anti-idiotypique de lymphomes à cellules B Cellules dendritiques puisées avec des lysats tumoraux ou antigènes-

*Abréviations: CTLA-4, Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, PD-1, Programmed death-1, CD-20, B-lymphocyte antigen, HER1 and 2, Human epidermal growth factor-1 or 2, VEGF, Vascular endothelial growth factor, EGFR, Epidermal growth factor receptor, GM-CSF, Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.*

### **III.2.1. Les cytokines (ou immunostimulants)**

L'utilisation des immunostimulants pour le traitement du cancer est l'une des premières approches d'immunothérapie. C'est une approche non spécifique qui vise en général à améliorer l'activité des lymphocytes dirigés contre les cellules tumorales et dont les actions effectrices sont insuffisantes pour produire une réponse immunitaire adéquate. Cette stratégie utilise le propre système immunitaire du patient pour booster la réponse immunitaire anti-tumorale.

Au début des années 1990, l'interleukine-2 (IL-2) et l'Interféron-alpha- (IFN- $\alpha$ ), les cytokines les plus importantes dans la thérapie du cancer, ont démontré leurs propriétés anticancéreuses puis approuvées par la FDA pour le traitement de divers types de cancers dont le mélanome métastasique et le carcinome des cellules rénales [68].

#### **III.4.1.1. Les interférons-alpha- (IFN- $\alpha$ )**

Ce sont des protéines appartenant à la famille des INF de type I ayant des propriétés antivirales. Chez l'homme, la famille des IFN-  $\alpha$  est constituée de 13 stéréotypes fonctionnels qui partagent le même système de récepteur et possèdent des fonctions très similaires. Parmi ces diverses fonctions biologiques, on peut distinguer l'activation et la régulation des réponses immunitaires innées et adaptatives en améliorant les effets des macrophages et des cellules NK, en augmentant l'expression du CMH de classe I et en régulant la survie et la prolifération des cellules T auxiliaires et T cytotoxiques [69]. L'IFN- $\alpha$  a également des effets directs sur les cellules cancéreuses par ses propriétés apoptotiques, anti-angiogéniques et anti-prolifératifs [69]. Dans les régimes d'immunothérapie actuels, l'IFN- $\alpha$  est la cytokine la plus utilisée pour le traitement de plus d'une douzaine de types de cancer comme le cancer du cuir chevelure, la leucémie myéloïde chronique de type B, les lymphomes des cellules T, les mélanomes, les carcinomes rénaux et le sarcome de Kaposi [69].

### **III.4.1.2. L'interleukine-2 (IL-2)**

L'IL-2 est un puissant facteur de croissance cellulaire pour les cellules T et NK, jouant un rôle clé dans la régulation immunitaire et la prolifération des lymphocytes [70]. Contrairement à l'IFN- $\alpha$ , IL-2 a des effets anti-cancer indirects par le biais de l'activation des lymphocytes effecteurs. Des essais cliniques avec l'administration systémique de forte dose d'IL-2 ont démontré que cette cytokine fournit une réponse adéquate mais faible [71].

Les inconvénients de ces immunothérapies sont constitués par leur coût élevé et leurs effets indésirables graves mais réversibles. Néanmoins, à ce jour, l'IL-2 reste un agent immunothérapeutique indispensable pour le traitement du mélanome métastatique [71]. Des modifications moléculaires de l'IL-2 sont également en cours de développement ; cette molécule d'IL-2 synthétique possède deux acides aminés modifiés permettant de produire la même réponse que l'IL-2, mais sans la cytotoxicité de l'IL-2 native [72].

En dehors de l'Interleukine-2 et l'interféron alpha, le bacille de Calmette Guérin (BCG) [73], le lévamisole [74] et le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF) [75] ont également été utilisés comme immunostimulants et pour la plupart du temps en combinaisons avec d'autres immunothérapies ou d'autres stratégies de thérapie anti-tumorale.

Bien que l'utilisation des immunostimulants s'avère être utile dans le traitement anti-cancer, des limites existent, notamment leur efficacité limitée et leur manque de sélectivité. Cependant, des travaux sont en cours pour surmonter ces problèmes et augmenter le potentiel de ces cytokines dans la prise en charge des cancers. Une meilleure utilisation de ces cytokines pourrait être leur combinaison avec d'autres traitements anticancéreux tels que la chimiothérapie, les vaccins contre les cancers ou transfert adoptif de cellules [65].

### **III.4.2. Anticorps monoclonaux**

L'idée de l'utilisation d'anticorps pour cibler sélectivement les tumeurs a été émise par Paul Ehrlich, il y a un siècle. Ce concept n'est devenu applicable qu'avec la technique d'hybridation de Kohler et Milstein et la génération d'anticorps monoclonaux chimériques [76]. Aujourd'hui, les anticorps monoclonaux jouent un rôle crucial dans l'immunothérapie du cancer grâce à leur large éventail d'effets thérapeutiques (tableau II).

#### **III.4.2.1. Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux**

Les mécanismes d'action des anticorps monoclonaux incluent [77]:

- + la toxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)
- + la cytotoxicité dépendante du complément (CDC),
- + la polarisation et l'induction de réponses cellulaires effectrices
- + le ralentissement la croissance tumorale
- + le rôle de vecteurs d'isotopes radioactifs, de toxines ou de médicaments contre les cellules tumorales.

Le tableau II illustre les principaux anticorps monoclonaux avec les types de cancers sur lesquels ils sont indiqués, les antigènes tumoraux cibles et le mécanisme d'action.

**Tableau II** : Principaux anticorps monoclonaux utilisés comme vecteurs dans l'immunothérapie des cancers (*Adapté de Deligne et. al ; 2015*) [21].

Produit	Ag cible	Type de cancer	Mécanisme
<b>Rituximab</b>	CD-20	Lymphome des cellules B	Cytotoxicité direct
<b>Alemtuzumab</b>	CD-52	Lymphome des cellules B et T, CCL	Cytotoxicité direct
<b>Cetuximab</b>	HER-1/EGFR	Colon, tête, cou	Inhibition prolifération EGFR
<b>Bevacizumab</b>	VEGF	Colon, cerveau, Sein métastatique	Inhibition angiogenèse
<b>Trastuzumab</b>	HER-2	Sein	Inhibition signal prolifération
<b>Panitumumab</b>	EGFP	Colon	Inhibition prolifération EGFR
<b>Tositumomab</b>	CD-20	Lymphome non Hodgkien	Cytotoxicité direct
<b>Ofatumumab</b>	CD-20	CCL, Lymphome affectant les cellules B	Cytotoxicité direct
<b>Gemtuzumab</b>	CD-33	Myélocyte/ mélanome	Destruction ADN double brin
<b>Epratuzumab</b>	CD-22	Lymphome non-hodgkinien	Cytotoxicité direct
<b>Edrecolomab</b>	I7-1A	Cancer colon	Cytotoxicité direct
<b>Daclizumab</b>	CD-25α	Cellule T dans mycosis	Inhibition synthèse protéique

Pour le traitement des cancers, les anticorps monoclonaux utilisent généralement des mécanismes destinés à induire des effets cytotoxiques sur les cellules tumorales. L'ADCC peut directement entraîner la destruction d'une tumeur aiguë, avec également une présentation des antigènes tumoraux aux lymphocytes et l'activation de l'immunité adaptative [1]. La contribution de l'ADCC dans les mécanismes anti-cancer du Rituximab, Rrastuzumab et Cétuximab a été montrée dans plusieurs études cliniques [1].

Le CDC active la voie classique du complément, aboutissant à la destruction des cellules par un complexe d'attaque membranaire [1]. Bien que le CDC ne soit pas considéré comme une propriété dominante des anticorps dans l'activité anticancéreuse, il est admis qu'avec le **Rituximab** et l'**Alemtuzumab**, ce mécanisme présente une efficacité clinique équivalente à celle de l'ADCC [116].

La plupart des cibles pour ces anticorps sont les récepteurs des facteurs de croissance qui sont plus exprimés par les cellules cancéreuses lors de la tumorigénèse [131]. Alors que le **Cétuximab** et le **Panitumumab** peuvent inhiber l'interaction entre le récepteur du facteur de croissance et son ligand et bloquer par conséquent la dimérisation du récepteur [70], le **Pertuzumab** permet quant à lui la liaison du ligand au récepteur et inhibe l'hétérodimérisation du récepteur nécessaire pour la transduction du signal [34]. Le **Bevacizumab** bloque également la liaison du VEGF à son récepteur ; il est utilisé dans la plupart du temps avec une chimiothérapie [28]. Par contre, le **Trastuzumab** pénètre dans la cellule et se fixe à un antigène cible pour être passivement recyclée vers la surface cellulaire [4].

Les activités cliniques de ces anticorps sont prometteuses. En effet, ils induisent une réponse importante, des taux de guérison élevés et des taux survie considérables chez les patients avec une maladie récurrente ou métastatique [30]. Les efficacités cliniques de **Rituximab**, **Trastuzumab**, **Cetuximab** et **Bevacizumab** pour plusieurs types de cancer ont été montrées [133].

L'efficacité des anticorps monoclonaux peut être améliorée en les administrant par exemple en association avec d'autres thérapies, comme la chimiothérapie, la radiothérapie, des cibles thérapeutiques et des vaccins anticancéreux [131]. De telles techniques sont déjà utilisées pour certains anticorps tels que le **Trastuzumab**, **Bevacizumab** et **Cetuximab** qui sont souvent utilisés en combinaison avec des régimes chimiothérapeutiques [131]. Les anticorps monoclonaux sont également conjugués à des isotopes radioactifs ou des toxines dans lesquels la toxicité de ces agents est exclusivement ciblée vers des cellules tumorales. Ainsi, selon le type de traitement avec lequel ils sont combinés, on note plusieurs variantes de l'immunothérapie avec les anticorps.

### III.4.2.2. La radio-immunothérapie

L'une des techniques qui a permis d'étendre l'utilisation d'anticorps monoclonaux consiste à coupler un atome radioactif à un anticorps monoclonal qui cible un antigène spécifique de tumeur. Cette approche est appelée radio-immunothérapie dont l'objectif est de limiter l'application des rayonnements aux cellules tumorales et de garder une toxicité minimale des cellules saines [22]. Il existe actuellement deux agents de radio-immunothérapie approuvés et qui sont utilisés pour le traitement des tumeurs malignes à cellules B. Il s'agit :

- ✚ de l'isotope radioactif d'***Yttrium-90*** couplé à un anticorps monoclonal IgG1 dirigé contre le CD20 lymphocytes B ;
- ✚ l'***Y<sup>90</sup>-ibritumomab tiuxétan*** (Zevalin®) et l'isotope radioactif de l'iode<sup>131</sup> par un anticorps monoclonal IgG2a qui est aussi un anti-CD20 (***<sup>131</sup>Itositumomab*** (Bexxar®)) [127].

L'***Y<sup>90</sup>-ibritumomab tiuxétan*** est principalement utilisé pour le traitement du lymphome non hodgkinien où il a montré des taux de survie plus élevés et une diminution de la progression de la maladie par rapport à la seule approche ***Rituximab*** [79].

