

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

Faculté des Sciences de la Nature et de la
Vie
Département : Biologie Moléculaire et
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم: البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme : Master Académique en Biologie

Option : Biochimie

Thème

L'efficacité de l'immunothérapie antitumorale

Membres de Jury

Président : Dr DERAÏ E.
Examineur: Dr BOUIDANE H.
Encadreur : Dr BOUHAFS L.

Présenté par :

GAOUIR Fahima

Année Universitaire 2019-2020

Numéro d'ordre (bibliothèque) :

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Liste de figures**Liste de tableaux****Liste d'abréviations**

Introduction.....	1
--------------------------	----------

Synthèse bibliographique**Chapitre I : Cancer**

I.1.Généralité sur le cancer.....	2
I.2.Caractère multi-étapes des cancers.....	3
I.3.Le microenvironnement tumoral.....	4
I.3.1.Les populations cellulaires constitutionnelles du microenvironnement tumoral.....	4
I.3.1.1.Les cellules immunitaires.....	4
I.3.1.2.Cellules de type fibroblastique appelées CAF ou TAF.....	4
I.3.2.La matrice extracellulaire (MEC).....	5
I.3.3.Les métalloprotéases matricielles(MMP).....	5
I.4. Les antigènes tumoraux.....	5
I.4.1.Les antigènes du groupe « cancer testis ».....	6
I.4.2. les antigènes de différenciation.....	6
I.4.3. les antigènes exprimés uniquement dans les cellules tumorales.....	6
I.4.4. des antigènes exprimés par des cellules normales et surexprimés par la tumeur.....	6
I.4.5. des antigènes dérivés d'agents pathogènes.....	6
I.5. Traitement du cancer.....	6

Chapitre II : Immunité anti-tumorale

II.1.Généralité sur le système immunitaire	8
II.2. Les effecteurs de la réponse immunitaire anti tumorale.....	8
II.2.1. Acteur de l'immunité Non spécifique.....	8
II.2.2. Acteur de l'immunité spécifique.....	10
II.3. Le concept de l'immunosurveillance anti tumorale.....	12
II.4 .Le concept d'immunoédition du cancer.....	13
II.4.1. La phase d'élimination.....	13
II.4.2.La phase d'équilibre.....	18
II.4.3.Echappement tumoral.....	19

Chapitre III : L'immunothérapie Anticancéreuse

III.1.Généralité	24
------------------------	----

III.2. Classification des stratégies immuno-thérapeutiques.....	24
III. 3.les Points de contrôles de l'immunité.....	25
III.3.1. La biologie CTA-4.....	26
III.3.2. La biologie PD-1/PD-L1.....	26
III.4. Les immunothérapies passives	27
III.4.1. Les immunothérapie par les anticorps monoclonaux.....	27
III.4.2. La thérapie cellulaire adoptive.....	30
III.5. les immunothérapies actives	32
III.5.1. Vaccination anti tumorale.....	32
III.5.2. Vaccinations moléculaires et génétiques.....	33
III.5.3. Vaccination a base des cellules dendritiques.....	34
Méthodologie de L'étude	
IV.1.Objectif	36
IV.2. Schéma d'étude	36
IV. 2.1. Recherche bibliographique.....	36
IV. 2.2.Sélection des articles.....	37
IV.2.3. Analyse des articles sélectionnés.....	37
IV.3. Résultats	39
IV.4.Discussion.....	45
Conclusion.....	48
Références bibliographiques.....	49

Liste des Abréviations

GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor
TNFα	le tumor necrosis factor α
CMH	complexe majeur d'histocompatibilité
TCR	T cell receptor
NK	natural killer
NKT	T Natural Killer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
TGFβ	transforming growth factor beta
CTLA4	Cytotoxic T Lymphocyte- Associated antigen 4
PD1	Programmed cell Death protein 1
EpCAM,	epithelial cell adhesion molecule
AcM	anticorps monoclonaux
FC	fragment constant
AAT	les antigènes associés aux tumeurs
TNBC	triple-negative breast cancer ou cancer du sein triplénégatif
TAF	tumor associated fibroblasts

N°	Titre	Page
01	Théorie de l'immunosurveillance et de l'échappement	13
02	Le cycle de l'immunité anticancéreuse	14
03	L'initiation de la réponse immunitaire anti tumorale	15
04	Reconnaissance spécifique et activation du lymphocyte T par une cellule présentatrice d'antigène	16
05	Migration des lymphocytes jusqu'au site tumoral, via un gradient de chimiokines, où ils vont reconnaître et détruire de manière spécifique	17
06	Mécanismes effecteurs des lymphocytes	18
07	Mécanismes d'échappement tumoral à la lyse spécifique	20
08	Mécanismes moléculaires responsables de la déficience d'expression de molécules du CMHI	21
09	Classification des différentes stratégies immunes thérapeutiques : Les immunothérapies actives en bleu et les immunothérapies passives en jaune	25
10	Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux a usage thérapeutique	29
11	Différentes approches de transfert adoptif de cellules T (ACT) pour exploiter le système immunitaire pour traiter le cancer	31
12	Différentes stratégies de vaccination anti tumorale	33
13	Volume tumoral mesuré au pied à coulisse (moyenne \pm SEM, n = 3-5 / groupe). La signification a été déterminée par ANOVA bidirectionnelle.	40
14	Volume de la tumeur mesuré par pied à coulisse. La signification a été déterminée par ANOVA bidirectionnelle.	40
15	La croissance tumorale chez les trois groupes et le groupe contrôle (Vec), la croissance tumorale a été mesurée tous les 2 jours pendant 29 jours après la provocation tumorale.	41
16	Les anticorps anti-cath-D F1 et E2 s'accablent dans les xéno greffes tumorales MDA-MB-231, réduisent la croissance tumorale in vivo et améliorent la survie	43
17	Les vaccins DC à imitation miR-5119 améliorent l'anti-tumeur thérapie du Cancer du sein.	44

N°	Titre	Page
01	Anticorps monoclonaux thérapeutiques approuvés par la FDA	30
02	Les avantages de vaccin à ADN	33
03	caractéristiques des articles sélectionnés	38

Introduction

Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde. La découverte et la caractérisation des mécanismes moléculaires de l'oncogenèse ont permis l'élaboration de thérapies anti-tumorales telles que la chimiothérapie ou la radiothérapie (Lake *et al.*, 2005).

L'élaboration de nouvelles stratégies et leur association pertinente avec les thérapies classiques représentent donc une voie d'avenir. C'est dans cette optique que de très nombreuses approches d'immunothérapie antitumorale ont été développées ces dernières années pour lutter contre le cancer. Le but de cette stratégie est de stimuler ou amplifier l'immunité existante chez le patient atteint du cancer afin d'aider au rejet de la tumeur. Son intérêt est souligné par le lancement récent de plus d'un grand nombre d'essais cliniques, ainsi que par la commercialisation de plusieurs produits (Géraldine *et al.*, 2014).

Ces immunothérapies ont donné lieu à de nombreux essais cliniques, à plusieurs autorisations de mise sur le marché, et représentent une véritable révolution dans la prise en charge des patients atteints de cancer. Des études cliniques sont lancées à un rythme rapide pour tester l'innocuité et l'efficacité de divers stratégies immunothérapeutiques chez des patients cancéreux, soit en tant qu'interventions autonomes, soit en combinaison avec d'autres agents antinéoplasiques (Vacchelli *et al.*, 2013).

En 2013, l'extraordinaire succès clinique de l'immunothérapie a été reconnu par les rédacteurs de Science Magazine avec la désignation de «Percée de l'année». Et en 2018, l'immunologiste américain James P. Allison et l'immunologiste japonais Tasuku Honjo ont reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine pour leur découverte de la thérapie anticancéreuse par inhibition de la régulation immunitaire négative (Couzin., 2013).

L'objectif de notre étude vise à faire une analyse de quelques travaux de la littérature consacrés à l'étude de l'efficacité de quelques stratégies d'immunothérapie dans le traitement du cancer de sein.

Le présent travail est divisé en quatre chapitres, le premier concerne des concepts de base sur le cancer.

Le deuxième chapitre décrit l'immunité antitumorale les mécanismes mis en place par les cellules tumorales pour échapper à l'immunosurveillance. Le troisième chapitre comporte une description de quatre stratégies d'immunothérapie.

Le quatrième est dernier chapitre c'est L'analyse des données scientifiques ainsi que le but recherché seront présentés dans la partie méthodologie de l'étude.

Synthèse bibliographique

Chapitre I : Généralité

Sur Le cancer

I.1. Généralité sur le cancer

Au cours des dernières décennies, le cancer est devenu l'une des maladies les plus courantes au monde avec une prévalence effrayante. D'autre part, les recherches visant à démontrer les mécanismes de développement du cancer et les différents pôles de leur traitement sont les sujets les plus discutés dans le domaine de la recherche médicale (Foulds., 1969).

Le cancer est une maladie qui se caractérise par une multiplication anarchique des cellules au sein d'un tissu normal de l'organisme, et qui échappent aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de leur multiplication. En outre et selon les données biologiques, le cancer est considéré comme une maladie génétique touchant le génome cellulaire et que de nombreux gènes sont impliqués dans cette pathologie. Ainsi, le cancer est décrit comme étant monoclonale, ce qui signifie que chaque tumeur provient d'une seule cellule. Mais, le développement d'une tumeur maligne à partir d'une cellule normale est un processus long (Foulds., 1969).

Les études fondamentales, suggèrent que les cellules cancéreuses, quelle que soit leur origine, partagent des propriétés communes qui les différencient des cellules normales. En états physiologique, la cellule normale reçoit des signes extracellulaires influencent leur comportement en l'orientant vers la prolifération, l'état de quiescence, la différenciation ou encore la mort cellulaire (Lagarrigue *et al.*, 2011). Au contraire, la cellule cancéreuse devienne insensible à ces signaux extérieurs. Elle va adopter un caractère propre et indépendant de ces signaux (Hanahan et Weinberg, 2000). Elle va également acquérir des nouvelles propriétés leur permettant de proliférer et d'envahir les tissus à distance (Hanahan et Weinberg., 2011).

Donc, des anomalies intrinsèques et spécifiquement génétiques de la cellule sont à l'origine du cancer. L'hypothèse du phénotype mutateur propose que les phénotypes des cellules cancéreuses résultent de mutations dans les gènes qui maintiennent la stabilité génétique dans les cellules normales. Ces mutations peuvent provoquer des mutations dans d'autres gènes initiant une cascade de mutations dans tout le génome (Loeb *et al.*, 2003). Les études montrent que les agents qui causent ces anomalies peuvent être d'origine génétique ou épigénétique et sont transmissibles aux cellules filles lors des divisions cellulaires (Capp, 2014; Deltour *et al.*, 2015). On peut également distinguer deux catégories de ces agents: des agents génotoxiques agissent directement sur les gènes en initiant la première étape du processus de cancérisation par mutations géniques qu'on les appelle « agents initiateurs », et d'autre agents non génotoxiques, ils n'agissent pas directement sur les gènes mais participent à la deuxième étape de la cancérisation (promotion), et on les appelle « agents promoteurs » (Bard *et al.*, 2005).

I.2. Caractère multi-étapes des cancers

Le concept multi-étapes des cancers est apparu pour la première fois en 1947 par le scientifique Berenblum (Berenblum et Shubik., 1947). En 2014, Brücher et Jamall, présentent une

nouvelle hypothèse sur le processus cancérogène postule que le cancer prend naissance suite à une séquence d'événements qui comprennent un stimulus pathogène (des agents initiateurs, et des agents promoteurs) qui favorise l'apparition d'une inflammation chronique, à partir de laquelle se développe une fibrose, qui permet le développement d'une niche précancéreuse, ce qui déclenche le déploiement d'une stratégie d'évacuation du stress chronique, et lorsque cela ne se résout pas, une transition d'une cellule normale vers une cellule cancéreuse se produit (Brücher et Jamall., 2014).

Selon Brücher et Jamall, il y a une relation étroite entre l'inflammation et le cancer. Ils ont suggérées que l'inflammation peut être une des phénomènes qui favorisent la transformation cancéreuse, en basent sur des travaux et des observations précédents. En 2010, Mantovani montre que des conditions inflammatoires dans certains organes augmentent le risque de cancer. Une inflammation couvrante dans le microenvironnement tumoral favorise la prolifération et la survie des cellules malignes, l'angiogenèse, les métastases, la subversion de l'immunité adaptative, la réponse aux hormones et aux agents chimiothérapeutiques (Mantovani., 2010). Encore, des études ont démontré que la cicatrisation des plaies conduit à un microenvironnement similaire au stroma des tumeurs (Dvorak, 1986 ; Chafferet Weinberg., 2011).