***<sup>131</sup>Itoositumomab*** est généralement utilisé pour le traitement réfractaire, en cas de rechute, dans les lymphomes de grade faible où il montre presque la même efficacité que l'***Y<sup>90</sup>-ibritumomab tiuxétan***, avec moins d'effets indésirables [56].

### III.4.2.3. La chimio-immunothérapie

Dans ce procédé, un anticorps monoclonal est marqué avec un médicament chimiothérapeutique et l'anticorps est ciblé sur les cellules tumorales pour induire

une cytotoxicité sélective. **Brentuximab vedotin** est un anticorps monoclonal approuvé, utilisé pour le lymphome de Hodgkin et le lymphome anaplasique à grandes cellules [61]. L'anticorps monoclonal utilisé dans ce traitement est couplé au médicament chimiothérapeutique (mono-methylauristatin E) qui cible l'antigène CD30 exprimé fortement dans les grandes lymphomes hodgkiniens et anaplasiques [140]. Des essais cliniques ont montré le succès de cette approche en raison de ses taux de réponse élevés mais aussi de son mécanisme d'action double, avec un effet cytotoxique direct sur les cellules tumorales et le microenvironnement de la tumeur [140].

#### III.4.2.4. La toxi-immunothérapie

Les immunotoxines résultent du couplage de toxines dérivées de plantes ou de bactéries à des anticorps monoclonaux ciblant des antigènes spécifiques à la surface des cellules cancéreuses. Les premières toxines développées à cette fin comprenaient la gélonine, la ricine, l'abrine, la protéine antivirale de phytolaque, l'exotoxine de *Pseudomonas* et la toxine diphtérique. Cependant, plusieurs inconvénients de ces techniques telles que la clairance rapide de la circulation sanguine et l'immunogénicité ont conduit à la génération d'une deuxième famille d'immunotoxines avec le **Pasudotox moxetumomab** [117]. Ce sont des exotoxines anti-CD22-*Pseudomonas* qui ont été testées dans des essais cliniques pour le traitement des tumeurs malignes à cellules B et d'autres hémopathies malignes, donnant des résultats concluants [65].

#### III.4.2.5. Enzymo-immunothérapie (ADEPT)

Une autre approche consiste à utiliser des anticorps monoclonaux comme traitement anti-cancéreux l'ADEPT (Antibody-Directed Enzyme Prodrug Therapy). L'anticorps est ici utilisé comme vecteur pour le transfert d'une enzyme capable d'activer un médicament initialement non toxique, appelée «pro-médicament», en un produit très cytotoxique pour les cellules tumorales [1]. Dans

ce procédé, un conjugué anticorps-enzyme est injecté et ce dernier va se localiser au niveau des cellules tumorales en fonction de la spécificité de l'anticorps. Ensuite, le pro-médicament est administré et va être converti en un agent cytotoxique uniquement dans le tissu tumoral où réside l'activation de l'enzyme [168].

Bien que la réaction initiale en direction de la technique ADEPT soit prometteuse, cette approche n'a pas encore été mise au point en raison de ses inconvénients, tels que l'immunogénérité des composants enzymatiques, la demi-vie courte des conjugués et l'activité anti-tumorale peu observée à partir d'études *in-vivo* [117].

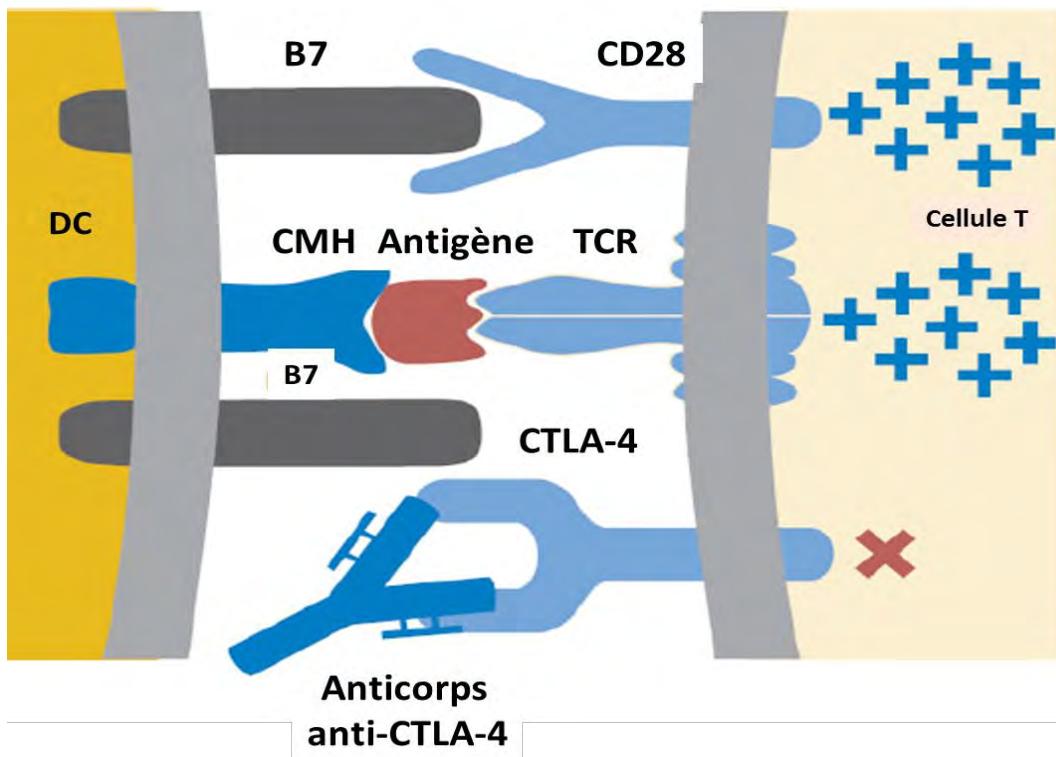
### **III.4.3. Les immunomodulateurs ou Checkpoints**

#### **Immunologiques**

La phase effectrice de la réponse cellulaire fait intervenir des signaux d'activation et de régulation négative pour assurer l'homéostasie. De nouveaux agents immunothérapeutiques, tels que des agonistes de CTLA-4 ou PD-1 ont été développés pour l'immunothérapie. Le CTLA4, exprimé à la surface des lymphocytes T, inhibe l'activité du CD28 qui est un co-récepteur activateur du lymphocyte T [27]. Les différents immunomodulateurs antitumoraux sur le marché et en cours d'essais cliniques sont illustrés dans le tableau III.

##### **III.4.3.1. Les anticorps anti CTLA-4**

Les anticorps anti-CTLA4 sont à ce jour les premiers et les seuls de cette classe à être approuvés par la FDA (Food and Drug Administration) pour le traitement des mélanomes métastatiques. Les premiers essais cliniques d'anti-CTLA4 chez l'homme ont été réalisés dans les années 2000 [104].



**Figure 19: Stratégie de prévention de l'inhibition des cellules T par blocage du CTLA-4 par des anticorps anti-CTLA-4.** L'activation des cellules T initie la liaison du CTLA-4 au récepteur B7 de la cellule dendritique, envoyant ainsi un signal inhibiteur qui bloque l'activation des cellules T (Modifiées de Kirkwood et al. J Clin Oncol 2008) [63].

### III.4.3.2. Blocage de la voie PD-1/PD-L1

La voie PD-1/PD-L1 fait également partie des récepteurs de la famille des checkpoints, avec deux ligands identifiés: PDL1 (aussi nommé B7-H1 et CD274) et PDL2 (B7-DC et CD273). Contrairement au CTLA4, le rôle de la voie PD-1 n'est pas d'intervenir à la phase initiale d'activation du lymphocyte T mais régule plutôt les réponses inflammatoires dans les tissus [63].

Il a été montré que l'administration toutes les deux semaines d'anticorps IgG anti-PD1 (**Nivolumab**) conduit à des réponses objectives dans différents types tumoraux : cancer colorectal, rénal, pulmonaire et mélanome [58]. Les réponses observées sous anti-PD-1 s'avèrent être plus durables que celles des anti-CTLA4.

Le **Nivolumab** est bien toléré aux différents niveaux de dose. Les événements indésirables les plus fréquents sont constitués de prurit, rash, diarrhées, asthénie, nausées et anorexie. Les toxicités pulmonaires, digestives ou hépatiques peuvent être prises en charge par l'interruption du traitement voire l'administration de corticoïdes.

D'autres anticorps anti-PD-1 sont en cours d'évaluation. Le **MK-3475** est étudié dans les tumeurs solides et semble montrer un profil de tolérance similaire. Des réponses objectives sont observées dans le cancer pulmonaire et le mélanome, même après progression sous **Ipilimumab**. Une phase I rapportée à la conférence TAT 2013, a montré les résultats de l'administration du **MK-3475** à 132 patients souffrant de mélanome avancé [95].

Le CT-011 (**Pidilizumab**), un autre anti-PD1, a été développé initialement dans les hémopathies malignes avancées et des réponses ont été mises en évidence chez un patient atteint de lymphome folliculaire et un patient présentant une leucémie aiguë myéloblastique [14].

Des anticorps ont aussi été développés pour cibler PD-L1, le ligand de PD-1. Le **BMS-936559** est un anticorps monoclonal entièrement humanisé IgG4 qui bloque l'interaction du PD-L1 avec le PD-1 et le CD90 [100]. D'autres anticorps contre le PD-L1 sont en cours de développement comme le **MPDL3280A** ou le **MEDI4736** dont les phases 1 et 2 sont en cours [38].

Ces résultats prometteurs en phase 1 des agents bloquant la voie PD-1/PDL-1 permettent d'envisager l'utilisation de ces agents dans d'autres cancers que le mélanome et le cancer du rein. Des essais de phases 2 et 3 sont en cours en monothérapie et des essais de phase 1 se développent avec des associations anti

PD-1/PD-L1 avec une chimiothérapie conventionnelle ou une thérapie ciblée [115].

**Tableau III : Immunomodulateurs antitumoraux en cours d'essais cliniques (Adaptée de Page et al.; 2014) [85].**

Cible	Agent	Laboratoire	Indication	Phase
<b>CTLA4</b>	Ipilimumab (anti-CTLA-4)	BMS	Mélanome	AMM(2011)
			Multiple	Phase I-III
<b>PD-1</b>	Treimumab (anti-CTLA-4)	Medilmmun	Multiple	Phase I-III
	BMS-936568/MDX (anti PD-1)	Bristol-meyer Squip	Multiple	Phase I-III
	CT-011 (anti DP-1)	Merck	Multiple	Phase I
<b>PD-L1</b>	MK-3475 (anti-PD-1)	Curtech/Teva	Multiple	Phase I-III
	MPDL3280ARG7446 (anti-PDL-1)	Genetech	Multiple	Phase I-III
	BMS-936559/MDX-11055 (anti-PD-L1)	BMS	Multiple	Phase I
<b>PD-2</b>	AMP-224 (B7-DC/IgG1 (protéine de fusion)	GSK	Multiple	Phase I
<b>B7-H3</b>	MGA271 (anti B7-H3)	Macrogenics	Multiple	Phase I
<b>LAG3</b>	Imp321 (inhib TRC, LAG 3	Immutep	Multiple	Phase I
<b>CD137</b>	BMS663513 (anti CD137)	BMS	Multiple	Phase I-II
<b>OX-40</b>	Agoniste anti OX-40)	AgonOX	Multiple	Phase I-II
<b>CD27</b>	CDX-1127 (anti CD27)	Celidex	Multiple	Phase I
<b>CD40</b>	CP-870893 (anti CD40)	Pfizer	Multiple	Phase I

### III.4.4.Les vaccins anticancéreux

Les vaccins anticancéreux constituent une des classes les plus diverses dans les approches immunothérapeutiques après l'utilisation d'anticorps monoclonaux. La mise au point de vaccins contre le cancer peut être divisé en deux groupes; les vaccins préventifs, également appelés prophylactiques et les vaccins thérapeutiques. Chaque groupe présente des sous-groupes dont des exemples sont illustrés dans le tableau IV.

**Tableau IV:** Classification des différents vaccins anti-cancéreux (adapté de Vanneman et. al ; 2012) [126].

Vaccines type	Nom de l'agent	Action contre...
<b>Vaccins préventifs</b>		
<b>A base de virus</b>	Vaccin contre le virus de l'hépatite B	Hepato-carcinome
	Virus papilloma : Gardasil et Cervarix	Cancer cervical
<b>Vaccins Thérapeutiques</b>		
<b>A base de peptide ou protéine</b>	Vitespen	Mélanome et carcinome rénal localisé ou avancé
	Gp100	Mélanome
<b>Cellule tumorale autologue et allo-génique</b>	GVAX	Cancer de la prostate
	DCVAX-prostate	Cancer métastasique avancé de la prostate
	DCVAX-cerveau	Glioblastome
<b>Thérapie-génique</b>	Postvax-PF	Cancer de la prostate
<b>A base d'immunoglobuline idiotypique</b>	BiovaxID	Lymphome non hodgkinien

### III.4.4.1 Les vaccins préventifs

Les vaccins préventifs contre le cancer connaissent un certain succès depuis plus de 30 ans, notamment dans la prévention de l'augmentation du risque de cancérogenèse provoquée par diverses infections virales. Actuellement, il existe six virus humains connus cancérogènes pour l'homme: le virus de l'hépatite B, le virus du papillome humain, le virus d'Epstein-Barr, le VIH-1, le virus de l'hépatite C et le virus de l'herpès associé au sarcome de Kaposi [103]. Cependant, il n'y a pas de vaccins contre ces virus à l'exception du virus de l'hépatite et du papillome.

Le premier vaccin préventif a été le vaccin contre le virus de l'hépatite B approuvé en 1981. Ce vaccin non seulement diminue les taux d'infections par le VHB, mais réduit aussi le nombre de cas de carcinome hépatocellulaire [22]. Ce vaccin a été conçu avec l'antigène de surface de l'hépatite B inactivé et purifié (HBsAg) à partir de particules au niveau du plasma de porteurs asymptomatiques [78]. Les progrès de la génomique et de la biotechnologie ont par la suite conduit à la production de seconds vaccins par ADN recombinant à partir de cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) (**Recombivax**) ou des cellules de mammifères (GenHevac B) [78].

Le second vaccin préventif contre le cancer est le vaccin contre le papilloma virus. Il a été démontré dans les années 1980 que certains types de HPV( HPV16 et HPV18), étaient présents dans les biopsies de cancer et dans des lignées cellulaires de cancer du col utérin [47]. De nos jours, le VPH est connu pour être responsable de la quasi-totalité des cas de cancer du col utérin dans lequel le HPV16 et HPV18 en sont les causes dans 80% des cas [103].

À l'heure actuelle, il existe deux vaccins contre le VPH : **Gardasil** (Merck) et **Cervarix** (GlaxoSmithKline) qui ciblent les HPV 16 et 18 ; **Gardasil** cible en plus HPV6 et HPV11 responsables de tous les cas de condylome [22].

### III.4.4.2 Vaccins thérapeutiques

Outre les vaccins préventifs, les vaccins thérapeutiques contre le cancer visent à induire une réponse immunitaire à un cancer existant. Cette approche a été développée en raison de la capacité des patients atteints de cancer d'induire à la fois des cellules T cytotoxiques et auxiliaires spécifiques des antigènes exprimés par la tumeur [11]. Ces vaccins ont ainsi pour but de déclencher ou d'améliorer ces réponses de cellules T pré-existantes contre les cellules tumorales. Le tableau IV montre les différentes approches dans la fabrication de ces vaccins [75].

#### III.4.4.2.1. Les vaccins peptidiques

Ils utilisent une protéine entière ou peptide dérivé des cellules tumorales comme antigène spécifique pour l'immunisation. C'est par exemple le cas de *Vitespen* qui utilise une glycoprotéine analogue de la tumeur (HSPPC-96) comme antigène [110]. Cependant dans un essai de phase III contre le mélanome et le carcinome des cellules rénales au stade avancé, *Vitespen* n'a pas réussi à fournir une augmentation significative des taux de survie globale [136, 119]. Cependant, dans la phase précoce du carcinome, il a montré des taux de survie significatifs [110].

Un autre vaccin anticancéreux thérapeutique à base de peptide est le gp100 qui utilise comme antigène des peptides de la glycoprotéine 100 associés au mélanome [110]. Même si ce vaccin a pu démontrer sa capacité à établir une réponse immunitaire contre les cellules tumorales, aucune réduction de la taille de la tumeur n'a été observée [45]. Cependant, l'administration de gp100 avec l'IL-2 a montré une forte réponse immunitaire anti-tumorale avec un taux de survie prolongé chez les patients présentant un mélanome avancé [103].

Même si l'espoir peut être porté sur ces vaccins à base de protéines, les essais cliniques indiquent clairement des difficultés liées à leur utilisation. Ces difficultés peuvent découler de la susceptibilité de ces peptides d'être rapidement détruits par l'organisme. Une autre contrainte peut être le manque d'efficacité des adjuvants adéquat pour l'activation et la maturation des cellules dendritiques [38]. La compréhension de ces questions peut en effet améliorer les effets thérapeutiques de ces vaccins.

#### **III.4.4.2.2. Vaccins analogues de la cellule tumorale**

Ce sont des vaccins préparés à partir des cellules tumorales autologues ou de lignées de cellules tumorales allogéniques. Même si l'utilisation de cellules tumorales autologues élimine le problème de sélection de l'antigène en ciblant les antigènes propres de la tumeur, cette approche a été abandonnée en raison de l'absence de réponse immunitaire anti-cancer efficace [46]. De plus, une contrainte majeure a été la préparation de vaccins pour chaque patient [75].

Un exemple de cette classe de vaccins est le **GVAX** qui utilise des lignées cellulaires allo-géniques de cancer de la prostate (**VITAL-1** et **VITAL-2**) [49]. Malgré son succès en phases I et II des essais cliniques, l'essai a été arrêté à la phase III en raison de l'augmentation du taux de décès [23].

#### **III.4.4.2.3. Vaccins thérapie-géniques**

Les vaccins thérapie-géniques sont encore appelés vecteurs viraux ou vecteur-vaccins, car ils utilisent des virus comme vecteurs [46]. Dans cette approche, les vecteurs viraux sont conçus pour coder les antigènes spécifiques de tumeurs dans le but de stimuler et d'améliorer la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses qui portent le même antigène. Cette méthode présente des avantages en raison l'insertion des gènes qui est simple, du coût faible de la technique et de sa capacité à induire une réponse immunitaire persistante. En

raison de leurs manipulations très sécurisées, les poxvirus constituent des vecteurs de choix pour les vaccins thérapie-géniques [46].

Un des vaccins de cette classe est le ***PROSTVAC-VF*** qui utilise un poxvirus codant pour l'antigène spécifique de la prostate (PSA) et inclut les molécules d'adhésion B7-1, ICAM-1 et LFA-3 pour stimuler l'activation des lymphocytes T [75]. En outre, le GM-CSF est administré en même temps que le vecteur afin de stimuler davantage la réponse immunitaire.

Dans un essai clinique de phase II, ***le PROSTVAC-VF*** a montré une augmentation significative du taux de survie globale et une diminution de plus de 40% du taux de mortalité [60].

#### **III.4.4.2.4. Vaccins à anticorps idiotypiques**

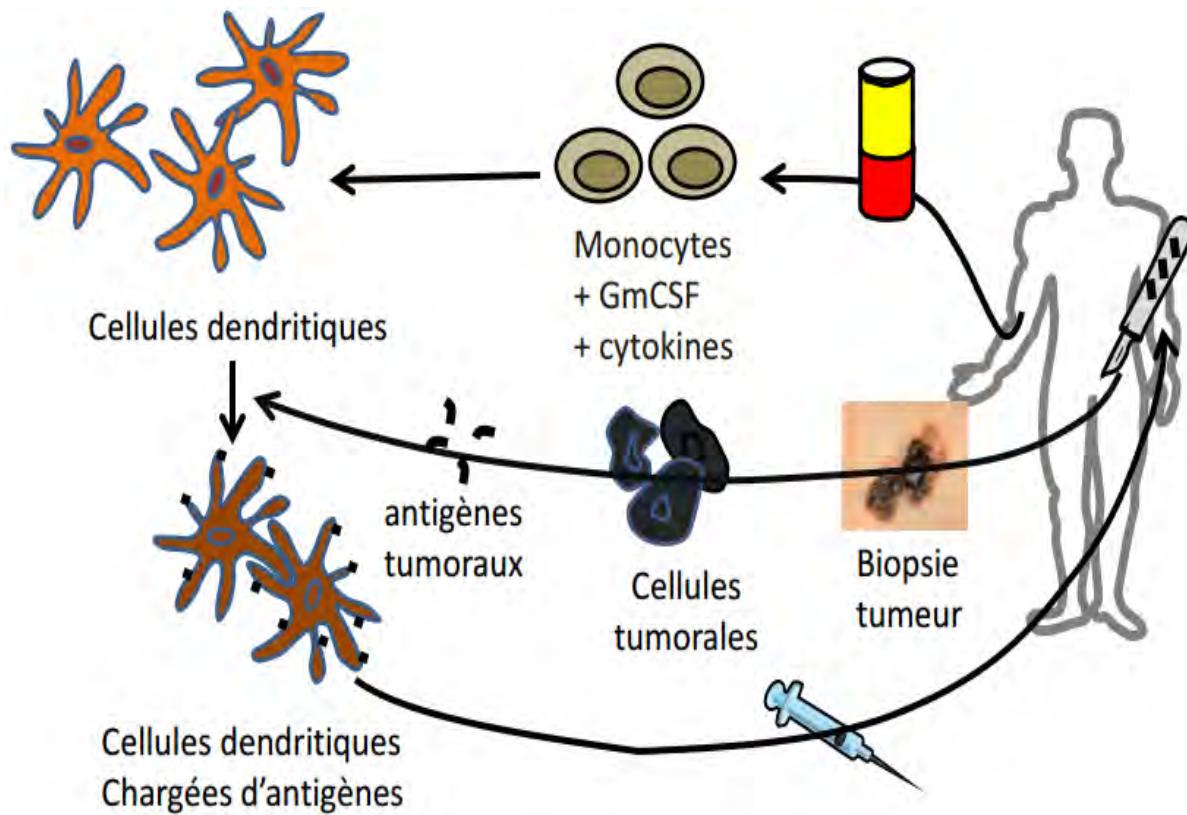
Ces anticancéreux sont préparés par fusion de cellules B malignes du patient avec une lignée cellulaire de myélome, dans lequel le hétéro-hybridome produit, exprime des anticorps (idiotypes) spécifiques des antigènes de la tumeur du patient [32]. Les idiotypes sont ensuite isolés des anticorps produits par les cellules hétéro-hybridomes B, purifiés et couplés à l'hémocyanine pour renforcer leurs propriétés immunogènes en fournissant des réponses T spécifiques [91].