La persistance de l'inflammation chronique favorise également le processus de la fibrogenèse. Ce processus, est une partie intégrante de la cicatrisation des plaies lorsque l'organisme tente de résoudre l'inflammation chronique (Mutsaers *et al.*, 1997). Brücher et Jamall, lancent que la fibrose est une étape essentielle dans la séquence des événements précédant la transformation de cellules normales en cellules cancéreuses. Il crée un milieu favorable aux cette transformations. D'ailleurs, une fibrose avec inflammation chronique est rapportée avec un certain nombre de lésions précancéreuses, comme la maladie de Crohn qui est l'un des cause principales du cancer du côlon (Bailey *et al.*, 2012).

Dans ces conditions, où la fibrose module la MEC et le stress chronique maintenues par l'inflammation chronique, une niche précancéreuse (PCN) se forme. De même, la persistance de l'inflammation conduit à la dérégulation de complexes cellule-cellule, la diminution de la stabilité des jonctions, la perte de la polarité apicale-basale et la réorganisation de l'architecture cytosquelettique. Ces toutes les conditions nécessaires à la transition cellulaire (Bailey *et al.*, 2012).

I. 3. Le microenvironnement tumoral

Le microenvironnement tumoral ou stroma est constitué de populations diverses de cellules normales d'origine mésenchymateuse, incluant des fibroblastes, des cellules endothéliales, des cellules inflammatoires, des cellules souches mésenchymateuses et des préadipocytes/adipocytes qui sont inclus dans une matrice extracellulaire (MEC) (De Wever et Mareel., 2003; Lu *et al.*, 2012; Provot., 2014). Et de nombreuses molécules abondantes produites et libérées par les cellules tumorales, les cellules stromales et les cellules immunitaires (Labani-Motlagh *et al.*, 2020). En

effet, le stroma tumoral diffère du tissu conjonctif normal, les compartiments épithélial et conjonctif ne sont plus délimités par une membrane basale intacte (Buache et Rio., 2014).

De plus, les microenvironnements tumoraux ne sont pas toutes similaires. La nature du microenvironnement tumoral est dépendante de la composition d'origine de l'organe dans lequel se développe la tumeur et d'évènements dépendants de la tumeur elle-même (Provot, 2014 ; Le Guellec *et al.*, 2014). D'ailleurs, le microenvironnement tumoral a un rôle déterminant dans la différenciation tumorale, l'épigénétique, la dissémination et l'évasion immunitaire (Labani-Motlagh *et al.*, 2020).

I.3.1. Les populations cellulaires constitutionnelles du microenvironnement tumoral

Dans le microenvironnement tumoral on trouve avec les cellules cancéreuses d'autres cellules :

I.3.1.1. Les cellules immunitaires

La tumeur a un aspect similaire à des plaies qui ne guérissent pas (Hirshberg, 1993), dans laquelle le système immunitaire réagit d'une façon permanente en ciblant les cellules tumorales. Plusieurs populations des cellules immunitaires sont intervenues, parmi lesquelles les cellules dendritiques qui jouent un rôle importants et orchestrent les réactions immunitaires dans la tumeur. D'autres cellules immunitaires innées jouent également un rôle important. Les macrophages par exemple régissent en libérant des enzymes lytiques, de la TNF- α , et d'autres molécules immunitaires, ainsi que la médiation de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) (Martin et Edwards., 1993;Gül *et al.*, 2014). Les basophiles, les éosinophiles et les neutrophiles participent également dans les réponses anti-tumorales (Lotfi *et al.*, 2007 ; Legrand *et al.*, 2010 ; Labani-Motlagh *et al.*, 2020). Enfin, on trouve aussi des lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL) en réponse aux signaux moléculaires (Le Guellec *et al.*, 2014). Les sous-populations comprennent différents types de cellules T, y compris les Treg, les cellules NK et les cellules NKT (Labani-Motlagh *et al.*, 2020).

I.3.1.2. Cellules de type fibroblastique appelées CAF ou TAF (tumor associated fibroblasts)

Dans le stroma tumoral, on trouve une population hétérogène de CAF, elles peuvent provenir de la multiplication de fibroblastes résidents (Buache et Rio., 2014). En effet, de nombreux facteurs sont exprimés différenciellement dans les CAF par rapport aux fibroblastes des tissus normaux, et jouent un rôle dans la progression tumorale (Polanska *et Orimo*, 2013 ; Buache et Rio, 2014).

D'un point de vue fonctionnel, les CAF influencent le devenir des cellules cancéreuses (Mueller et Fusenig, 2004 ; Lu *et al.*, 2012). Ils peuvent émettre des signaux agissant de façon autocrine ou paracrine, voire endocrine. Ils synthétisent notamment de nombreuses cytokines/chimiokines, des facteurs de croissance, des protéines du cytosquelette, des protéines de la MEC et des enzymes (Buache et Rio., 2014).

I.3.2. La matrice extracellulaire (MEC)

La MEC est la composante non cellulaire du stroma. C'est un réseau structuré et complexe de macromolécules sécrétées et d'enzymes protéolytiques. Elle a une fonction de maintien de la structure tissulaire via des contraintes physiques, qui facilitent les communications entre cellules et servent de support pour l'attachement des cellules et leur migration (Buache et Rio., 2014). Elle régule la disponibilité de facteurs de croissance qui, en interagissant avec des récepteurs de la surface cellulaire, vont influencer l'activité des cellules (Seligman *et al.*, 1975). C'est donc dire qu'elle entoure les cellules qui la synthétisent et module leur phénotype (Moreau., 2011).

Dans les tumeurs le tissu à proximité est « rigide » cela est dû au dépôt de grandes quantités de collagène par les CAF. La MEC est ce qui influe son architecture et les contraintes mécaniques (Marastoni *et al.*, 2008 ; Goetz *et al.*, 2011). De plus, les CAF affectent le microenvironnement tumoral par la synthèse et la sécrétion de protéases, certaines spécialisées dans la dégradation de la MEC, dont notamment les MMP (Buache et Rio., 2014).

I.3.3. Les métalloprotéases matricielles (MMP)

Les métalloprotéases matricielles (MMP) constituent une famille de protéases impliquées dans la dégradation protéolytique de nombreuses protéines de la MEC mais aussi de protéines non matricielles. Ces protéases jouent un rôle important et complexe dans plusieurs étapes de la progression cancéreuse telles que la croissance tumorale, la prolifération des cellules cancéreuses et leur caractère invasif, la dissémination métastatique et l'angiogenèse (Chantrain et DeClerck., 2002).

I.4. Les antigènes tumoraux

Les antigènes sont des peptides reconnus comme étranger par l'organisme. Des lymphocytes T spécifiques de ces antigènes peuvent alors être mis en évidence. Ils sont considérés immunogènes lorsque cette reconnaissance se traduit par une réponse immunitaire efficace.

La reconnaissance par le système immunitaire des tumeurs humaines a été démontrée par le groupe de T. Boon de l'Institut Ludwig à Bruxelles, en 1992. Les travaux expérimentaux à l'origine de cette découverte ont consisté à cultiver des cellules issues d'une biopsie de tumeur primaire, en présence des lymphocytes périphériques du même sujet (Boon *et al.*, 1995). Au cours de cette culture mixte, les lymphocytes reconnaissant des antigènes tumoraux prolifèrent et se différencient en lymphocytes T cytotoxiques (CTL), qui peuvent être clonés. Les clones obtenus sont utilisés pour sélectionner des sous-populations de cellules tumorales dont les génomes peuvent alors être comparés. C'est ainsi que les gènes codant pour ces antigènes dits « de tumeur » ont été identifiés. Ces expériences pionnières, réalisées à partir de cellules de mélanome humain, ont permis d'identifier les gènes *MAGE* (melanoma antigen) (Catros-Quemener *et al.*, 2003). À la suite,

d'autres études ont été réalisées dans ce concept et des antigènes associés aux tumeurs ont été isolés. Ils sont aujourd'hui classés en cinq grands groupes (Quintin-C *et al.*, 2009):

I.4.1. Les antigènes du groupe « cancer testis » : (Mage, NYESO1...) sont des antigènes exprimés spécifiquement par le tissu tumoral en dehors d'une expression ectopique par les cellules germinales. Les risques de reconnaissance de ces cellules germinales par les lymphocytes T dirigés contre ce type d'antigène sont très faibles car elles n'expriment pas les molécules HLA;

I.4.2. les antigènes de différenciation : sont des antigènes exprimés dans un tissu donné aussi bien par des cellules normales que des cellules tumorales correspondantes. L'induction de réponses anti-tumorales dirigées contre ces antigènes expose donc au risque d'auto-immunité ;

I.4.3. les antigènes exprimés uniquement dans les cellules tumorales : peuvent correspondre à des antigènes mutés (P53...), des idiotypes d'immunoglobulines exprimés spécifiquement par le clone B tumoral ou des néoantigènes générés à la suite d'une translocation chromosomique (Bcr-abl);

I.4.4. des antigènes exprimés par des cellules normales et surexprimés par la tumeur (ex : Her2/neu, Muc 1...);

I.4.5. des antigènes dérivés d'agents pathogènes : pour les cancers associés à des agents pathogènes, notamment des virus (ex : papillomavirus et cancers du col de l'utérus...), mais également des bactéries (*helicobacter pylori* et cancer de l'estomac) ou des parasites (schistosome et cancer de la vessie) chez l'homme (Quintin-C *et al.*, 2009).

I.5. Traitement du cancer

Les cancers ne sont pas tous similaires, et donc le traitement de chaque patient est adapté selon leur situation. Tout d'abord, chaque patient atteint d'un cancer est un cas particulier et demande une prise en charge appropriée. Le choix d'un traitement ou d'une combinaison de traitements dépend de plusieurs facteurs comme le type de cancer et leur degré d'extension, l'âge du patient et leur état général...etc. Et selon le cas, le but du traitement est différent, soit d'obtenir la guérison si possible ou bien d'arrêter l'évolution du cancer le plus longtemps possible et d'offrir au malade une vie proche de la normale que possible en atténuant les symptômes de la maladie.

En terme de traitement des cancers, on distingue plusieurs disciplines : La chirurgie pour l'ablation de la tumeur et ses extensions s'elles existent (Chérié-challine *et al.*, 2002); La radiothérapie qui consiste au traitement par diverses sources et modalités de rayonnement (Regaud., 1930); La chimiothérapie qui a comme objectif de détruire ou d'arrêter, le plus précisément possible, la multiplication de cellules malignes en utilisant des médicaments chimiques (Vuillet-A-Cileset *et al.*, 2014; Robert, 2006); L'hormonothérapie est surtout pour le cancer du sein et de la prostate (Théodore, 2004; Delozier., 2010), L'immunothérapie qui a prouvé sa efficacité et devenue un enjeu important, notamment grâce à sa capacité d'atteindre des cibles spécifiques

(Rosenberg *et al.*, 2004 ; Chouaib *et al.*, 2006) et finalement la thérapie ciblée qui est le plus récent entre eux (Dreyer *et al.*, 2009).

Au cours des dernières décennies, l'immunothérapie devient l'approche la plus discutée en termes de thérapie anticancéreuse. Les immunologues ont réussi à prouver que le système immunitaire (inné et adaptatif) pourrait intervenir pour prévenir l'apparition des tumeurs et limiter leur croissance, par de nombreuses preuves expérimentales et données cliniques, telles que la corrélation entre l'immunodépression congénitale ou acquise et l'incidence des cancers (Boshoff et Weiss, 2002 ; Chouaib *et al.*, 2006). Maintenant, l'immunothérapie représente l'espoir majeur pour les chercheurs et les patients aussi, l'évolution de ses approches spécifiques et non spécifiques peut donner la point finale de la tragédie des beaucoup de patients et ses familles.

Chapitre II : Immunité Antitumorale

II.1. Généralités sur le système immunitaire

Les cellules et les médiateurs du système immunitaire interagissent entre eux au coeur d'un réseau dynamique, afin d'assurer à l'organisme une protection continue contre les agressions.

La réponse immunitaire innée constitue la première ligne de défense et fait intervenir des barrières physiques (épithéliums digestifs, bronchique et urogénital), des composantes cellulaires (cellules tueuses : NK, neutrophiles et macrophages) ainsi qu'une composante humorale (le complément). Elle est suivie d'une réponse immunitaire adaptative qui se caractérise par une mémoire immunologique permettant une destruction plus efficace et plus rapide lors d'un second contact avec le même agent pathogène (El Hage F *et al.*, 2008).

II.2. Les effecteurs de la réponse immunitaire antitumorale

Le système immunitaire est une structure complexe qui préserve l'intégrité de l'organisme par la défense de l'organisme contre les pathogènes, il joue aussi un rôle dans l'homéostasie des cellules du soi et dans le contrôle du développement des tumeurs. Ce système immunitaire est divisé en deux groupes composés d'éléments de la réponse dite innée et adaptative (Quintin-C *et al.*, 2009).

Le système inné présent représente la première barrière de défense contre les agents pathogènes, et est immédiatement activé suite à la rencontre avec l'agent infectieux (Bouet *et al.*, 2004). Elle regroupe des facteurs solubles comme les protéines du complément, et de nombreux effecteurs cellulaires, incluant les granulocytes, les cellules dendritiques (DC) et mastocytaires, les macrophages et les cellules Natural Killer (Dranoff G., 2004).