Le vaccin appelé ***BiovaxID*** contre le cancer des lymphomes à cellules B a été développé de la sorte. Son essai de phase III sur des patients atteints de lymphome folliculaire non hodgkinien a montré une augmentation des taux de survie quand il a été administré avec le GM-CSF [32].

#### **III.4.4.2.5. Vaccins à base de cellules dendritiques**

Parmi les vaccins décrits dans ce travail, ceux à base de cellules dendritiques présentent le meilleur espoir dans la thérapie des cancres.

L'importance des cellules dendritiques dans l'induction de puissantes réponses T est maintenant connue ; ce qui pourrait ainsi produire une réponse anti-tumorale persistante [75].



**Figure 20 : Vaccination à base de cellules dendritiques.** Les cellules dendritiques autologues sont isolées, cultivées en présence de facteurs de croissance, sensibilisées aux antigènes tumoraux puis réinjecter au patient. (Adaptée de Mellman et al; 2013) [75].

### III.2.4.2.5.1 le DCVax prostatique

L'un des vaccins à base de cellules dendritiques est appelé **DCVax prostatique** ; c'est un vaccin à bases de cellules dendritiques autologues n'utilisant pas de protéine entière ou peptide antigénique et ne comprenant pas de GM-CSF dans son administration. Sa fabrication fait suite à une incubation des cellules dendritiques sensibilisées avec un antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) [46]. Les phases I et II des essais cliniques de DCVax chez des patients

atteints d'un cancer de la prostate se sont avérés être capables d'induire une réponse immune anti-cancéreuse contre les cellules cancéreuses de la prostate [120].

### III.2.4.2.5.2 le DCVax-Brain

Un autre vaccin à base de dendritique-dell appelé **DCVax-Brain®** utilise exactement le même concept que dans **DCVax-prostate®**, mais avec les cellules dendritiques autologues sensibilisées avec lysat de cellule tumorale du même patient [46]. Le vaccin **DCVax-Brain®** est utilisé chez les patients atteints d'un glioblastome multiforme qui est la tumeur maligne la plus agressive du cerveau [123]. Comme dans le cas de **DCVax prostate**, les phases I et II des essais cliniques sur le vaccin **DCVax-Brain®** ont également montré une faible toxicité et une bonne stimulation de la réponse immunitaire antitumorale [132].

### III.2.4.2.5.3 Sipuleucel-T

L'utilisation de Sipuleucel-T® pour le cancer métastatique de la prostate a été approuvée par la FDA en 2010 comme le premier vaccin thérapeutique [46]. C'est un vaccin autologue personnalisé préparé à partir des propres cellules mononucléées du sang périphérique du patient. Il consiste à isoler par leuco-aphérèse, les cellules dendritiques, les cellules T, les cellules B et les cellules NK et les incuber 36-44 H ex-vivo avec une protéine de fusion de la tumeur de la prostate (PA2024), en présence de la phosphatase acide prostatique (PAP) et du GM-CSF [22,46]. Après incubation, les cellules, supposées présenter efficacement l'antigène et activer des réponses cytotoxiques des lymphocytes T contre les cellules tumorales, sont de nouveau perfusées chez le même patient [23].

Même si le vaccin Sipuleucel-T® est considéré comme un vaccin à base de cellules dendritiques autologues, son mécanisme d'action n'est pas complètement

compris car le mélange contient d'autres cellules mononucléées dont la contribution dans la réponse immunitaire est méconnue [87].

Bien que les études cliniques de phase III du Sipuleucel-T® n'aient pas montré une réduction de la taille de la tumeur ou de la réduction significative de la progression de la maladie, le vaccin a permis une augmentation significative des taux de survie médiane qui ont conduit à son approbation par la FDA [60]. Cette augmentation de la survie globale fournie par le vaccin Sipuleucel-T® sans démonstration d'un effet anti-tumoral observable a conduit à la discussion sur les critères de réponse d'une tumeur dans les essais cliniques qui pourraient modifié ce genre d'approches immunothérapeutiques.

À la lumière de ces développements, il est encourageant de voir que les vaccins contre le cancer sont finalement en train de devenir une immunothérapie efficace. Cependant, il existe plusieurs limitations qui sont associées à l'évolution de ces vaccins. La sélection d'un antigène tumoral approprié reste un problème pour les vaccins autologues de cancer où les cellules tumorales peuvent aussi avoir un large éventail de différents antigènes pouvant diminuer l'efficacité d'un vaccin contre le cancer. L'antigène sélectionné pouvant également être présent dans les cellules saines, le vaccin peut donc entraîner des effets indésirables. Un autre problème concerne l'utilisation d'un adjuvant approprié pouvant assurer la bonne maturation des cellules dendritiques et faciliter une réponse des lymphocytes T cytotoxiques anti-tumoraux. Cependant, l'un des points les plus importants est la question des facteurs immunosuppresseurs utilisés par les cellules cancéreuses qui altèrent l'efficacité des lymphocytes T cytotoxiques anti-tumoraux.

### **III.2.4.2.6. Thérapie cellulaire adoptive**

Cette thérapie cellulaire adoptive (ou Adoptive Cell therapy (ACT)) est une prometteuse immunothérapie qui est particulièrement très efficace contre le mélanome métastatique [99]. Dans les ACT, les cellules T des patients ayant une activité anti-tumorale sont identifiées, isolées, cultivées *ex-vivo* en présence de l'antigène de la tumeur puis perfusées au même patient [22]. Les patients subissent normalement une lympho-déplétion par chimiothérapie ou une irradiation corporelle avant la perfusion ; ceci entraîne non seulement l'élimination des cellules T régulatrices qui ont des activités immunsuppressives, mais aussi les autres lymphocytes qui peuvent utiliser des cytokines essentielles pour la survie des cellules T telles que l'IL-1 et l'IL-15 [99]. Des facteurs de croissance tels que l'IL-2 peuvent également être perfusés avec les cellules transférées [124].

Une amélioration récente de l'ACT implique l'utilisation de cellules T génétiquement modifiés. En effet, le succès de l'ACT dépend de l'identification et l'isolement des lymphocytes autologues préexistants anti-tumoraux [7]. Même si ces TIL peuvent être généralement trouvés chez les patients atteints de mélanome, ils ne sont pas abondants dans d'autres types de cancer [88]. Ce problème particulier a été résolu par l'utilisation de vecteurs viraux comme les lentivirus ou rétrovirus pour introduire une sélection de gènes de haute affinité des récepteurs de cellules T, permettant la production de grandes quantités de lymphocytes T spécifiques de la tumeur [99, 88].

Dans les premiers essais cliniques d'ACT, des réponses objectives anti-tumorales ont été observées. Mais ces réponses ont été de courte durée en raison de la très faible persistance des lymphocytes perfusées dans l'organisme [98]. D'autres études cliniques ont été réalisées par la suite et dans lesquelles les niveaux de lympho-déplétion ont été augmentés. Et les réponses anti-tumorales ont été dans ces cas de longue durée et des régressions tumorales objectives de

l'ordre de 56% ont été observées avec les cancers du poumon, du foie, du cerveau, des ganglions lymphatiques et la moelle [25].

Dans les essais cliniques ultérieurs, les ACT ont donné des taux de réponse de 49 à 72%, montrant que cette approche était le meilleur traitement disponible pour le mélanome métastatique [43, 25].

En raison de son potentiel dans l'immunothérapie, plusieurs aspects innovateurs pour l'amélioration des ACT sont en cours d'étude. C'est par exemple la lympho-déplétion spécifique des cellules CD4+ ou T régulatrices, l'administration d'agonistes des TLR, d'anti-CTLA-4, d'anti-PD-1, de cytokines alternatives telles que l'IL-15, l'IL-12, l'IL-21 [100].

Même si la thérapie cellulaire adoptive est une immunothérapie prometteuse et efficace, il n'est pas sans inconvénients. L'un de ses inconvénients est sa réalisation technique nécessitant une main-d'œuvre hautement qualifiée [102]. La plus grande contrainte avec les ACT est constituée par son caractère très personnalisé où une nouvelle préparation est faite pour chaque patient.

# DISCUSSION

## IV. Discussion

Même si les diverses immunothérapies décrites ci-dessus ont prouvé leur efficacité dans la lutte contre le cancer, il y a plusieurs obstacles qui entachent leur succès.

L'un des plus grands problèmes dans le domaine de l'immunothérapie du cancer est constitué par les facteurs immunsupresseurs qui inhibent les effets anti-cancéreux des cellules immunitaires effectrices. Ces facteurs immunsupresseurs peuvent préexister dans le système immunitaire du patient ou être induits par les cellules cancéreuses elles-mêmes ou leur microenvironnement immédiat. Comme mentionné précédemment, ces facteurs inhibiteurs, encore appelés checkpoints immunologiques (ou points de contrôle du système immunitaire), sont essentiels pour le contrôle de la réponse immunitaire en maintenant une auto-tolérance et en prévenant l'auto-immunité. Les cellules T régulatrices (Treg), pivots dans le contrôle des réponses immunitaires, sont ainsi responsables de ces effets inhibiteurs. Cependant, dans les stratégies d'échappement au système immunitaire, il est connu que les cellules cancéreuses ou les cellules normales dans le microenvironnement de la tumeur, peuvent en effet favoriser l'expression de molécules inhibitrices et utiliser cette propriété pour leurs avantages [87]. Cette immunsuppression des cellules effectrices constitue ainsi le principal obstacle pour toutes les stratégies immunothérapeutiques agissant par cytotoxicité sur les cellules cancéreuses. Ainsi, les immunomodulateurs précédemment décrits, comme les anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 et anti-PD-1, seraient de bons moyens pour résoudre ce problème en bloquant les points de contrôle immunitaire intervenant dans la régulation du système immunitaire. L'utilisation des checkpoints, qui a prouvé son efficacité et révolutionné l'immunothérapie, a ouvert les portes pour de nouvelles investigations telles des combinaisons thérapeutiques incluant ces immunomodulateurs dont certaines sont déjà en cours. Elle ouvre aussi la voie à

l'exploration et au développement d'autres immunomodulateurs dont certains ont fait l'objet de phase précliniques [87].