L'immunité adaptative apparaît plus tardivement au cours de l'évolution. Elle comprend les cellules lymphocytaires de type B et T, parmi les lymphocytes T, on distingue les lymphocytes T-CD4 qui peuvent aider les lymphocytes B à produire les anticorps et les lymphocytes T-CD8 qui peuvent exercer une cytotoxicité vis-à-vis des cellules infectées par un virus ou des cellules tumorales (Quintin C *et al.*, 2009).

II.2.1. Acteur de l'immunité Non spécifique

II.2.1.1. Cellules Natural Killer

Les cellules NK sont des grands lymphocytes granuleux qui participent à l'immunosurveillance tumorale et au contrôle précoce des infections microbiennes (Vivier E *et al.*, 2011). Leur activation est régulée par une balance entre les signaux reçus de récepteurs inhibiteurs et activateurs.

Les récepteurs inhibiteurs (KIR) présents à la surface des cellules NK (Ly49s, KIRs, CD94/NKG2a) interagissent de manière spécifique avec les molécules du CMHI (Smyth M *et al.*, 2002), les récepteurs activateurs comprennent CD16, NKp46, DNAM1, NKG2D (Vivier *et al.*, 2011).

Les cellules NK sont capables de tuer les cellules tumorales tout en épargnant les cellules saines du soi par différents mécanismes : soit par contact indirect au moyen de leur récepteur pour le fragment Fc des immunoglobulines (CD16) entraînant une lyse par ADCC d'une cellule cible ayant fixé des anticorps, soit par contact direct entre la cellule NK et la cellule cible par interaction membranaire de type récepteur-ligand (Groh V *et al.*, 2001).

Les cellules NK secrète également des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interféron gamma (IFN- γ) qui réduit la néoangiogenèse et recrute les acteurs de la réponse immunitaire spécifique comme les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques (Banchereau J *et al.*, 2000).

Les cellules NK produisent aussi d'autres cytokines pro-inflammatoires, mais aussi immunorégulatrices, telles que l'interleukine (IL) immunosuppressive IL-10, des facteurs de croissance, GM-CSF et G-CSF, ainsi que des chimiokines, telles que CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, XCL1 et CXCL81 (Murphy *et al.*, 1992).

II.2.1.2. Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques ont deux origines hématopoïétiques : les cellules dendritiques lymphoïdes et myéloïdes. Les cellules dendritiques lymphoïde, se trouvent dans les zones T des organes lymphoïdes, le thymus et le sang ; les cellules dendritiques interstitielles et les cellules de Langerhans, d'origine myéloïde, se trouvent dans des sites en contact avec l'environnement extérieur (muqueuses et peau) (Banchereau J., 2000).

En périphérie, les cellules dendritiques, existent principalement à l'état immature, Elles expriment des taux relativement faibles de molécules du CMH et de molécules de costimulation CD40, CD80 et CD86. Elles ont une forte capacité d'endocytose et de phagocytose qui leur permet d'avoir de bonnes capacités à capter les antigènes.

La maturation des cellules dendritiques peut survenir grâce à différents signaux des signaux de danger comme les composants des parois bactériennes de type lipopolysaccharide (LPS) ou encore des signaux inflammatoires comme la présence de cytokines pro-inflammatoires comme TNF α ou interleukine-1 β (IL-1 β) (Amigorena S., 1999).

Dans le cas de la réponse antitumorale, elles internalisent les antigènes tumoraux provenant de lysats, de fragments ou de corps apoptotiques de cellules cancéreuses dans les tissus périphériques. Si cette étape est accompagnée de l'expression locale de « signaux de danger »

(signaux inflammatoires d'activation), les cellules dendritiques entrent alors dans un processus de maturation. Celui-ci induit une série de modifications morphologiques, phénotypiques (expression de récepteurs aux chimiokines, de molécules de costimulation) et fonctionnelles (Catros-Quemener., 2003).

Ces changements lui confèrent la possibilité de migrer vers les ganglions lymphatiques pour activer $CD4^+$ et $CD8^+$ Cellules T via la présentation de l'antigène sur les molécules du CMH de classe II et I, respectivement. (Hubert et Gobbin., 2020).

Enfin Les cellules dendritiques matures expriment alors le marqueur de maturation CD83 et les molécules du CMH, les molécules d'adhérence (comme CD50, CD54 et CD58) et de costimulation (comme CD40, CD80 et CD86), ainsi que le récepteur des chimiokines CCL19 et CCL21 (Sallusto., 1998). Les CD produisent également des cytokines telle que l'IL-6, l'IL-8, le TNF α et l'IL-12 qui vont stimuler la réponse immunitaire (Lanzavecchia., 2001).

II.2.1.3. Macrophages

Les macrophages sont des cellules immunitaires innées leurs origine et de la lignée monocytaire elles sont équipés pour détecter et répondre aux infections et aux lésions tissulaires, elles jouent un rôle important dans l'homéostasie et la réparation des tissus (Lavin *et al.*, 2015). Les macrophages associés aux tumeurs (TAM) sont abondants dans la plupart des cancers elles sont divisées en deux phénotypes, de type M1 pro-inflammatoire activés par les lipopolysaccharides (LPS) et les cytokines pro - inflammatoires, telles que l'IFN γ , présentent la capacité de tuer les cellules tumorales, d'inhiber l'angiogenèse, et promouvoir des réponses immunitaires adaptatives. À l'autre coté les Macrophages de type M2 anti-inflammatoire qui imitent les macrophages associés aux tumeurs (TAM) présents dans le microenvironnement tumoral, peuvent être induits par des cytokines anti inflammatoires, telles que l'IL-4 ou l'IL-13. Des études expérimentales démontre que les TAM ou les macrophages de type M2 favorisent l'initiation, la progression et la survie de la tumeur; ont inhibant les signaux immuno-stimulants (Mantovani *et al.*, 2002).

II.2.2. Acteur de l'immunité spécifique

II.2.2.1. Lymphocytes B

Les lymphocytes B font partie du système immunitaire adaptatif; ils produisent des anticorps, des cytokines anti-inflammatoires, telles que IL-10 et IL-35, et peuvent également présentent l'antigène aux lymphocytes T effecteurs pour les activer, et régulent la fonction des cellules dendritiques (Jacquot *et al.*, 2006).

De nombreuses études rapportent que cellules B présente dans le MEC et dans différents carcinomes (y compris le mélanome et le cancer du sein, de l'ovaire et de la prostate.....) (Pylayeva -Gupta *et al.*, 2016) .Mais le rôle des cellules B dans la progression du cancer est beaucoup moins compris que celui des cellules T. De plus des études montre preuves indiquent que les cellules B favorisent la croissance tumorale (Visser *et al.*, 2005) .Des expériences plus récentes démontrent que les cellules B favorisaient un microenvironnement inflammatoire chronique qui recrute des cellules immunitaires innées et des facteurs sur le site de la tumeur, établissant ainsi un environnement stromal qui soutient la carcinogénèse de novo (Tan T *et al.* , 2007).

II.2.2.2. Lymphocytes T

Les cellules T sont des composants du système immunitaire adaptatif (Speiser *et al.*, 2016) elles jouent à la fois le rôle de cellules effectrices du système immunitaire, ainsi que celui de régulateurs de la production d'anticorps. Les fonctions effectrices s'exercent selon deux grands mécanismes distincts : la production de cytokines et les fonctions cytotoxiques. Les fonctions effectrices ne sont activées qu'après reconnaissance spécifique de l'antigène par les cellules T. Les lymphocytes T sont les seules cellules pouvant détruire leur cible de façon totalement spécifique à l'antigène qui a induit leur sensibilisation. Cette reconnaissance spécifique de l'antigène a lieu grâce à une structure de reconnaissance le TCR (Bouet F, Catros V., 2004).

Les lymphocytes T sont divisés en plusieurs sous populations fonctionnelles :

II.2.2.2.1. Les lymphocytes T auxiliaires

Les cellules T CD4⁺ naïves activées par les Ag présentés en association avec les molécules du CMH II se trouvant uniquement sur les cellules présentatrices d'Ag différentes populations de lymphocytes T CD4 sont décrites, en compte Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 et Tregs. Les cellules Th1 sécrètent IL-2 et IFN- γ qui a un rôle antitumorale majeur en inhibant l'angiogénèse, en induisant la sénescence des cellules tumorales et en activant les fonctions cytotoxiques des cellules de l'immunité innée ou adaptative (Hoepner S *et al.*, 2013). Les cellules Th2 produisent des cytokines telles que l'IL-4 qui peuvent induire le recrutement d'éosinophiles dans le TME (Ellyard *et al.*, 2007). En plus peuvent favoriser la croissance tumorale en augmentant l'angiogénèse et en freinant l'immunité à médiation cellulaire Th1. Enfin Les cellules Th17 peuvent Favorise l'angiogénèse et la résistance a l'apoptose ainsi que la croissance tumorale via la sécrétion pro-inflammatoire d'IL-17A et entrave les réponses antitumorale en libérant de l'adénosine immunosuppressive. De plus, les cellules Th17

peuvent se convertir en cellules Treg en raison du microenvironnement pour soutenir l'immunosuppression dans la tumeur (Bailey *et al.*, 2014).

II.2.2.2 Les lymphocytes T cytotoxiques

Les lymphocytes T CD8 cytotoxiques CD8⁺ sécrètent de l'IFN- γ ainsi que des molécules cytotoxiques comme les enzymes de type perforines/granzymes (Veiga-Fernandes H *et al.*, 2008). Elles produisent aussi de l'IL-2 et du TNF et vont proliférer en présence d'IL-2, d'IL-4, d'IL-7 et d'IL-15 (Kaech *et al.*, 2002). De plus Elles vont exposer à leur surface de nombreuses protéines impliquées dans l'adhésion cellulaire et le chimiotactisme qui leur permettent de coloniser les tissus et les muqueuses (Moser *et al.*, 2001). Elles sont capables de reconnaître directement les cellules tumorales par induction de l'apoptose via le CMH de classe I qui est exprimé à la surface de toutes les cellules (De Sousa Linhares *et al.*, 2018).

II.3. Le concept de l'immunosurveillance antitumorale

En 1909, Paul Ehrlich formule l'hypothèse que les défenses immunitaires de l'hôte est capable dans certains situation de détecter les cellules cancéreuses et de les détruire avant que la tumeur ne se développe (Ehrlich.,1909).Au milieu du 20e siècle, Burnet et Thomas suggéré l'existence des néo-antigènes synthétisés par les cellules cancéreuses induisent une réaction immunitaire contre la tumeur, et formule ainsi la théorie de la surveillance immunitaire(Burnet FM.,1957).Des études complémentaires ont également révèle le rôle fonctionnel des cellules immunitaires effectrices telles que lymphocytes B, T et des cellules NK , ainsi que de l'interféron gamma (IFN γ) et de molécules cytotoxiques comme la perforine ou le granzyme, dans le contrôle du croissance tumorale. Dans le cadre du concept actuel de l'immunosurveillance Dunn et al suggère que l'interaction entre le système immunitaire et la tumeur était composée de trois phases essentielles élimination; équilibre; et échappement tumoral « 3E » (Figure 01) (Dunn *et al.*, 2002).

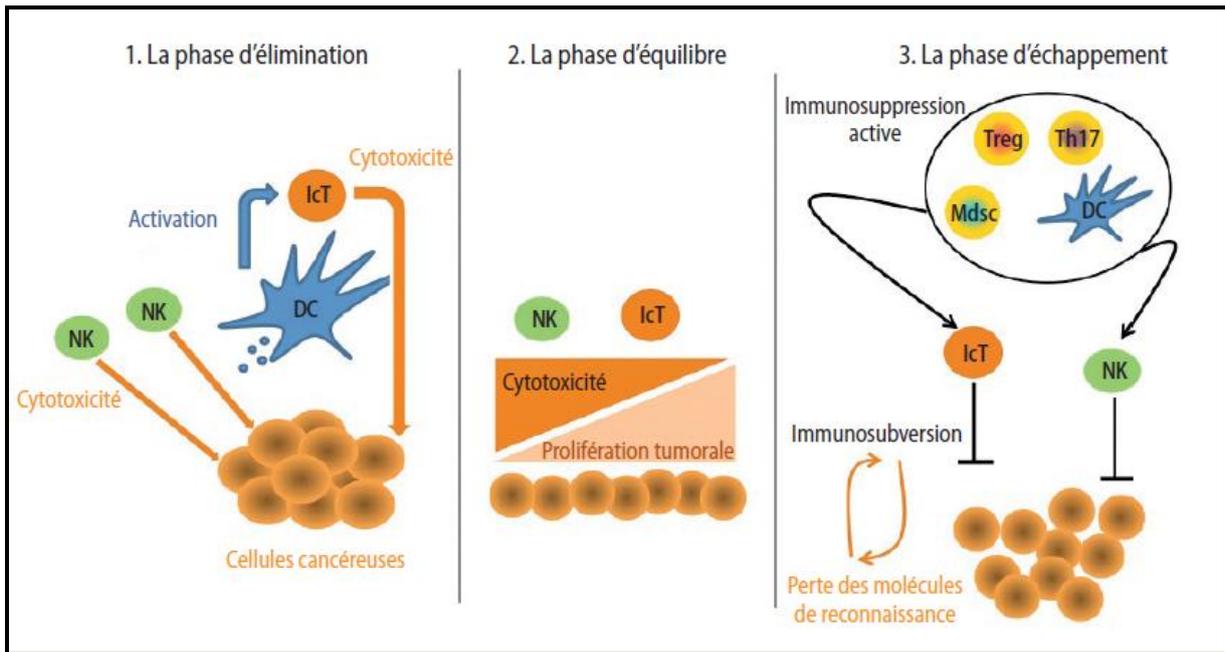


Figure 1 : Théorie de l’immunosurveillance et de l’échappement (Ghiringhelli., 2013).