Un autre obstacle évident pour l'immunothérapie est l'approche de l'évaluation clinique pour valider les réponses des patients. En général, l'évaluation des thérapies du cancer suit le guide des Critères d'Evaluation de Réponse des Tumeurs Solides (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST)) et les critères modifiés de l'OMS qui tiennent en compte la taille de la tumeur (zone ou volume) après l'administration de l'agent anti-cancer [75]. Bien que ces critères soient appropriés pour l'évaluation des traitements anticancéreux classiques tels que la chimiothérapie et la radiothérapie, ils semblent insuffisants pour déterminer avec précision la vraie réponse du traitement immunothérapeutique des cancers. En effet, les traitements conventionnels du cancer montrent une régression tumorale assez rapidement en quelques semaines alors que, selon les mêmes critères, la réponse d'une immunothérapie prendrait plusieurs mois [75]. Cependant, ces immunothérapies, comme dans le cas de l'*Ipilimumab* (l'anti-CTLA-4), montrent une régression à long terme de la tumeur et une augmentation du taux de survie globale chez les patients, même si cette réponse constituerait un échec selon les critères RECIST. Ces observations montrent ainsi que les critères d'évaluation de l'immunothérapie du cancer devraient être bien différentes de celles des traitements anticancéreux classiques. En effet en raison de la nature systémique, il est évident qu'une période plus longue peut être nécessaire pour observer les effets de la réponse anti-cancéreuse et les avantages cliniques du traitement. Un nouvel ensemble de critères (critères de réponse liés au système immunitaire (RICR)) a été proposé pour fournir une flexibilité dans l'évaluation de la taille de la tumeur au cours des immunothérapies du cancer [134].

Une autre amélioration dans l'évaluation des immunothérapies dans les essais cliniques serait l'identification de biomarqueurs pertinents pour la réponse et la toxicité, en corrélation avec les résultats cliniques [109]. Ces améliorations ne fourniraient pas non seulement la possibilité de suivre l'immunothérapie en temps réel et de permettre des modifications de protocole d'administration, mais fourniraient également la possibilité de détecter les personnes qui sont les plus susceptibles de répondre à l'immunothérapie. Il a été suggéré que les phases Ia et IIa soient intégrées dans les essais cliniques où l'évaluation des tissus tumoraux et l'analyse des échantillons de sang sont conjointement effectuées afin d'identifier des corrélats des effets cliniques et biologiques [109].

En dehors de ces obstacles, l'importance et l'influence du système immunitaire au cours d'un traitement conventionnel du cancer ont longtemps été sous-estimées ou même ignorées par les oncologues. De meilleures connaissances sur la relation entre le système immunitaire et les cellules cancéreuses ont montré que le système immunitaire est également un élément crucial dans le succès ou l'échec d'un traitement de cancer, en particulier pour la chimiothérapie et la radiothérapie. En effet, la plupart des traitements anticancéreux agissent non seulement sur les cellules tumorales, mais également sur le système immunitaire pour initier une réponse anti-cancéreuse en plus de leur toxicité cellulaire [144]. Les agents chimiothérapeutiques peuvent réduire les propriétés immunosuppressives des tumeurs en réduisant simplement leurs tailles. En particulier, le cyclophosphamide est non seulement capable d'éliminer les effets suppresseurs des lymphocytes T régulateurs, mais aussi d'augmenter la prolifération des cellules T effectrices (Treg) et de l'efficacité des cellules NK [42]. Cette régulation négative des Treg a également été rapportée avec les autres agents chimiothérapeutiques tels que le 5-fluorouracile (5-FU) et l'oxaliplatine [138]. En revanche, certains immunostimulants, comme la **Gemcitabine®**, entraîneraient une augmentation du nombre de cellules T produisant l'IFN- $\gamma$  chez

les patients atteints de cancer du pancréas [90]. Les stratégies de thérapie hormonale pour les cancers du sein et de la prostate ont montré non seulement une réponse immunitaire anti-cancéreuse par l'intermédiaire de cellules T effectrices de l'hôte mais aussi la production des cellules B à partir la moelle osseuse [97]. Il a également été démontré que l'ablation des tumeurs primaires par chirurgie peut diminuer les facteurs immunosuppresseurs induites par les cellules tumorales et déclencher aussi une forte réponse anti-cancéreuse du système immunitaire [39].

Comme précédemment discuté, la thérapie cellulaire adoptive (ACT) effectuée après une lympho-déplétion par irradiation totale ou partielle pour éliminer les facteurs immunitaires suppresseurs qui pourraient compromettre l'activité des cellules immunitaires effectrices infusées. Cette approche a été prouvée par l'augmentation des effets cytotoxiques anticancéreux des cellules T chez les patients [39].

Ces observations montrent clairement que l'efficacité de la plupart des thérapies classiques du cancer est influencée par la relation entre les cellules du système immunitaire et les cellules tumorales. Cette prise de conscience est non seulement utile pour le développement d'un meilleur traitement du cancer et l'amélioration des traitements anticancéreux classiques, mais fournirait la possibilité de thérapies combinatoires avec un composant agissant sur les cellules cancéreuses et un autre sur la réponse immunitaire du patient.

A la lumière de tous ces obstacles liés à l'immunothérapie, des stratégies combinatoires apparaissent ainsi comme une importante approche pour l'efficacité du traitement. En effet dans les thérapies anticancéreuses classiques comme la chimiothérapie, il est courant de combiner des agents anti-cancéreux pour parvenir à un traitement plus efficace. Il est donc naturel de supposer que l'immunothérapie du cancer peut également bénéficier de l'utilisation de thérapies

combinatoires pour un traitement plus ciblé. Par exemple, la combinaison de l'immunothérapie (**Ipilimumab** (l'anticorps anti-CTLA-4)), avec des thérapies classiques du cancer, tels que la **Gemcitabine** (agent chimiothérapeutique) [75], la radiothérapie, l'acétate de **Leuprolide** (horomonal thérapie) et la thérapie de privation androgénique sont déjà en phase pré-clinique [109].

La combinaison de deux immunothérapies est également biologiquement plausible. En effet, deux agents immunothérapeutiques qui ont des effets différents peuvent être utilisés pour un traitement anticancéreux plus efficace. L'association de l'**Ipilimumab** avec un anticorps anti-PD-1 est actuellement utilisée chez des patients atteints de myélome métastasique [69]. Ensemble, ces immunomodulateurs sont censés fonctionner en synergie car ils éliminent la suppression immunitaire de deux façons distinctes [77]. Cependant, la combinaison de ces deux immunomodulateurs pourrait augmenter les effets indésirables qui leur sont associés collectivement. Par conséquent, il faudrait au cours de ces études une évaluation et une planification décisive afin d'éliminer les effets toxiques indésirables.

D'autres combinaisons d'immunothérapie peuvent inclure des approches pour augmenter l'activité cellulaire comme dans les thérapies cellulaires adoptives pour la présentation de l'antigène aux lymphocytes T et l'amorçage des effets immunologiques comme avec les vaccins anticancéreux (Sipuleucel-T) [109]. La combinaison thérapeutique anti-CTLA-4 et anti-PD-1 permet par exemple un meilleur contrôle des checkpoints immunologiques. Une autre approche combinatoire utilisant un immunostimulant, tel que l'IL-2 ou un facteur de croissance comme GM-CSF, permet d'augmenter l'activité globale des lymphocytes sur les cellules tumorales et une activité immunitaire anticancéreuse puissante [18].

Cependant deux défis majeurs subsistent, notamment dans la formulation adéquate des séquences, doses ou quantités cellulaires dans la forme finale, mais surtout dans la prévention des risques de potentialisation des manifestations indésirables, surtout pour la combinaison des immunomodulateurs. Si ces défis sont surmontés, les immunothérapies combinatoires se révéleront être une bonne option pour le traitement des cancers.

Une immunothérapie parfaite du cancer est celle qui serait capable d'induire une augmentation significative des lymphocytes spécifiques d'antigènes tumoraux. Elle pourrait être le résultat d'un type de stratégie ou d'une combinaison de deux schémas thérapeutiques. Une des raisons pour lesquelles l'approche de l'immunothérapie est si attrayante pour le traitement du cancer est le fait que le système immunitaire peut créer une mémoire qui dure très longtemps et même pour la vie chez certains individus. Cette mémoire du système immunitaire pourrait aussi protéger contre la réapparition d'autres types de cancers.

Dans la dernière décennie, le rôle du système immunitaire au cours des cancers a connu beaucoup d'avancées qui ont conduit à l'élaboration, l'approbation et l'utilisation de plusieurs immunothérapies efficaces.

# **CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

## V. Conclusion et recommandations

Les cancers sont caractérisés par une prolifération cellulaire incontrôlée pouvant atteindre différents tissus et organes. Cette transformation cellulaire est souvent liée à des facteurs génétiques, physiques, chimiques ou biologiques. Ils constituent un véritable problème de santé publique car entraînent environ 14 millions de décès dans le monde par an ; et ce nombre est en constante progression. Au Sénégal, la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et à moindre mesure l'hormonothérapie constituent les principaux traitements utilisés pour la prise en charge.

A côté de ces méthodes classiques, il existe plusieurs stratégies mettant au profit le système immunitaire contre les tumeurs pour produire de nouveaux médicaments. En effet pour le contrôle physiologique des cancers, le système immunitaire surveille en continu les différentes modifications cellulaires de notre organisme et peut répondre de manière plus ou moins efficace contre les antigènes tumoraux. Cette réponse est dans certains cas mise à profit pour améliorer ou détourner la réponse immunitaire au profil d'une réponse anti-tumorale efficace : c'est l'immunothérapie.

Parmi les différentes stratégies d'immunothérapie, l'utilisation d'anticorps pour cibler sélectivement les tumeurs est la plus utilisée. Ils peuvent en effet être utilisés comme vecteur pour diriger spécifiquement des isotopes radioactifs (radio-immunothérapie), des toxines (toxi-immunothérapies) ou des molécules chimiothérapeutiques (chimio-immunothérapie) ou des enzymes activateurs d'agents cytotoxiques (enzymo-immunotherapy) vers les cellules tumorales.

Une autre approche d'Immunothérapie est l'utilisation de d'immunostimulants (cytokines ou facteurs de croissance) pour le traitement du

cancer. Elle consiste à renforcer les réponses immunitaires effectrices contre les tumeurs, comme l'interleukine-2 (IL-2) et l'Interféron-alpha (IFN- $\alpha$ ).

Le principe d'immunomodulation bloquant les molécules inhibitrices de la réponse effectrice est aussi utilisé dans le traitement des cancers ; c'est par exemple les agonistes de CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4) ou du PD-1 (Program Death 1).

Une autre approche d'Immunothérapie, à côté des anticorps monoclonaux est la vaccination anticancéreuse avec des vaccins prophylactiques et des vaccins thérapeutiques. Selon la nature du marqueur tumoral utilisé, on distingue les vaccins peptidiques, les vaccins analogues de la cellule tumorale, les vaccins thérapie-géniques utilisant des vecteurs viraux, des vaccins à anticorps idiotypiques ou à base de cellules immunocompétentes.

Même si les diverses immunothérapies décrites ci-dessus ont prouvé leur efficacité dans la lutte contre le cancer, plusieurs obstacles entachent leur succès. En effet, en dehors de leur coût élevé et de leurs effets indésirables parfois graves mais réversibles, l'un des plus grands problèmes de l'immunothérapie des cancers est constitué par les facteurs immunosuppresseurs de l'hôte qui inhibent la réponse immunitaire contre les tumeurs. Un autre obstacle est l'approche de l'évaluation clinique pour valider les réponses des patients. En dehors de ces obstacles, l'influence du système immunitaire des patients devrait être prise en compte car l'efficacité de la plupart des thérapies du cancer est influencée par la relation entre les cellules du système immunitaire et les cellules tumorales. Au vu de ces obstacles, des stratégies combinatoires apparaissent ainsi comme une importante approche pour l'efficacité de l'immunothérapie du fait de la possibilité de contrer la suppression immunitaire de deux façons distinctes.

Bien que sujettes à certaines contraintes, les nouvelles avancées observées dans le développement et la mise en œuvre de ces traitements innovants devraient inciter les autorités nationales à une réflexion pour l'intégration de l'immunothérapie dans la prise en charge des cancers.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## VI. Références bibliographiques

1. **Adams GP, Weiner LM.** Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nature Biotechnology* 2005; 23:147-157.
2. **Amanda K. Purdy, Kerry S. Campbell.** Natural killer cells and cancer: regulation by the killer cell Ig-like receptors (KIR). *Cancer Biol Ther* 2010; 8(23):13-22.
3. **Arum CJ, Anderssen E, Viset T, Kodama Y, Lundgren S, Duan Chen, Zhao CM.** Cancer Immunoediting from Immunosurveillance to Tumor Escape in Microvillus-Formed Niche: A Study of Syngeneic Orthotopic Rat Bladder Cancer Model in Comparison with Human Bladder Cancer. *Neoplasia* 2010; 12(6):434-442.
4. **Austin CD, De Mazière AM, Pisacane PI, van Dijk SM, Eigenbrot C, Sliwkowski MX, Klumperman J, Scheller RH,** Endocytosis and sorting of ErbB2 and the site of action of cancer therapeutics trastuzumab and geldanamycin. *Mol Biol Cell* 2004; 15:5268-5282.
5. **Bailey SR, Nelson MH, Himes RA, Li Z, Mehrotra S, Paulos CM.** Th17 cells in cancer: the ultimate identity crisis. *Front Immunol* 2014; <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00276>.
6. **Bangma CH, Mongiat P, Kraaij R, Schenk-Braat E.** Gene therapy in urology: strategies to translate theory into practice. *BJU Int* 2005; 96(8):1163-70.
7. **Beavis PA, Slaney CY, Kershaw MH, Gyorki D, Neeson PJ, Darcy PK.** Reprogramming the tumor microenvironment to enhance adoptive cellular therapy. *Semin Immunol* 2016; 28(1):64-72.
8. **Belardelli F, Ferrantini M, Proietti E, Kirkwood JM.** Interferon-alpha in tumor immunity and immunotherapy. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2002; 13:119-134
9. **Bellet D, Mari VD.** Immunothérapie des cancers : des mécanismes de défense contre les tumeurs aux applications cliniques. *Elsevier SAS* 2004; 8:22 08-34.

10. **Bisht M, Bist SS, Dhasmana DC.** Biological response modifiers: Current use and future prospects in cancer therapy. *Indian journal of cancer* 2010; 47(4):443-451.
11. **Boon T, Coulie PG, Van den Eynde BJ, van der Bruggen P.** Human T cell responses against melanoma. *Annu Rev Immunol.* 2006; 24:175-208.
12. **Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, et al.** Safety and Activity of Anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 455-65.
13. **Brennan PJ, Brigl M, Brenner MB.** Invariant natural killer T cells: an innate activation scheme linked to diverse effector functions. *Nature Reviews Immunology* 2013; 13:101-117.
14. **Bryan LJ, Gordon LI.** Pidilizumab in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14(9):1361-8.
15. **Chiang SP, Cabrera RM, Segall JE.** Tumor Cell Intravasation. *A Review in the Theme: Cell and Molecular Processes in Cancer Metastasis. Am J Physiol Cell Physiol* 2016; doi: 10.1152.
16. **Chouaib S, Bensussan A.** La réponse immunitaire antitumorelle. *Médecine-sciences Flammarion* 2003; 239:1-6.
17. **Coffelt SB, Wellenstein MD, de Visser KE.** Neutrophils in cancer: neutral no more. *Nat Rev Cancer* 2016; doi: 10.1038.
18. **Combe P, de Guillebon E, Thibault C, Granier C, Tartour E, Oudard S.** Trial Watch: Therapeutic vaccines in metastatic renal cell carcinoma. *Onco immunology* 2015; 4(5):e1001236.
19. **Correale P, Del Vecchio MT, Di Genova , Savellini GG, La Placa M, Terrosi C, Vestri M, Urso R, Lemonnier F, Aquino A, Bonmassar E, Giorgi G, Francini G, Cusi MG.** 5-fluorouracil-based

- chemotherapy enhances the antitumor activity of a thymidylate synthase-directed polyepitopic peptide vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(19):1437-45.
20. **Danna EA, Sinha P, Gilbert M, Clements VK, Pulaski BA, Ostrand-Rosenberg S.** Surgical removal of primary tumor reverses tumor-induced immunosuppression despite the presence of metastatic disease. *Cancer Res* 2004; 64(6):2205-11.
21. **Deligne C.** Etude de l'immunité antitumorelle long-terme induite par traitement par un anticorps anti-CD20 de souris porteuses de tumeur. Immunologie. Université René Descartes - Paris V, 2015. France. NNT:2015PA05T004.
22. **Dimberu PM, Leonhardt RM.** Cancer Immunotherapy Takes a Multi-Faceted Approach to kick the immune System into Gear. *Yale Journal of Biology and Medicine* 2011; 84:371-380.
23. **Drake CG.** Immunotherapy for prostate cancer: walk, don't run. *J Clin Oncol* 2009; 27:4035-7.
24. **Droz JP.** Chimiothérapie anticancéreuse. In: Godea P, Herson S, Piette JC, editors. Traité de médecine 4e Ed, Flammarion 2001 ; Paris 3057; page 50.
25. **Dudley ME, Gross CA, Langhan MM, Garcia MR, Sherry RM, Yang JC, Phan GQ, Kammula US, Hughes MS, Citrin DE, Restifo NP, Wunderlich JR, Prieto PA, Hong JJ, Langan RC, Zlott DA, Morton KE, White DE, Laurencot CM, Rosenberg SA.** CD8+ enriched “young” tumour infiltrating lymphocytes canmediate regression of metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2010; 16(24):6122-31.
26. **Dudley ME, Yang JC, Sherry R, Hughes MS, Royal R, Kammula U, Robbins PF, Huang J, Citrin DE, Leitman SF, Wunderlich J, Restifo NP, Thomasian A, Downey SG, Smith FO, Klapper J, Morton K, Laurencot C, White DE, Rosenberg SA.** Adoptive cell

- therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol* 2008; 26:5233-5239.
27. **Elias R, Morales J, Rehman Y, Khurshid H.** Immune Checkpoint Inhibitors in Older Adults. *Curr Oncol Rep* 2016; 18(8):47. doi: 10.1007/s11912-016-0534-9.
  28. **Ellis LM, Hicklin DJ.** VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nature Rev Cancer* 2008; 8:579-591.
  29. **Fang L, Lonsdorf AS, Hwang ST.** Immunotherapy for Advanced Melanoma. *Journal of Investigative Dermatology* 2008; 128:2596-2605.
  30. **Ferris RL, Jaffee EM, Ferrone S.** Tumor Antigen–Targeted, Monoclonal Antibody–Based Immunotherapy: Clinical Response, Cellular Immunity, and Immunoescape. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28:4390-4399.
  31. **Fishman M.** A changing world for DCVax: a PSMA loaded autologous dendritic cell vaccine for prostate cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2009; 9:1565-75.
  32. **Flowers CR.** BiovaxID idiotype vaccination: active immunotherapy for follicular lymphoma. *Expert Rev Vaccines* 2007; 6(3):307-17.
  33. **Foley EJ.** Antigenic properties of methycholanthrene-induced tumors in mice of the strain of origin. *Cancer Res* 1953; 13:835-837.
  34. **Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, Leahy DJ, de Vos AM, Sliwkowski M.X.** Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2- pertuzumab complex. *Cancer Cell* 2004; 5:317-328.
  35. **Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J.** The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nature* 2012; 12:298-306.

36. **Gandarillas A.** The mysterious human epidermal cell cycle, or an oncogene-induced differentiation checkpoint. *Cell Cycle* 2012; 11(24):4507-4516.
37. **Gao M, Gao L, Yang G, Tao Y, Hou J, Xu H, Hu X, Han Y, Zhang Q, Zhan F, Wu X, Shi J.** Myeloma cells resistance to NK cell lysis mainly involves an HLA class I-dependent mechanism. *Acta Biochim Biophys Sin* 2014; 46(7):597-604.
38. **Garon EB.** Current Perspectives in Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer *Semin Oncol* 2015; 42 Suppl 2:S11-8. doi: 10.1053.
39. **Gattinoni L, Finkelstein SE, Klebanoff CA, Antony PA, Palmer DC, Spiess PJ, Hwang LN, Yu Z, Wrzesinski C, Heimann DM, Surh CD, Rosenberg SA, Restifo NP.** Removal of homeostatic cytokine sinks by lymphodepletion enhances the efficacy of adoptively transferred tumor-specific CD8+ T cells. *J Exp Med* 2005; 202(7):907-12.
40. **Gelderman KA, Tomlinson S, Ross GD, Gorter A.** Complement function in mAb-mediated cancer immunotherapy. *Trends Immunol* 2004; 25:158-164.
41. **Gest J.** Historique du cancer. Siteweb: <http://www.arcs.asso.fr>.
42. **Ghiringhelli F, Menard C, Puig PE, Ladoire S, Roux S, Martin F, Solary E, Le Cesne A, Zitvogel L, Chauffert B.** Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunology Immunotherapy* 2007; 56(5):641-8.
43. **Goff SL, Smith FO, Klapper JA, Sherry R, Wunderlich JR, Steinberg SM, White D, Rosenberg SA, Dudley ME, Yang JC.** Tumor infiltrating lymphocyte therapy for metastatic melanoma: analysis of tumors resected for TIL. *J Immunother* 2010; 33(8):840-7.