II.4 .Le concept d'immunoédition du cancer

II.4.1. La phase d'élimination

La phase d'élimination représente le concept original d'immunosurveillance, au cours de laquelle les cellules transformées sont reconnues et éliminées par le système immunitaire. Le développement d'une réponse immunitaire à toute agression antigénique et conduit à une destruction efficace des cellules cancéreuses se traduit par l'activation de deux systèmes de défense : une réponse non spécifique (les cellules T $\gamma\delta$, les NK), les cellules dendritiques ou macrophagiques, les cellules NKT, et une réponse spécifique impliquant des réponses humorales et des réponses à médiation cellulaire (Ghiringhelli.,2013).

Selon Motz et Coukos Les étapes menant à la réponse immunitaire antitumorale et nommées Le cycle de l'immunité anticancéreuse (Motz et Coukos, 2013).

II.4.1.1. Le cycle de l'immunité anticancéreuse

Ce cycle peut être divisé en plusieurs étapes principales, commençant par la libération d'antigènes de la cellule cancéreuse et se terminant par la destruction des cellules cancéreuses (Figure 02).

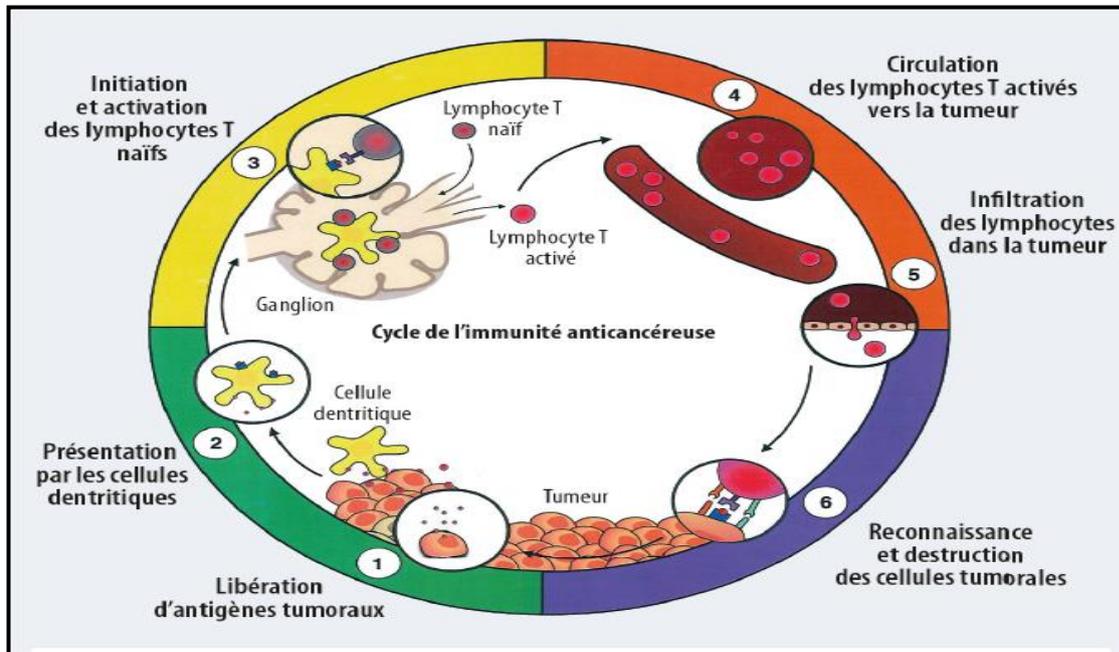


Figure 2 : Le cycle de l'immunité anticancéreuse (Chen *et al.*, 2013).

II.3.1.2. Libération d'antigènes tumoraux et présentation par les cellules dendritiques

En règle générale, L'initiation de la réponse immunitaire antitumorale se fait essentiellement via les acteurs de la réponse immunitaire non spécifique, Les cellules NK, NKT et $T\gamma\delta$ reconnaissent les cellules tumorales et sécrètent notamment de l'IFN- γ (Figure 03). Ce dernier va tout d'abord induire la production de chimiokines (IP-10, MIG, I-TAC) qui vont bloquer la néo-angiogenèse tumorale et recruter les populations immunitaires au site inflammatoire (cellules NK, macrophages, cellules dendritiques). L'IFN- γ a également un effet antiprolifératif sur les cellules de la masse tumorale, et stimule l'activité cytotoxique des cellules NK et des macrophages (Dunn *et al.*, 2002).

Les cellules dendritiques phagocytes antigènes peuvent provenir de lysats, de fragments ou de corps apoptotiques de cellules tumorales, ou les néoantigènes créés par oncogenèse. Les CD vont ensuite migrer jusqu'aux ganglions lymphatiques sous l'influence de différents facteurs (chimiokines produites dans un contexte inflammatoire), jusqu'aux organes lymphoïdes secondaires (Dunn *et al.*, 2002).

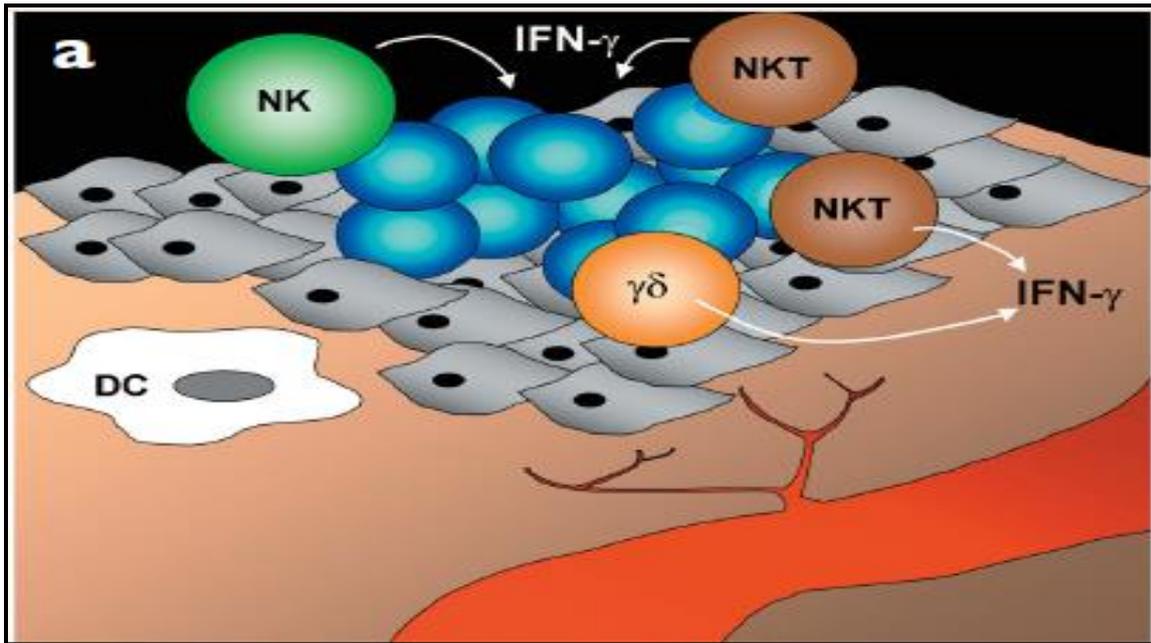


Figure 03 : L'initiation de la réponse immunitaire antitumorale (Dunn *et al.*, 2002)

II.4.1.3. Initiation et activation des lymphocytes T naïfs

Au niveau des ganglions lymphatiques les CD présentent les antigènes capturés sur les molécules MHCI ou MHCII aux lymphocytes T naïf selon La nature des voies d'adressage intracellulaire des antigènes exogènes. (Phénomène de présentation croisée ou crosspriming) L'antigène présenté par les molécules du CMH de classe II ou I est reconnu par des lymphocytes T CD4 ou CD8 respectivement spécifiques de cet antigène. Cependant, ce signal spécifique de l'antigène, fourni par l'interaction entre le complexe CMH-peptide et le TCR, est en général insuffisant pour induire l'expansion et l'activation fonctionnelle des lymphocytes T. Un second signal, non spécifique, est nécessaire afin d'éviter l'anergie des lymphocytes. Il est délivré par les molécules de co-stimulation (B7) (Motz et Coukos., 2013).

Les CD matures activées induisent l'activation de cellules T CD4C Th1 naïves spécifiques à la tumeur. Les cellules Th1 facilitent le développement de CTL CD8C spécifiques à la tumeur induite par une présentation croisée de peptides tumoraux antigéniques sur des molécules DC MHC de classe I (Figure 04) (Dunn *et al.*, 2002).

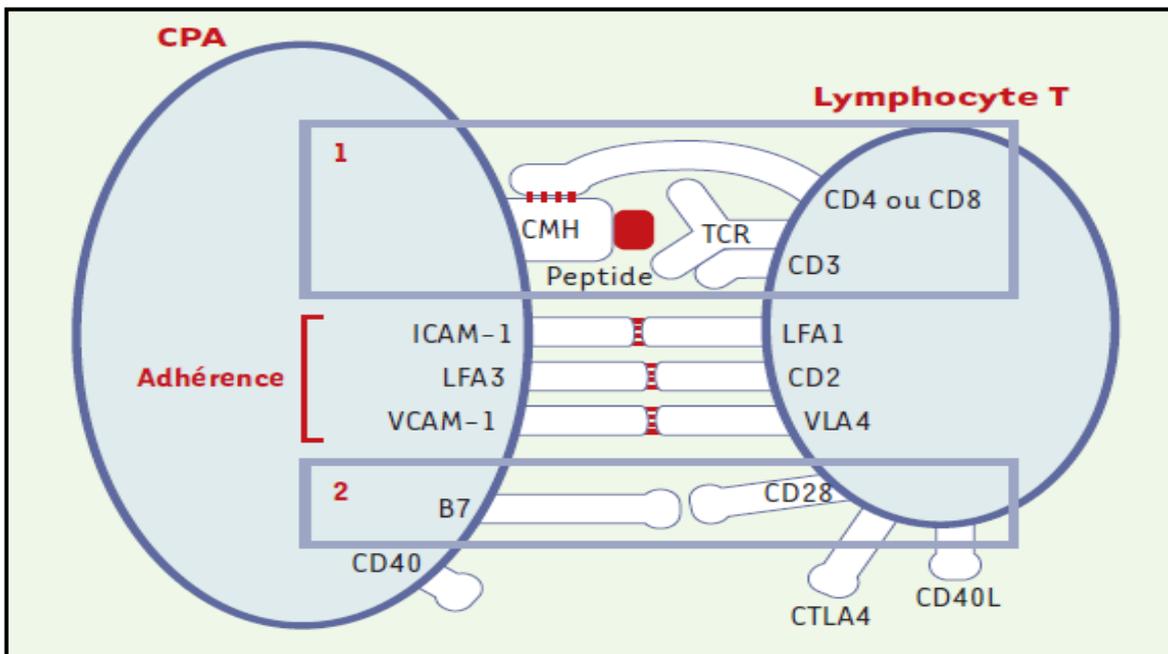


Figure 04 : Reconnaissance spécifique et activation du lymphocyte T par une cellule présentatrice d'antigène (Catros *et al.*, 2003).

II. 4 .1.4. Circulation et infiltration des lymphocytes T dans les tumeurs

L'activation du lymphocyte T naïf conduit à une expansion clonale des lymphocytes T spécifiques de la tumeur et l'expression de molécules d'adhérence cellulaire et des récepteurs aux chimiokines, nécessaires pour leur circulation jusqu'au site tumoral (Catros *et al.*, 2003). Les cellules T extravasent à travers l'endothélium vers la tumeur dans un processus en plusieurs étapes qui comprend le roulement et l'adhésion aux cellules endothéliales, suivi d'une diapédèse (Figure 05). Bien que les mécanismes précis ne soient pas entièrement connus (Bouzin *et al.*, 2007 ; ; Dirx *et al.* , 2003). Le facteur de nécrose tumorale TNF α est souvent exprimé dans le microenvironnement tumoral et en faible quantité, par de nombreuses cellules malignes (Balkwill., 2009). Bien que le TNF α soit un activateur des cellules endothéliales et de l'adhésion des lymphocytes T, en présence de facteurs de croissance angiogéniques comme le facteur de croissance basique des fibroblastes (bFGF) ou le VEGF (Bouzin *et al.*, 2007) .