44. **Goodridge JP, Önfelt B, Malmberg KJ.** Newtonian cell interactions shape natural killer cell education. *Immunol Rev* 2015; 267(1): 197-213.
45. **Hamai A, Pignon P, Raimbaud I, Duperrier-Amouriaux K, Senellart H, Hiret S, Douillard JY, Bennouna J, Ayyoub M, and Valmori D,** Human T(H)17 immune cells specific for the tumor antigen MAGE-A3 convert to IFN-gamma-secreting cells as they differentiate into effector T cells in vivo. *Cancer research* 2012; 72: 1059-1063.
46. **Hammerstrom AE, Cauley DH, Atkinson BJ, Sharma P,** Cancer Immunotherapy: Sipuleucel-T and Beyond. *Pharmacotherapy* 2011; 31(8):813-828.
47. **Hausen H.Z.** Papillomaviruses in the causation of human cancers: a brief historical account. *Virology*. 2009; 384(2):260-5.
48. **Herbert JMJ, Stekel D, Sanderson S, Heath VL, Bicknell R.** A novel method of differential gene expression analysis using multiple cDNA libraries applied to the identification of tumour endothelial genes. *BMC Genomics* 2008; 9:153.
49. **HiganoCS, Corman JM, Smith DC, Centeno AS, Steidle CP, Gittleman M, Simons JW, Sacks N, Aimi J, Small EJ.** Phase 1/2 dose escalation study of a GM-CSF-secreting, allogeneic, cellular immunotherapy for metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2008; 113:975-84.
50. **Hirschhorn-Cyberman D, Budhu S, Kitano S, Liu C, Zhao F, Zhong H, Lesokhin AM, Avogadri-Connors F, Yuan J, Li Y, Houghton AN, Merghoub T, Wolchok JD.** Induction of tumoricidal function in CD4+ T cells is associated with concomitant memory and terminally differentiated phenotype. *J Exp Med* 2012; 209(11):2113-26.
51. **Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC,**

- Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:711-23.
52. Hoerni B. Les cancers de A à Z. *Ed. Frison-Roche*; Mars 2001 ; Page 74.
53. Horowitz A, Kerstin A, Stegmann and Eleanor M. Riley. Activation of natural killer cells during microbial infections. *Front Immunol* 2012; <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2011.00088>).
54. IARC. World Cancer Report 2014.
55. Ileanaa E, Champiata S, Soria JC. Immune-Checkpoints: the new anti-cancer immunotherapies. *Bulletin du Cancer* 2013; 1006:601-610.
56. Jacene HA, Filice R, Kasecamp W, Wahl RL, Comparison of 90Y-ibritumomab tiuxetan and 131I-tositumomab in clinical practice. *J Nucl Med*. 2007; 48(11):1767-76.
57. Josep JC. General Aspects of Colorectal Cancer. *ISRN Oncol* 2012; 13:92-68.
58. Jour G, Glitza IC, Ellis RM, Torres-Cabala CA, Tetzlaff MT, Li JY, Nagarajan P, Huen A, Aung PP, Ivan D, Drucker CR, Prieto VG, Rapini RP, Patel A, Curry JL. Autoimmune Dermatologic Toxicities from Immune Checkpoint Blockade with anti-PD-1 Antibody Therapy: A Report on Bullous Skin Eruptions. *J CutanPathol* 2016; doi:10.1111/cup.12717.
59. Kajihara M, Takakura K, Kanai T, Ito Z, Matsumoto Y, Shimodaira S, Okamoto M, Ohkusa T, Koido S. Advances in inducing adaptive immunity using cell-based cancer vaccines: Clinical

- applications in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22(18):4446-58.
60. **Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF, IMPACT Study Investigators.** Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer *N Engl J Med* 2010; 363(5):411-22.
  61. **Katz J, Janik JE, and Younes A.** BrentuximabVedotin (SGN-35). *Clin Cancer Res.* 2011; 15:17(20):6428-36.
  62. **Kirkham CL, Carlyle JR.** Complexity and Diversity of the NKR-P1: Clr (KlrB1:Clec2) Recognition Systems. *Front Immunol* 2014; 5:214. Doi: 10.3389.
  63. **Kirkwood JM, Tarhini AA, Panelli MC, Moschos SJ, Zarour HM, Butterfield LH, Gogas HJ.** Next Generation of Immunotherapy for Melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(20):3445-55.
  64. **Kottschade LA, McWilliams RR, Markovic SN, Block MS, VillasboasBisneto J, Pham AQ, Esplin BL, DroncaRS.** The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res* 2016; 26(3):300-3.
  65. **Kreitman RJ, Pastan I.** Antibody-fusion proteins: anti-CD22 recombinant immunotoxin: moxetumomabpasudotox. *Clin Cancer Res* 2011; 17:6398-405.
  66. **Kryczek I, Banerjee M, Cheng P, Vatan L, Szeliga W, Wei S, Huang E, Finlayson E, Simeone D, Welling TH, et al.** Phenotype, distribution, generation, and functional and clinical relevance of Th17 cells in the human tumor environments. *Blood* 2009; 114:1141-1149).
  67. **Kryczek I, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Aphale A, Vatan L, Szeliga W, Wang Y, Liu Y, Wellin, TH, et al.** Induction of IL-17+ T cell trafficking and development by IFN-gamma:

- mechanism and pathological relevance in psoriasis. *J Immunol* 2008; 181:4733-4741.
68. **Labiano S, Palazon A, Melero I.** Immune response regulation in the tumor microenvironment by hypoxia. *Semin Oncol* 2015; 42(3):378-86.
69. **Lacave R, Larsen CJ, Reber J.** Cancérologie fondamentale. *Ed. J. Libbey-Eurotext*, Montrouge, 2005, XIV-437.
70. **Li S, Schmitz KR, Jeffrey PD, Wiltzius JJ, Kussie P, Ferguson KM.** Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab. *Cancer Cell* 2005; 7:301-311.
71. **Marchesi M, Andersson E, Villabona L, Seliger B, Lundqvist A, Kiessling R, Masucci GV.** HLA-dependent tumour development: a role for tumour associate macrophages? *J Transl Med* 2013; 11:247.
72. **Margolin K, Atkins MB, Dutcher JP, Ernstaff MS, Smith II JW, Clark JI, Baar J, Sosman J, Weber J, Lathia C, Brunetti J, Cihon F, Schwartz B.** Phase I Trial of BAY 50-4798, an Interleukin-2-Specific Agonist in Advanced Melanoma and Renal Cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13:3312.
73. **Martel C, Ferlay J, Franceschi S, and al.** Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *The Lancet Oncology* 2012; 13: 607-615.
74. **Marturano J, Longhi R, Russo V, Protti MP.** Endosomal proteases influence the repertoire of MAGE-A3 epitopes recognized in vivo by CD4+ T cells. *Cancer research* 2008; 68:1555-1562.
75. **Mellman I, Coukos G, Dranoff G.** Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2012; 480:480-9.
76. **Melton RG, Sherwood RF,** Antibody-Enzyme Conjugates for Cancer Therapy. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:153-65.

77. **Metcalfe W, Anderson J, Trinh VA, Hwu WJ.** Anti-programmed cell death-1 (PD-1) monoclonal antibodies in treating advanced melanoma. *Discov Med* 2015; 19(106):393-401.
78. **Michel ML, Tiollais P.** Hepatitis B vaccines: Protective efficacy and therapeutic potential. *Pathol Biol (Paris)* 2010; 58(4):288-95.
79. **Milenic DE, Brady ED, Brechbiel MW,** Antibody- targeted radiation cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2004; 3(6):488-99.
80. **Mooster JL, Le Bras S, Massaad MJ, Jabara H, Yoon J, Galand C, Heesters BA, Burton OT, Mattoo H, Manis J, Geha RS.** Defective lymphoid organogenesis underlies the immune deficiency caused by a heterozygous S32I mutation in I $\kappa$ B $\alpha$ . *J Exp Med* 2015; 212(2):185-202.
81. **Morales A, Eidinger D, Bruce AW.** Intracavitory Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *The Journal of Urology* 1976; 116(2):180-3.
82. **Moses K, Brandau S.** Human neutrophils: Their role in cancer and relation to myeloid-derived suppressor cells. *Semin Immunol* 2016; 28(2):187-96.
83. **Numasaki M, Watanabe M, Suzuki T, Takahashi H, Nakamura A, McAllister F, Hishinuma T, Goto J, Lotze MT, Kolls JK, Sasaki H,** IL-17 enhances the net angiogenic activity and in vivo growth of human non-small cell lung cancer in SCID mice through promoting CXCR-2-dependent angiogenesis. *J Immunol* 2005; 175:6177-6189.
84. **OMS :** Aide-mémoire Février 2015; N°297.
85. **Page DB, Postow MA, Callahan MK, Allison JP, and Wolchok JD.** Immune modulation in cancer with antibodies. *Annu Rev Med* 2014; 65:185-202.

86. **Pagès F, Berger A, Camus M, et al.** Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:2654-66.
87. **Pardoll D M.** The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12(4):252-64.
88. **Park TS, Rosenberg SA, Morgan RA,** Treating cancer with genetically engineered T cells. *Trends in Biotechnology* 2011; 29:550-557.
89. **Pines J.** Cyclins and cyclin-dependant kinases: abiochemical view. *Biochem J* 1995; 308:697-711.
90. **Plate JM, Plate AE, Shott S, Bograd S, Harris JE.** Effect of gemcitabine on immune cells in subjects with adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54(9):915-25.
91. **Reinis M.** BiovaxID, a personalized therapeutic vaccine against B-cell lymphomas. *Curr Opin Mol Ther* 2008; 10:526-34.
92. **Renoux G.** The general immunopharmacology of levamisole. *Drugs* 1980; 20(2):89-99.
93. **Rettig TA, Harbin JN, Harrington A, Dohmen L, Fleming SD.** Evasion and interactions of the humoral innate immune response in pathogen invasion, autoimmune disease, and cancer. *Clin Immunol* 2015; 160(2):244-54.).
94. **Revue Francophone des laboratoires** 2012, Numéro 444.
95. **Rexer H.** Study on therapy of metastasized or locally advanced urothelial cancer: A phase III randomized clinical trial of pembrolizumab (MK-3475) versus paclitaxel, docetaxel or vinflunine in subjects with recurrent or progressive metastatic urothelial cancer. *Urologe A* 2015; 54(9):1287-90.

96. **Ribas A, Camacho LH, Lopez-Berestein G, et al.** Antitumor activity in melanoma and anti-self responses in a phase I trial with the anticytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody CP-675,206. *J Clin Oncol* 2005 ; 23:8968-77.
97. **Roden AC, Moser MT, Tri S.D. Mercader M., Kuntz SM, Dong H., Hurwitz AA, McKean DJ, Celis E, Leibovich BC, Allison JP, Kwon ED,** Augmentation of T cell levels and responses induced by androgen deprivation. *J Immunol* 2004; 173(10):6098-108.
98. **Rosenberg SA, Aebersold P, Cornetta K, Kasid A, Morgan RA, Moen R, Karson EM, Lotze MT, Yang JC, Topalian SL,** Gene transfer into humans: immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction. *N Engl J Med* 1990; 323:570-578.
99. **Rosenberg SA, and Dudley ME,** Adoptive cell therapy for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Current Opinion in Immunology* 2009; 21:233-240.
100. **Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, Morgan RA, Dudley ME.** Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2008; 8:299-308.
101. **Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP.** Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004; 9:909-15.
102. **Rosenberg SA.** Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer - what clinicians need to know. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8(10):577-85.
103. **Sarid R, GaoShou-Jiang.** Viruses and human cancer: From detection to causality. *Cancer Lett* 2011; 305(2):218-27.
104. **Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ.** Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011; 331:1565-70.

105. Schwartzenruber DJ, Lawson DH, Richards JM, Conry RM, Miller DM, Treisman J, Gailani F, Riley L, Conlon K, Pockaj B, Kendra KL, White RL, Gonzalez R, Kuzel TM, Curti B, Leming PD, Whitman ED, Balkissoon J, Reintgen DS, Kaufman H, Marincola FM, Merino MJ, Rosenberg SA, Choyke P, Vena D, Hwu P. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364(22):2119-27.
106. Ségalà G. Site web: <http://futura-science.com>. Last update 2012.
107. Sengupta N, MacFie TS, MacDonald TT, Pennington D, Silver AR. Cancer immunoediting and “spontaneous” tumor regression. *Pathology Research and Practice* 2010; 206:1-8.
108. Senter PD. Activation of prodrugs by antibody-enzyme conjugates: a new approach to cancer therapy. *FASEB J* 1990; 4:188-93.
109. Sharma P, Wagner K, Wolchok JD, Allison JP. Novel cancer immunotherapy agents with survival benefit: recent successes and next steps. *Nat review Cancer* 2011; 11(11):805-12.
110. Shimato S, Maier LM, Maier R, Bruce JN, Anderson RC, Anderson DE. Profound tumor-specific Th2 bias in patients with malignant glioma. *BMC Cancer* 2012; 12: 561.
111. Smith KA. Interleukin-2: Inception, impact, and implications. *Science* 1988; 240:1169-1176.
112. Sobecks RM, Wang T, Askar M, Gallagher MM, Haagenson M, Spellman S, Fernandez-Vina M, Malmberg KJ, Müller C, Battiwalla M, Gajewski J, Verneris MR, Ringdén O, Marino S, Davies S, Dehn J, Bornhäuser M, Inamoto Y, Woolfrey A, Shaw P, Pollack M, Weisdorf D, Milller J, Hurley C, Lee SJ, Hsu K. Impact of KIR and HLA Genotypes on Outcomes after Reduced-Intensity Conditioning Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21(9):1589-96.

113. **Subramaniam DS, Liu SV, Giaccone G.** Novel approaches in cancer immunotherapy. *Discov Med* 2016; 21(116):267-74.
114. **Suzan Ruijtenberg A, van den Heuvel S.** Coordinating cell proliferation and differentiation: Antagonism between cell cycle regulators and cell type-specific gene expression. *Cell Cycle*.2016; 15(2):196-212.
115. **Sznol M, Chen L.** Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PDL1) in the treatment of advanced human cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19:1021-34. Sznol M, Chen L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PDL1) in the treatment of advanced human cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19:1021-34.
116. **Taylor RP, Lindorfer MA.** Cytotoxic mechanisms of immunotherapy: Harnessing complement in the action of anti-tumor monoclonal antibodies. *Semin Immunol* 2016; 23(16)10-5.
117. **Teicher BA, Chari RVJ.** Antibody Conjugate Therapeutics: Challenges and Potential. *Clin Cancer Res* 2011; 17:6389-6397.
118. **Terme M, Ullrich E, Aymeric L, et al.** Cancer-induced immunosuppression: IL-18-elicited immunoablate NK cells. *Cancer Res* 2012; 72(11):2757-67.
119. **Testori A, Richards J, Whitman E, Mann GB, Lutzky J, Camacho L, Parmiani G, Tostì G, Kirkwood JM, Hoos A, Yuh L, Gupta R, Srivastava PK, C-100-21 Study Group.** Phase III comparison of vitespen, an autologous tumor-derived heat shock protein gp96 peptide complex vaccine, with physician's choice of treatment for stage IV melanoma: the C-100-21 study group. *J Clin Oncol*. 2008; 26(6):955-62.
120. **Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al.** Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:2443-54.

121. **Tosolini M, Kirilovsky A, Mlecnik B, Fredriksen T, Mauger S, Bindea G, Berger A, Bruneval P, Fridman WH, Pages F, Galon J**, Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, th2, treg, th17) in patients with colorectal cancer. *Cancer research 2011; 71:1263-1271.*
122. **Van der Bruggen P, Traversari C, Chomze P, Lurquin C, De Plaen E, Van den Eynde B, et al.** A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science 1991; 254:1643-1647.*
123. **Van Meir EG, Hadjipanayis CG, Norden AD, Shu Hui-Kuo, Wen PY, Olson JJ.** Exciting New Advances in Neuro-Oncology: The Avenue to a Cure for Malignant Glioma. *CA Cancer J Clin. 2010; 60(3): 166-193.*
124. **van Ostaijen-ten Dam MM, Prins HJ, Boerman GH, Vervat C, Pende D, Putter H, Lankester A, van Tol MJ, Zwaginga JJ, Schilham MW.** Preparation of Cytokine-activated NK Cells for Use in Adoptive Cell Therapy in Cancer Patients: Protocol Optimization and Therapeutic Potential. *J Immuno ther 2016; 39(2):90-100.*
125. **vanHoudt IS, Sluijter BJR, Moesbergen LM, et al.** Favorable outcome in clinically stage II melanoma patients is associated with the presence of activated tumor infiltrating T-lymphocytes and preserved MHC class I antigen expression. *Int J Cancer 2008; 123:609-15.*
126. **Vanneman M, Dranoff G.** Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. *Nat Rev Cancer. 2012; 12(4):237-51.*
127. **Waldmann TA.** Immunotherapy: past, present and future. *Nat Med. 2003; 9(3):269-77.*
128. **Waller EK.** The Role of Sargramostim (rhGM-CSF) as Immunotherapy. *The Oncologist 2007; 12:22-26.*

129. **Wang L, Yi T, Kortylewski M, Pardoll DM, Zeng D, Yu H.** IL-17 can promote tumor growth through an IL-6-Stat3 signaling pathway. *The Journal of experimental medicine* 2009; 206:1457-1464.
130. **Weiner GJ.** Building better monoclonal antibody-based therapeutics. *Nature Reviews Cancer* 2015; 15:361-370.
131. **Weiner LM, Surana R, Wang S.** Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. *Nature Reviews Immunology* 2010; 10(5):317-27.
132. **Wheeler CJ, Black KL.** DCVax-Brain and DC vaccines in the treatment of GBM. *Expert OpinInvestig Drugs* 2009; 18(4):509-19.
133. **Winter MC, Hancock BW.** Ten years of rituximab in NHL. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8:223-235.
134. **Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Maio M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G, Humphrey R, Hodi FS.** Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immunerelated response criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15(23):7412-20.
135. **Wolfel T, Hauer M, Schneider J, Serrano M, Wolfel C, Klehmann-Hieb E, et al.** A p16ink4a-insensitive CDK4 mutant targeted by cytologic T lymphocytes in a human melanoma. *Science* 1995; 269: 1281-1284.
136. **Wood C, Srivastava P, Bukowski R, Lacombe L, Gorelov AI, Gorelov S, Mulders P, Zielinski H, Hoos A, Teofilovici F, Isakov L, Flanigan R, Figlin R, Gupta R, Escudier B, C-100-12 RCC Study Group.** An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, openlabel, randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372:145-54.

137. **Wu D, Wu P, Huang Q, Liu Y, Ye J, Huang J**, Interleukin-17: a promoter in colorectal cancer progression. *Clinical & developmental immunology*; 2013; 4:3630-7.
138. **Ye ZJ, Zhou Q, Gu, YY, Qin SM, Ma WL, Xin JB, Tao XN, Shi HZ**. Generation and differentiation of IL-17-producing CD4+ T cells in malignant pleural effusion. *J Immunol* 2010; 185:6348-6354.
139. **Yoon NK, Maresh EL, Shen D, Elshimali Y, Apple S, Horvath S, Mah V, Bose S, Chi D, Chang HR, Goodlick L**. Higher levels of GATA3 predict better survival in women with breast cancer. *Hum Pathol* 2010; 41:1794-1801.
140. **Younes A, Kadin ME**. Emerging applications of the tumor necrosis factor family of ligands and receptors in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21:3526-34.
141. **Zappasodi R, de Braud F, Di Nicola M**. Lymphoma Immunotherapy: Current Status. *Front Immunol* 2015; 6:448. doi: 10.3389.
142. **Zhang JP, Yan J, Xu J, Pang XH, Chen MS, Li L, Wu C, Li SP, Zheng, L** Increased intratumoral IL-17-producing cells correlate with poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *J Hepatol* 2009; 50:980-989.
143. **Zhu Q, Liu M, Dai L, Ye H, Han S, Zhang JY**. Using immunoproteomics to identify tumor-associated antigens (TAAs) as biomarkers in cancer immunodiagnosis. *Autoimmun Rev* 2013; 12(12):1123-1128.
144. **Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, André F, Tesniere A, and Kroemer G**. The anticancer immune response: indispensable for therapeutic success? *J Clin Invest* 2008; 118(6):1991-2001.
145. **Zorn J, Herber M, Schwamberger S, Panzer W, Adler H, Kolb HJ**. Tolerance in DLA-haploidentical canine littermates following

CD6-depleted marrow transplantation and donor lymphocyte transfusion. *Exp Hematol* 2009; 37(8):998-1006.

# SERMENT DE GALIEN

## **SERMENT DE GALIEN**

Je jure, en présence des Maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ✓ d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle en leur enseignement ;
- ✓ 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 l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- ✓ de ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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 d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## **PERMIS D'IMPRIMER**

---

**VU**

**LE PRESIDENT DU JURY**

**VU**

**LE DOYEN**

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

**LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR**

# Immunothérapie contre les cancers

---

## RESUME :

Le cancer désigne un ensemble de tumeurs malignes constituées de tissus néoformés caractérisés par une prolifération cellulaire incontrôlée. Ils peuvent apparaître dans différentes parties de l'organisme comme les tissus, organes ou cellules associées à ces tissus.

Pour traiter les cancers, les oncologues ont disposé jusqu'alors de trois moyens ; la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie qui présentent de nombreux contraintes.

De ce fait, l'Immunothérapie anti-tumorale apparaît comme une nouvelle thérapie.

L'Immunothérapie anticancéreuse est un traitement favorisant les réponses immunitaires actives contre les antigènes tumoraux ou à admirer des anticorps anti-tumoraux ou des cellules afin d'établir une immunité passive.

Les nouvelles approches thérapeutiques en immunothérapie utilisent l'action des :

- ❖ Anticorps monoclonaux
- ❖ Immunostimulants
- ❖ Immunomodulateurs
- ❖ Vaccins thérapeutiques et préventives

Le développement de stratégies combinatoires permet d'avoir des traitements plus ciblés et mieux tolérés. D'où la nécessité d'introduire l'immunothérapie dans la prise en charge du traitement contre les cancers à côtés des traitements classiques.

Cependant, des obstacles liés à l'existence de facteurs immunosuppresseurs et les coûts élevés des traitements ralentissent le développement de l'immunothérapie contre les cancers.

---

Mots clés ; tumeurs, cancer, immunité anti-tumorale, immunothérapie