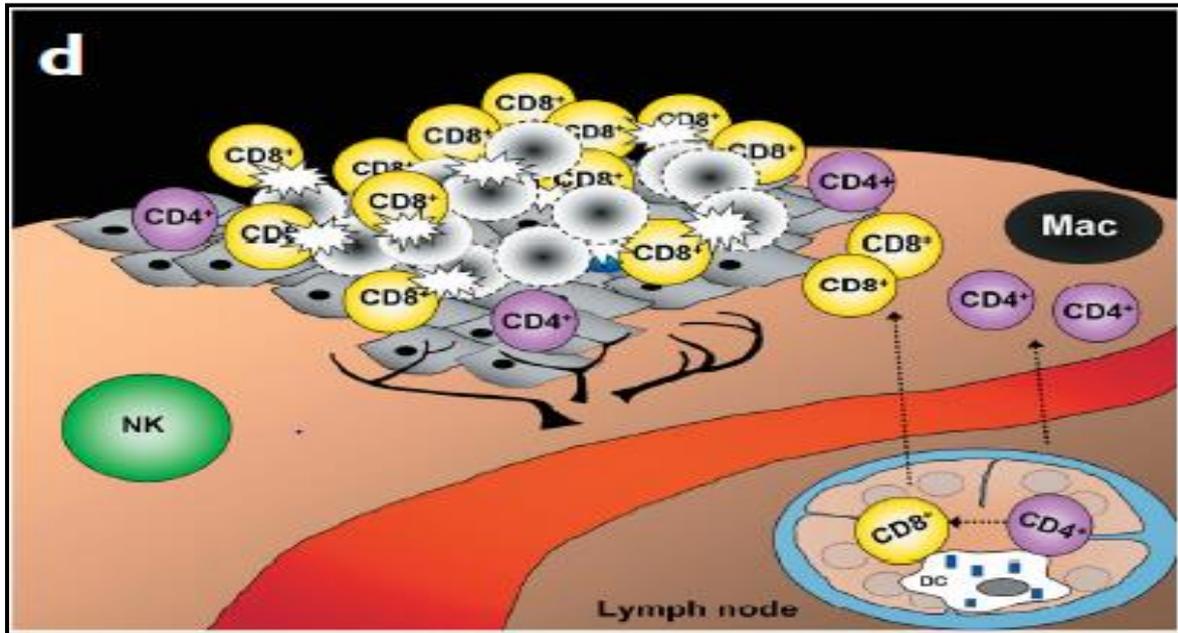


Figure 05 : Migration des lymphocytes jusqu’au site tumoral, via un gradient de chimiokines, où ils vont reconnaître et détruire de manière spécifique (Dunn *et al.*, 2002).

II.4.1.5. Reconnaissance et destruction des cellules cancéreuses par les lymphocytes T

Une fois que les cellules T ont finalement franchi les barrières du système vasculaire tumoral et du stroma, elles se lient spécifiquement aux cellules cancéreuses grâce à l’interaction entre récepteur le TCR et l’antigène apparenté lié à MHC I et lyse la cellule tumoral par le mécanisme de cytotoxicité dépendante de la les granzymes A et B et la perforine ou d’induction d’apoptose par la fixation de la lymphotoxine ou du ligand de Fas des T CD8 sur le récepteur du TNF ou Apo1/Fas respectivement (Figure 06)(Lowin *et al.*, 1996).

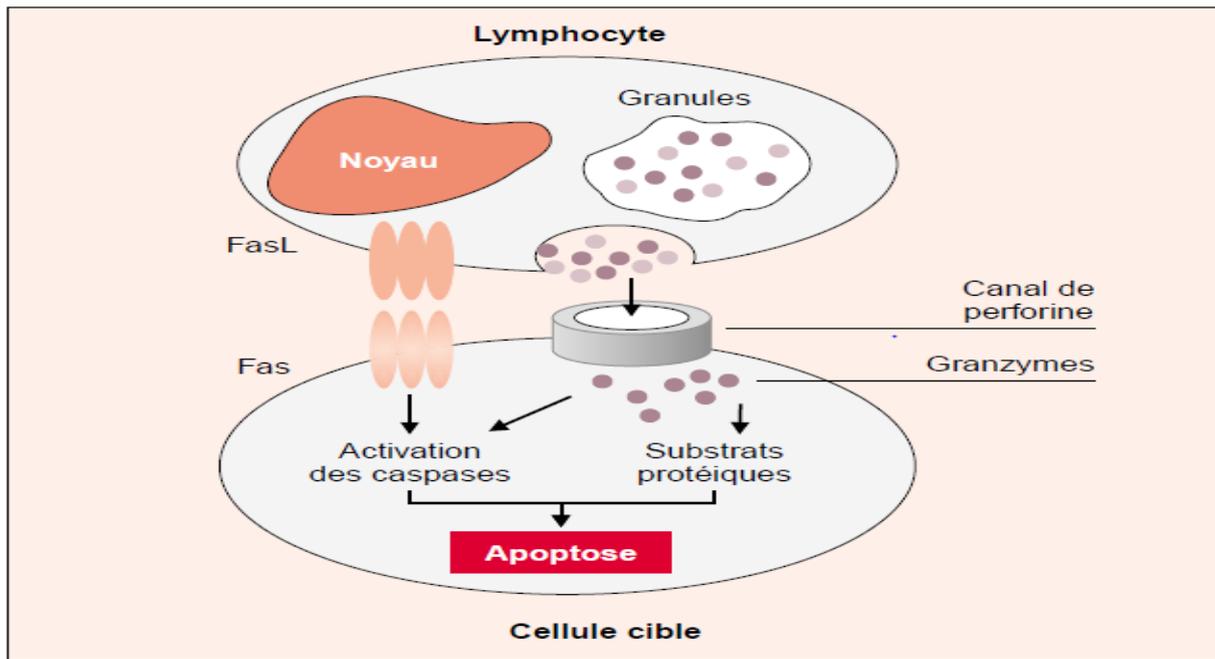


Figure 06 : Mécanismes effecteurs des lymphocytes (Lowin *et al.*, 1996).

II.4.2. La phase d'équilibre

La phase d'équilibre est la période de dormance immunitaire vécue dans plusieurs tumeurs (Teng *et al.*, 2008). Il s'agit de la plus longue des trois phases de l'immunoédition du cancer et peut être menée sur une période de plusieurs années (Dunn *et al.*, 2004).

Les mécanismes impliqués dans l'équilibre ne sont pas encore bien caractérisés. Certaines études expérimentales montrent l'existence de deux types de phase d'équilibre. Dans l'un, les cellules tumorales solitaires entrent dans un état de quiescence, ne subissant ni division cellulaire ni apoptose (Naumov *et al.*, 2001) et dans le second, la prolifération est équilibrée par l'apoptose accrue des cellules malignes en raison d'une mauvaise vascularisation et d'une hypoxie. Les cellules tumorales dormantes résident dans les «niches» constituées d'un lit vasculaire spécialisé de cellules endothéliales (Tammela *et al.*, 2008).

On distingue deux types de niches : la niche permissive et la niche non permissive. Alors que le premier soutient la croissance de la tumeur par sécrétion de facteurs angiogéniques trophiques, les seconds facilitent son élimination par lymphocytes T spécifiques de l'antigène tumoral ou l'apoptose en raison du manque de microenvironnement favorable. Dans des conditions plus favorables, les cellules tumorales peuvent recercler de ces «niches» vers différents organes.

Ces «niches» ont été identifiées dans la moelle osseuse mais leur existence dans d'autres organes ne peut être exclue en l'absence d'une recherche systématique dans ces organes (Wikman *et al.*, 2008).

Jusqu'à présent, il n'y a pas de biomarqueur unique permettant d'identifier clairement la phase d'équilibre. A cause du faible nombre au cours de cette phase. (Pantelr *et al.*,2004) parmi les techniques ont utilise L'immunocytochimie (ICC) après centrifugation de densité Ficoll-Hypaque dans certaines tumeurs épithéliales (Braun *et al.*, 2005) .

L'imagerie par résonance magnétique cellulaire (IRM) pou révélée très prometteuse pour le suivi cellulaire expérimental *in vivo*, il associe l'IRM à ultra haute résolution à l'utilisation d'agents de marquage cellulaire sensibles et spécifiques (Arbab *et al.*, 2006) .

II.4.3. Echappement tumoral

Les cellules cancéreuses ont la capacité de développer des moyens de contrôle de la réponse immunitaire antitumorale. Ainsi, le système immunitaire contribue a la sélection des variant tumoraux agressifs et capables de bloquer la réponse antitumorale. Les cellules transformées sont capables d'échapper a l'immunosurveillance soit par immunsélection, c'est-a-dire par la sélection de variant cellulaires tumoraux non immunogènes, soit par immunosubversion, c'est-a-dire par le développement de mécanismes de suppression de la réponse immunitaire capables d'induire une tolérance du système immunitaire vis-à-vis de la tumeur (Ghiringhelli., 2013).

Plusieurs mécanismes d'échappement tumoral ont été caractérisés (Figure 07) :

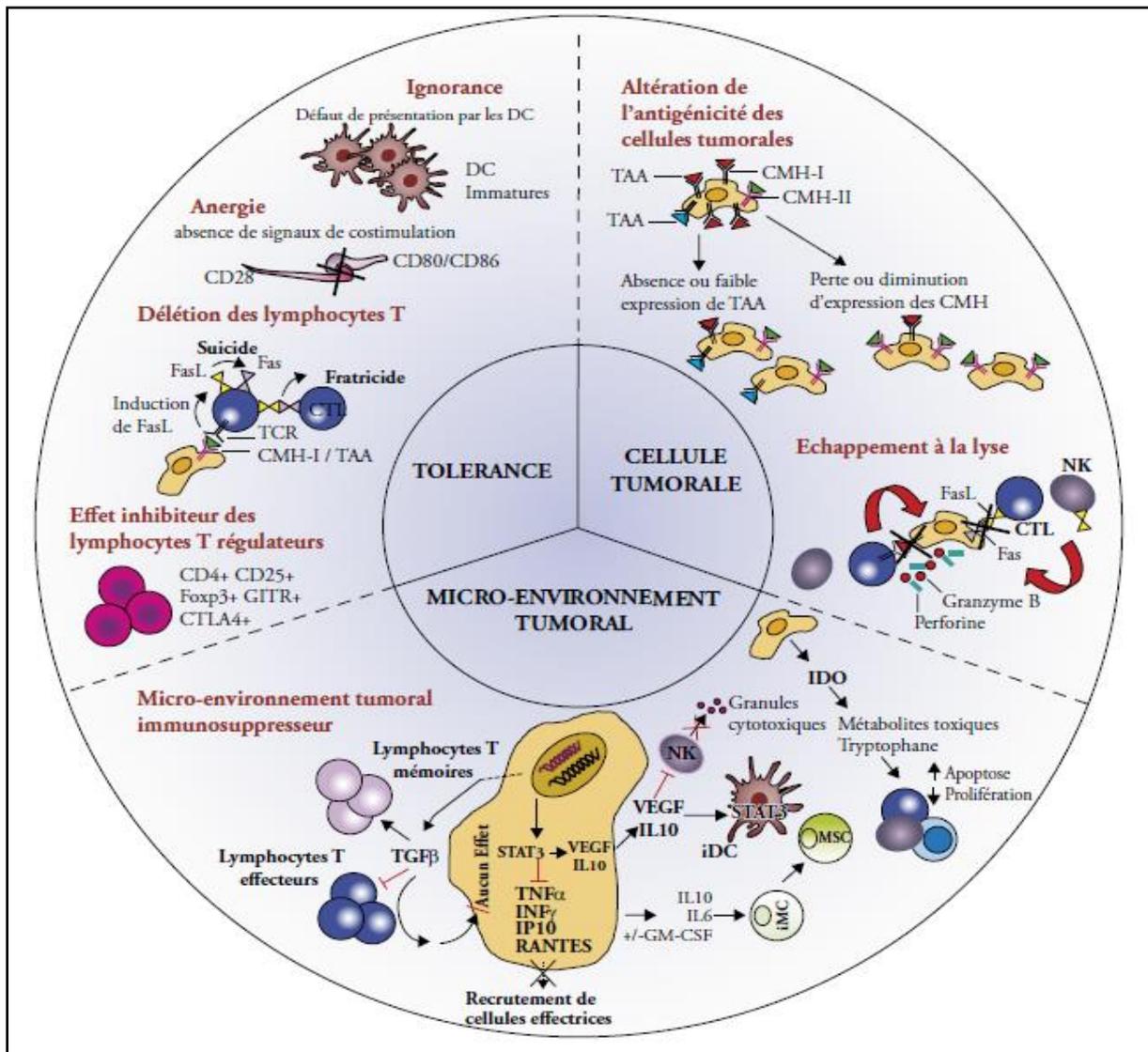


Figure 7 : Mécanismes d'échappement tumoral à la lyse spécifique (El hage *et al.*, 2008).

II.4.3.1. Perte de la reconnaissance de la tumeur par les cellules du système immunitaire

La présentation des antigènes tumoraux par les molécules du CMH aux LT est un mécanisme majeur de la réponse immunitaire spécifique. L'absence partielle ou totale d'expression des molécules du CMH est fréquente dans de nombreux types tumoraux humains, comme le mélanome, les carcinomes du côlon ou les cancers de la prostate (Algarra *et al.*, 1997). Les mécanismes impliqués dans cette perte d'expression des molécules du CMH sont nombreux (Figure 08):

*L'absence totale de molécules du CMH est due à une mutation dans le gène codant la bêta-2 microglobuline (Hicklin *et al.*, 1998) .

*La régulation négative de complexes protéiques du protéasome (LMP-2, LMP-7) ou de transporteurs peptidiques (TAP1, TAP2) peut être impliquée dans l'absence d'expression de molécules du CMH comme dans le cancer du poumon de prostate (Korkolopoulou *et al.*, 1996).

* La perte d'allèle, *de locus* ou d'haplotype pour le CMH. Dans les mélanomes, par exemple, la surexpression de l'oncogène *c-myc* est corrélée avec une perte d'expression du *locus* HLA-B. L'absence de certains facteurs de transcription peut entraîner la perte d'expression du *locus* HLA-B dans les cancers du côlon. Dans le mélanome, c'est souvent le produit du *locus* HLA-C qui est délité. (Soong *et al.*, 1992).

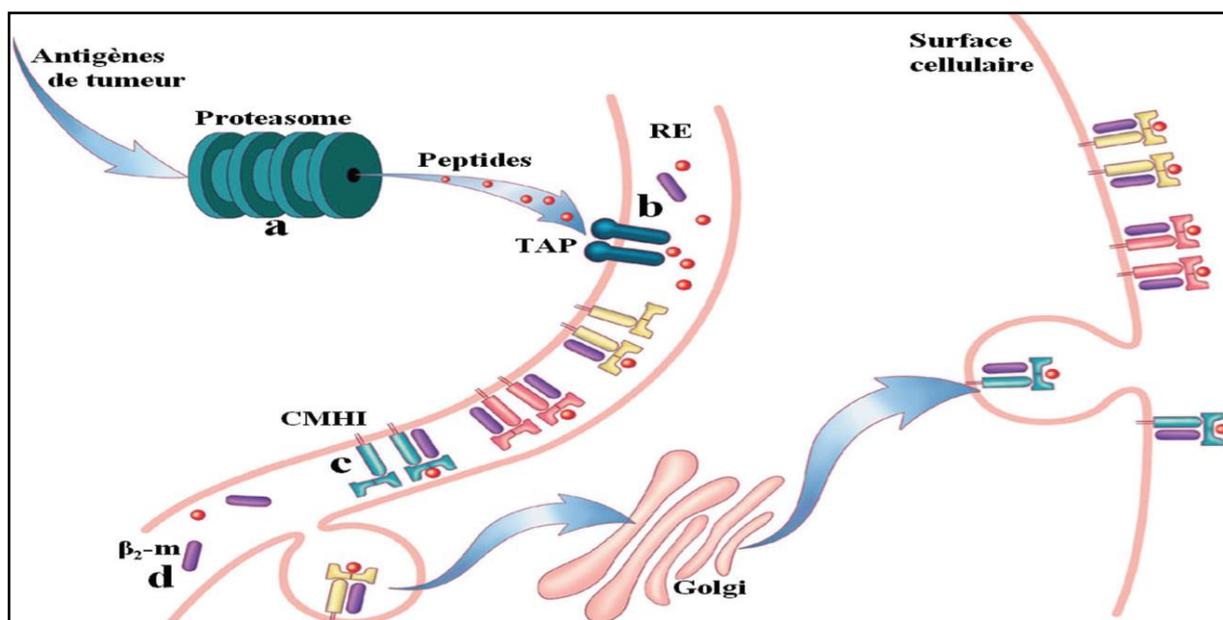


Figure 8 : Mécanismes moléculaires responsables de la déficience d'expression de molécules du CMHI (Khong *et al.*, 2002).

II.4.3.2. Résistance aux signaux de mort cellulaire

L'apoptose ou la mort cellulaire programmée c'est une est processus génétique strictement régulé et indispensable à l'homéostasie de l'organisme. Les molécules FasL et TRAIL sont des protéines effectrices de ce contrôle, se lient à des récepteurs de mort cellulaire et sont impliquées dans la surveillance immunitaire contre les tumeurs. Une fois ces récepteurs activés elles transmettent des signaux intra-cytoplasmiques responsables de l'apoptotiques (Khong *et al.*, 2002).

L'interaction du récepteur Fas exprimé par certains lymphocytes T CD8 avec son ligand (FasL) conduire à l'apoptose des cellules TCD8. De plus, les cellules tumorales peuvent

produire du FasL soluble induisant l'apoptose des cellules du voisinage exprimant Fas. Les cellules tumorales peuvent également surexprimer des molécules anti-apoptotiques (Bcl-2, c-Flip) ce qui va les protéger de la lyse par les cellules T CD8 (Irmiler *et al.* ,1997). Des mutations, voire une perte du gène codant Fas, est décrite dans le myélome multiple et le mélanome (Shin *et al.*, 1999).

L'activité apoptotiques induite par TRAIL est également souvent inhibée par les cellules tumorales, notamment suite à de nombreuses mutations ou perte d'expression de gènes codant des protéines impliquées dans la cascade de caspases (Hersey *et al.*, 2001).

II.4.3.3. Production de molécules immunosuppressives

Les cellules tumorales produisent certaines cytokines et chimiokines qui vont affecter de manière négative la maturation et les fonctions des cellules immunitaires. La molécule VEGF sécrétée par de nombreuses tumeurs, est responsable de l'angiogenèse tumorale. Elle possède une activité inhibitrice sur la maturation et la différenciation des DC, en bloquant le facteur de transcription NF- κ B (Oyama *et al.*, 1998). En effet, dans les cancers du sein et du poumon, des études ont montré une corrélation entre la diminution du nombre de DC et l'augmentation de VEGF (Almand *et al.*, 2000). Un anticorps qui bloquant le VEGF (bevacizumab) permet, de limiter la progression du carcinomes rénaux chez les patients atteints de la maladie (Yang *et al.*, 2003).

La cytokine IL-10 est fréquemment détectée dans le sérum de patients atteints de cancer. Elle exerce un effet inhibiteur sur la différenciation et la fonctionnalité des DC à partir des cellules souches hématopoïétiques (Girolomoni *et al.*, 1997). L'IL-10 inhibe la présentation antigénique, la production d'IL-12 et donc l'induction d'une réponse TH1 *in vivo* (Sharma *et al.*, 1999).

En outre, il a été démontré que le VEGF, en présence d'IL-10 et de PEG-2, augmentait l'expression du ligand Fas sur les cellules endothéliales, conduisant à l'éradication des cellules T effectrices CD8 +, tandis que le blocage ultérieur du VEGF et de la PGE2 favorisait le extravasation des lymphocytes T effecteurs (Motz, *et al.*, 2014).

Le TGF β , sécrété par de nombreuses tumeurs humaines, possède des caractéristiques inhibitrices modulant négativement la réponse immune antitumorale. C'est un inhibiteur de la prolifération cellulaire induisant l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 (Blobe *et al.*, 2000). Des mutations survenant au niveau de la voie de signalisation du TGF β permettent une prolifération incontrôlée des cellules tumorales dans plusieurs cancers. De plus, la sécrétion de TGF β par les cellules cancéreuses est considérablement amplifiée, elle contribue à

l'invasion tumorale et stimule l'angiogenèse. Dans le cadre d'implantation et de croissance tumorale, le TGF β a des conséquences négatives sur le pronostic de l'évolution de la maladie (Zhang *et al.*, 2005).

II.4.3.4. Cellules T régulatrices

Il existe plusieurs mécanismes d'activité immunosuppressive médiée par les cellules T régulatrices, y compris la consommation d'IL-2 par les cellules Treg, limitant ainsi l'activité des cellules T CD8 + (Ferreira *et al.*, 2019) la sécrétion de molécules inhibitrices, telles que IL-10, TGF- β et adénosine (Gennaro *et al.*, 2018). l'expression de molécules de point de contrôle immunitaire, telles que CTLA-4, PD-1, TIM-3 et LAG-3 (Nair *et al.*, 2018) et la production de granzyme et / ou de perforine pour tuer les lymphocytes T effecteurs (Togashi *et al.*, 2019). Collectivement, les Tregs jouent un rôle important dans la fuite immunitaire du cancer et dressent des obstacles à l'immunothérapie anticancéreuse. Par exemple, dans des modèles animaux porteurs de tumeurs, il a été démontré que les Treg supprimaient les réponses immunitaires anticancéreuses, et un rapport élevé de Treg aux cellules T effectrices a également été observé, tandis que l'épuisement des Treg retardait remarquablement le développement de la tumeur et augmentait la proportion de cellules T CD8 + dans sites tumoraux (Ahmetlic *et al.*, 2019). Ce résultat est conforme à un modèle dans lequel il a été démontré que la déplétion des Treg inhibe la croissance tumorale et prolonge la survie lorsqu'elle est associée à une inhibition du point de contrôle immunitaire (Taylor *et al.*, 2017).

Chapitre III : L'immunothérapie Anticancéreuse

III.1. Généralité

L'immunothérapie est une thérapie relativement nouvelle elle consiste à administrer des substances destinées, soit à stimuler les défenses immunitaires de l'organisme pour lutter contre des maladies (cancer ou infections chroniques), soit à moduler des réponses immunitaires mal contrôlées (Géraldine *et al.*, 2014).

Les origines de l'immunothérapie remontent à 1893, lorsque William B. Coley un orthopédiste américain qui travaillait au Hospital de New York, avait observé, chez un de ses patients, la régression d'un sarcome après surinfection de celui-ci par un streptocoque pathogène responsable d'érésipèle. Suite à cette observation, il avait traité de nombreux autres cas de sarcomes par un bouillon de culture bactérien conduit à des réponses cliniques très significatives (Hoption *et al.*, 2003). Sur le plan conceptuel, Coley a établi l'immunothérapie comme une possibilité à considérer dans le traitement des cancers. Sur le plan fondamental, elle a permis la découverte du TNF, facteur sérique sécrété par les cellules immunitaires et induit par les toxines bactériennes injectées. Le TNF- α pouvait régesser des sarcomes et autres tumeurs (Carswell *et al.*, 1975).

Au cours des dernières décennies, l'immunothérapie anticancéreuse est passée d'une option thérapeutique prometteuse à une réalité clinique robuste en particulier, via la découverte des inhibiteurs de check points immunitaires, qui sont des thérapies permettant de lever la tolérance immunitaire exercée par la tumeur, les anti-CTLA-4 et les anti-PD-1 /PD-L1 étant les principales thérapies de ce type développées (Maude *et al.*, 2014).

III.2. Classification des stratégies immunothérapeutiques

Les immunothérapies anticancéreuses sont polymorphes on peut les subdiviser en «passives» et «actives» en fonction de leur capacité à engager le système immunitaire de l'hôte contre le cancer (Figure 09) (Lesterhuis *et al.*, 2011).

Étant donné que l'activité anticancéreuse de la plupart des immunothérapies passives repose sur l'utilisation d'agents immunologiques qui vont cibler directement les cellules tumorales. Elle est basée soit sur l'administration d'anticorps monoclonaux dirigés contre les antigènes tumoraux (Weiner *et al.*, 2007), soit sur le transfert de lymphocytes T dirigés directement contre les cellules tumorales (Humphries, 2013). L'immunothérapie active consiste à solliciter directement le système immunitaire du patient de manière spécifique impliquant par l'administration des composés vaccinaux qui stimulent une réponse immunitaire humorale ou

cellulaire spécifique susceptible d'aider au rejet de la tumeur non Spécifique (injection de cytokines ou de produits extraits de micro-organismes pathogènes) (Rice *et al.*, 2008).

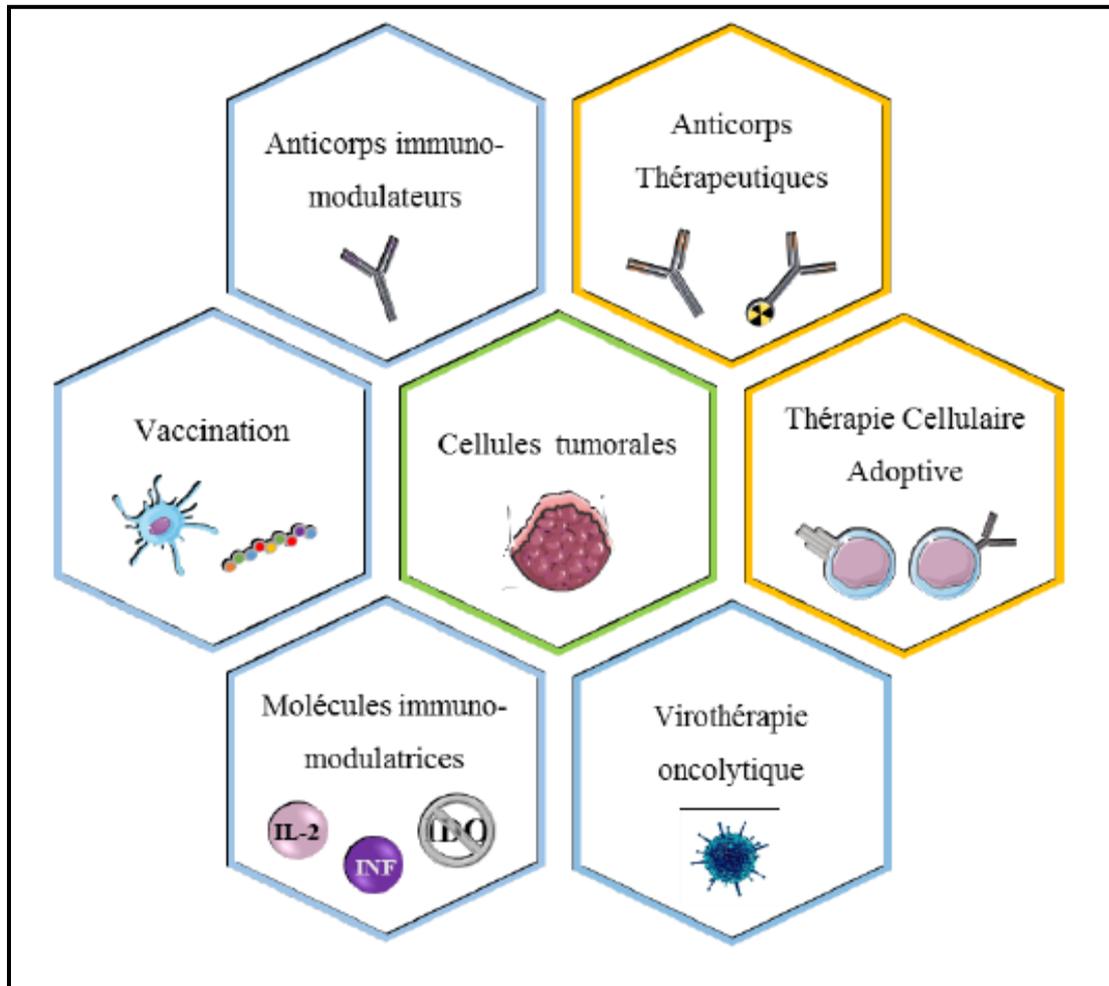


Figure 09 : Classification des différentes stratégies immunothérapeutiques :

Les immunothérapies actives en bleu et les immunothérapies passives en jaune (Velcheti et Schalper., 2016).

III.3. les Points de contrôles de l'immunité (*Les check points immunitaires*)

Les points de contrôle du système immunitaires sont des récepteurs qui interviennent dans la modulation de l'activation des cellules immunitaires afin de limiter la durée et l'intensité de la réaction immune. Il existe à la surface d'une même cellule des récepteurs co-activateurs et des récepteurs co-inhibiteurs. L'équilibre entre les signaux activateurs et les signaux inhibiteurs déterminent si une cellule immunitaire peut s'activer. Ainsi, lorsqu'un lymphocyte T reconnaît son antigène spécifique grâce à son récepteur antigénique (TCR), il

ne pourra être activé que si les différents signaux envoyés par ses points de contrôles sont en faveur de l'activation (Perrine *et al.*, 2018).

Les cellules tumorales sont capables de surexprimer à leur surface les ligands des récepteurs inhibiteurs pour échapper au système immunitaire par des mutations ou la libération de cytokines inflammatoires (IFN γ) par les cellules immunes dans le microenvironnement tumorale et favorise l'expression de ligands inhibiteurs à la surface des cellules tumorales.

Actuellement, les anti-checkpoint qui sont utilisés en cancérologie ciblent des récepteurs inhibiteurs : le CTLA-4 le PD1 et son ligand PD-L1 (Creelan., 2014).

III.3.1. La biologie CTA-4

Le CTLA4 est exprimé au niveau des lymphocytes T cytotoxiques CD8+ mais également au niveau des T auxiliaires CD4+ et des T régulateurs (TReg) (Schwartz.,1992) . Il intervient dans l'activation du lymphocyte T dans les organes lymphoïdes secondaires, lors de la présentation de l'antigène tumoral par la cellule dendritique au lymphocyte T naïf, en inhibant l'activation du lymphocyte en T effecteur (Perrine *et al* 2018). Les molécules de CTLA4 sont présentes à l'intérieur de vésicules intracellulaires et ne sont transportées à la surface du lymphocyte que lors de la reconnaissance de l'antigène spécifique par le TCR. C'est un modulateur précoce de l'activation lymphocytaire : plus la stimulation via le TCR est forte, plus le CTLA4 est produit en grande quantité. Le CTLA4, qui est un co-récepteur inhibiteur, a les mêmes ligands que le co-récepteur activateur CD28 : CD80 et CD86. Comme le CTLA4 a une affinité plus forte pour ces ligands que le CD28, il contrarie l'effet activateur du CD28 et entraîne une inhibition du lymphocyte (Tivol *et al.* ,1995).

III.3.2. La biologie PD-1/PD-L1

La voie du (PD1) est un autre rétrocontrôle négatif qui peut agir dans le processus d'activation des lymphocytes, au niveau des tissus périphériques et du microenvironnement tumoral. Alors que le CTLA4 régule l'activation précoce du lymphocyte T naïf dans le ganglion, le récepteur PD1 agit au niveau de l'activation du lymphocyte T lors de sa phase effectrice au contact de la tumeur (Francisco *et al.*, 2009). Tout comme le CTLA4, le PD1 est exprimé au niveau des lymphocytes T CD4+ et CD8+ et des TReg. Le récepteur PD1 possède deux ligands, le PD-L1 (ou B7-H1) et le PD-L2 (ou B7-DC). Aussi, l'analyse des tumeurs montre que la voie PD1/PD-L1 est souvent utilisée par les tumeurs pour échapper au système immunitaire : les cellules tumorales expriment souvent le ligand PD-L1 à leur surface. L'utilisation d'anticorps dirigés contre les co-récepteurs inhibiteurs (anti- CTLA4, anti-PD1)

ou leurs récepteurs (anti-PD-L1) va permettre de bloquer le fonctionnement de ces récepteurs et ainsi les empêcher d'inhiber la réponse immunitaire. En levant les freins du système immunitaire, on réactive une réponse immunitaire antitumorale qui était jusque-là endormie. (Freeman *et al.*, 2000).

III.4. Les immunothérapies passives

III.4.1. Les immunothérapies par les anticorps monoclonaux

Le développement d'anticorps monoclonaux dirigés contre les antigènes tumoraux a constitué une avancée thérapeutique majeure au cours des dix dernières années dans l'immunothérapie des cancers chez l'homme. Leur découverte fait suite aux travaux de Georges Köhler et César Milstein durant les années 1970, à partir du constat qu'un cancer des cellules B (myélome) produisait de grandes quantités d'anticorps (Ac) identiques. En 1975, à l'Université de Cambridge, au sein du Laboratoire de biologie moléculaire du *Medical Research Council*, les chercheurs Georges Köhler et César Milstein publient une technique de production d'anticorps monoclonaux (Kohler *et al.*, 1975); aucun brevet n'est alors déposé. Par la suite, Greg Winter en 1988 a établi les premières techniques d'humanisation des anticorps monoclonaux ouvrant la porte à une meilleure utilisation médicale chez l'homme en réduisant le risque d'immunogénicité de ces anticorps (Riechmann *et al.*, 1988).

III.4.1.1. Les anticorps monoclonaux

Les anticorps sont un élément clé de la réponse immunitaire adaptative, jouent un rôle central à la fois dans la reconnaissance des antigènes étrangers et dans la stimulation d'une réponse immunitaire. Les anticorps sont des protéines en forme de Y produites par certaines cellules B et ils sont composés de deux régions: un fragment de liaison à l'antigène (Fab), qui se lie aux antigènes, et une région cristallisable du fragment (Fc), qui interagit avec les soi-disant récepteurs Fc qui sont exprimés à la surface de différents types de cellules immunitaires, y compris les macrophages, les neutrophiles et les cellules NK. De nombreux schémas immunothérapeutiques impliquent des anticorps (Janeway *et al.*, 2001). L'anticorps monoclonal conçoit et génère des anticorps contre des antigènes spécifiques, comme ceux qui sont présents sur les surfaces tumorales, ces anticorps, spécifiques des antigènes de la tumeur, peuvent ensuite être injectés dans une tumeur (Andtbacka *et al.*, 2015). Les anticorps peuvent également être appelés murins, chimériques, humanisés ou humains selon leur origine. Dans le traitement du cancer on utilise deux types d'anticorps :

* Les anticorps monoclonaux nus sont des anticorps sans éléments ajoutés.

* Les anticorps monoclonaux conjugués sont liés à une autre molécule, qui est soit cytotoxique, soit radioactive (Harding *et al.*, 2010).

III.4.1.2. Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux

L'effet antitumorale des AcM visent à la destruction directe des cellules tumorales ou à diminuer la progression tumorale en agissant sur l'angiogenèse et la croissance tumorale. Elles reposent sur des mécanismes parfois très différents et complexes (Figure 10) :

1/ L'effet directes anti tumoraux dépendant de la partie Fab de l'anticorps, responsable de la fixation à l'antigène. Ces effets incluent l'inhibition de l'activité de récepteurs membranaires, la neutralisation d'activités enzymatiques, conduisant à la modulation de voies de signalisation et induisant l'activation de voies apoptotiques. L'utilisation d'AcM comme véhicules permettant d'apporter des toxines, des drogues ou des radioéléments à proximité de la cellule cible afin de provoquer sa destruction (Claire *et al.*, 2019).

2/ Les effets indirectes dépendant de la région Fc de ces AcM, consistent au recrutement des cellules ou des molécules du système immunitaire du patient provoquant la mort de la cellule cible par différents mécanismes :

*bloquer l'activation et/ou la prolifération des cellules tumorales en ciblant les récepteurs des facteurs de croissance comme le récepteur de l'EGF ou HER2, induire l'apoptose même discrète (anti-CD20), ou à interférer avec les capacités d'adhérence des cellules tumorales (AcM ciblant EpCAM,).

*cytotoxicité dépendante du complément (CDC), Certains anticorps peuvent activer des protéines du complément. Il est résulte de la formation d'un complexe d'attaque membranaire entraînant la lyse cellulaire.

*cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) : certaines cellules immunitaires comme les monocytes, les macrophages et surtout les cellules NK expriment le récepteur Fc pour les immunoglobulines. Ainsi, la fixation de l'anticorps sur le récepteur Fc de ces cellules entraîne l'activation des cellules effectrices et la libération de molécules cytotoxiques (perforines, granzyme) provoquant la lyse des cellules tumorales reconnues par l'anticorps via son site antigénique (Géraldine *et al.*, 2014)

3/ Des effets immun modulateurs indirectes dépendants de la région Fc à la AcM démontrant leur capacité à induire une réponse immunitaire antitumorale efficace et durable, constitue la véritable avancée des dix dernières années pour les stratégies thérapeutiques anticancéreuses (Claire *et al.*, 2019).

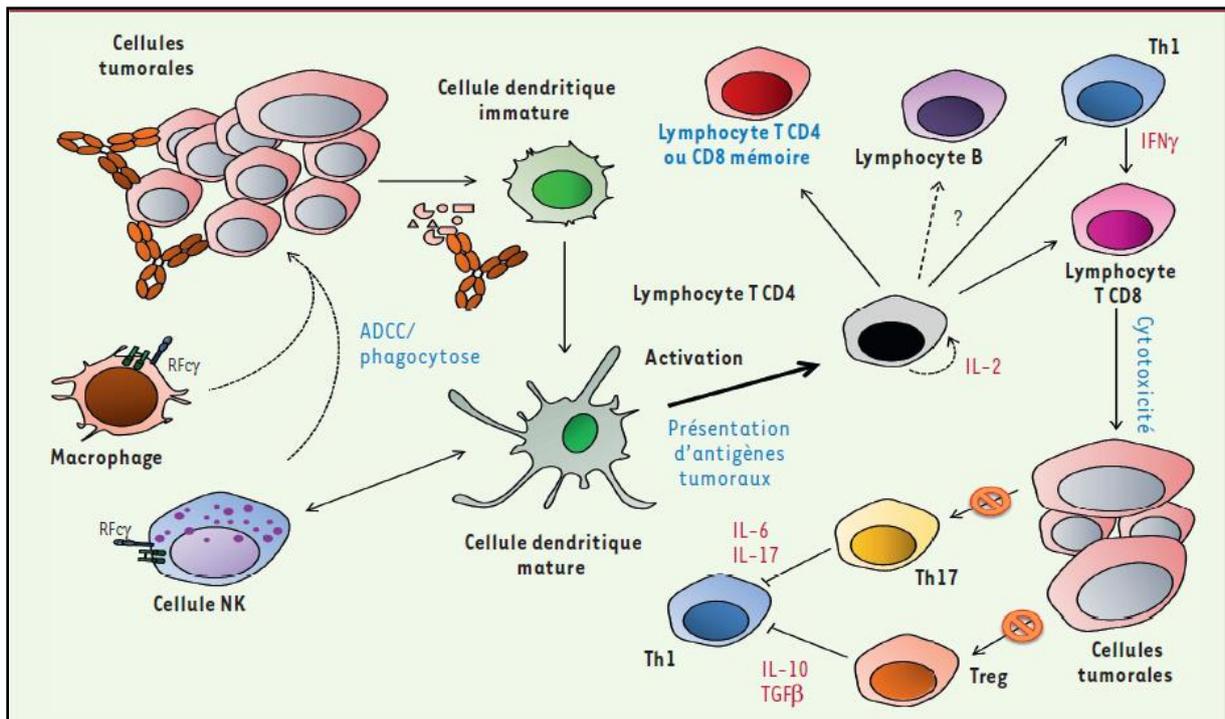


Figure 10 : Mécanismes d’action des anticorps monoclonaux a usage thérapeutique (Claire *et al.*, 2019).

III.4.1.3. Anticorps monoclonal approuvé par la FDA pour le traitement du cancer

Le premier AcM approuvé par la FDA est un anticorps murin IgG2a CD3 spécifique au rejet de greffe appelé muromonab, en 1986. Ce médicament est utilisé dans la transplantation d'organes (Hooks *et al.*, 1991). Plusieurs anticorps utilisés le traitement du cancer sont résumés dans les tableaux si dessous :

Tableau 01 : Anticorps monoclonaux thérapeutiques approuvés par la FDA (Waldmann., 2003).

Anticorps	Type	cible	Date d'approbation	Traitement (s) approuvé (s)
Alemtuzumab	humanisé	PD-L1	2016	Cancer de la vessie
Ipilimumab	humain	CTLA4	2011	Mélanome métastatique
Avelumab	humain	PD- L 1	2017	carcinome métastatique à cellules de Merkel
Nivolumab	Humain	PD-1	2014	mélanome non résecable ou métastatique , cancer du poumon épidermoïde non à petites cellules , carcinome rénal, cancer colorectal, carcinome hépatocellulaire, lymphome hodgkinien classique
Elotuzumab	humanisé	SLAMF7	2015	Mélanome multiple

III.4.2. La thérapie cellulaire adoptive

La thérapie cellulaire adoptive (ACT) est une forme d'immunothérapie passive hautement personnalisée, au stade encore expérimental basée sur le transfert de cellules fonctionnelles, cultivées *ex vivo*, pour entraîner une réaction cytotoxique contre la tumeur. Elle trouve son origine lorsque les chercheurs remarque que infiltration lymphocytaire intra-tumorale est corrélée à une meilleure survie dans les stades métastatiques de certaines néoplasies solides (Fridman *et al.*, 2012).

La thérapie cellulaire adoptive est devenue une thérapie puissante et potentiellement curative pour plusieurs cancers. Dans cette technique on utilise soit des cellules T dérivées de

lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL), soit des cellules T génétiquement modifiées pour exprimer des récepteurs de reconnaissance de tumeurs. Les deux stratégies basées reposent

Sur (Figure 11) :

*l'isolement de cellules T spécifiques de tumeur naturelles à partir de masses tumorales existantes (TIL).

*la modification génétique des cellules T dérivées du sang pour permettre pour la reconnaissance spécifique des cellules tumorales. Dans les deux cas, les lymphocytes T sont manipulés ex vivo, suivis d'une expansion et éventuellement d'une réinjection chez le patient lymphodéplété (Svane *et al.*, 2018).

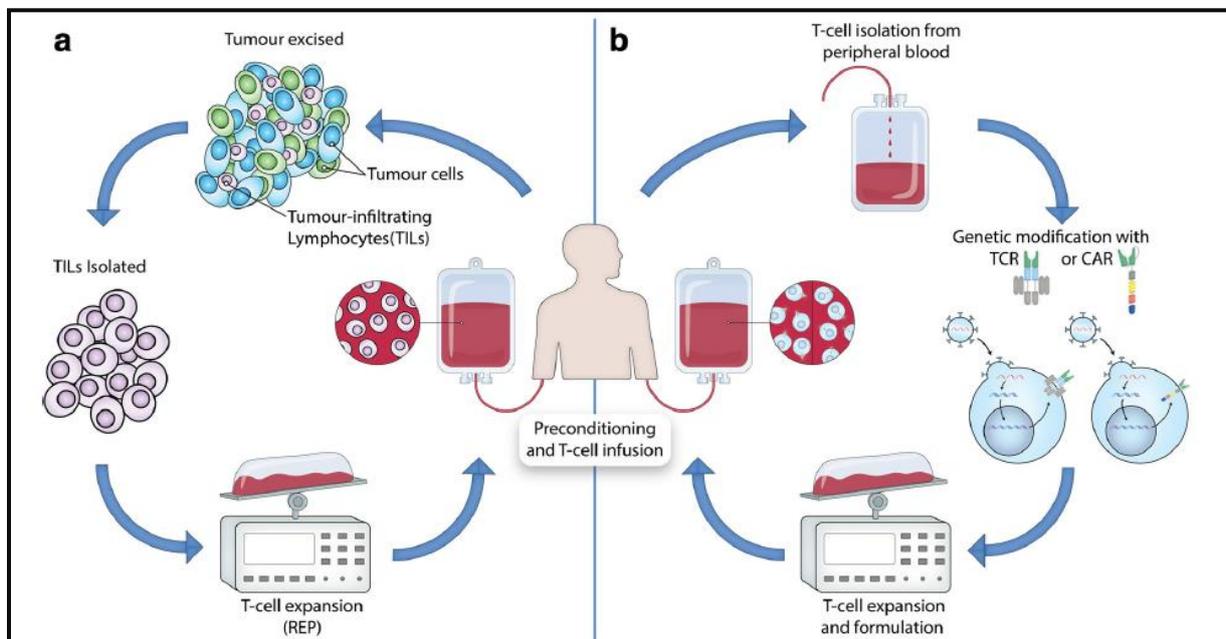


Figure 11 : Différentes approches de transfert adoptif de cellules T (ACT) (Svane *et al.*, 2018).

III.4.2.1. Cellules T naturelles spécifiques aux tumeurs

Les TIL c'est une population hétérogène de lymphocytes, constituée principalement de cellules T et de cellules tueuses naturelles (NK), qui migrent naturellement au site tumorale elles sont présentes dans toute les tumeur solide (Rosenberg *et al.*, 1972).

Les TIL capables de reconnaître les antigènes associés aux tumeurs (AAT) par l'intermédiaire de leurs récepteurs TCR elles peuvent être isolées à partir de tumeurs réséquées; cependant, le nombre de TIL récupérés relativement restreint est insuffisant pour l'ACT (Loi *et al.*, 2013).

L'approche d'ACT à base de TIL comprend :

*division de l'échantillon de tumeur résequée en plusieurs fragments qui sont cultivés individuellement dans IL-2 ou dispersés par voie enzymatique dans une suspension unicellulaire.

* prolifération des lymphocytes pendant 2 à 3 semaines, pour générer des cultures TIL pures. Si les cellules tumorales autologues sont disponibles, les cultures TIL individuelles peuvent être sélectionnées en fonction d'attributs tels que la sécrétion et la cytotoxicité d'interféron- γ (IFN- γ) réactif aux tumeurs (Dudley *et al.*, 2003).

*Les cultures TIL sélectionnées sont soumises à un protocole d'expansion rapide (REP) en présence d'un excès de cellules nourricières irradiées, d'un anticorps ciblant le complexe CD3 du TCR et d'IL-2 à forte dose (Andersen *et al.*, 2018).

*la lymphodéplétion transitoire de l'hôte par l'administration de cyclophosphamide et de fludarabine puis la perfusion des TIL chez le patient (Klebanoff *et al.*, 2005)

III.5. les immunothérapies actives

III.5.1. Vaccination antitumorale

Le concept de la vaccination antitumorale se fonde principalement sur l'induction et l'activation de l'immunité cellulaire via les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ et non pas sur l'immunité humorale via la production d'anticorps. Le principe des vaccins anti-tumoraux est d'éduquer et renforcer le système immunitaire, via les épitopes dérivés des antigènes spécifiques de tumeur et présentés par les molécules du CMH. Pour la vaccination, l'antigène peut être délivré sous forme de protéine complète, de peptides, d'ADN libéré nu ou via un vecteur viral, et il peut également être présenté par des cellules présentatrices d'antigènes comme les cellules dendritiques. L'utilisation concomitante d'adjuvant permet l'activation de l'immunité (Figure12) (Schillert *et al.*, 2015).

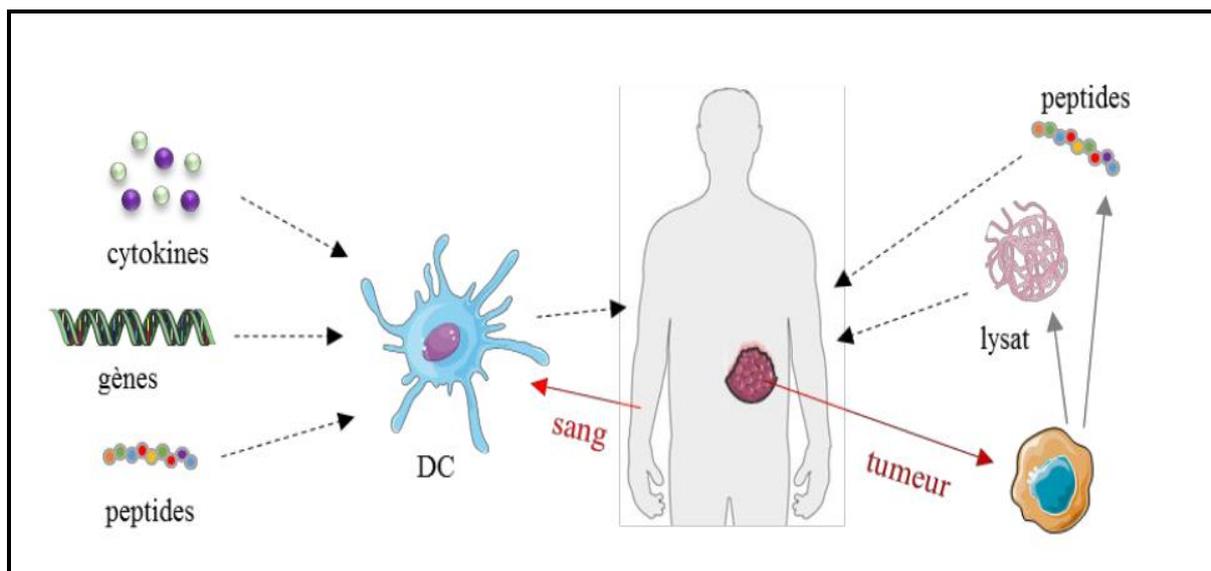


Figure 12 : Différentes stratégies de vaccination antitumorale (Butterfield., 2015).

III.5.2. Vaccinations moléculaires et génétiques

Le développement de stratégies vaccinales portant l'antigène d'intérêt sous une forme génétique à l'aide d'acide nucléique (ADN, ARN) ou moléculaire, à l'aide de protéine ou de peptide, font l'objet de recherches intensives.

Ces approches vaccinales utilisent des vecteurs qui permettent de véhiculer l'antigène afin d'en augmenter l'efficacité. On distingue des vecteurs viraux et bactériens, les virus ou des bactéries intracellulaires vivants, atténués et génétiquement manipulés pour exprimer des antigènes hétérologues, peuvent être utilisés comme vecteurs pour délivrer des immunogènes au système immunitaire (Géraldine *et al.*, 2014).

III.5.2.1. Vaccins anticancéreux à base d'ADN

La vaccination par ADN est une approche immunothérapeutiques intéressante contre le cancer en raison de sa simplicité, de sa stabilité et de sa sécurité. Elle consiste à l'injection d'un ADN plasmidique qui code pour l'antigène et d'autres gènes d'intérêt sous le contrôle d'un promoteur mammifère est délivré dans les tissus de l'hôte ; Ensuite exprimé par les cellules transfectées, qui peuvent être des cellules présentatrices d'antigènes mais aussi des cellules épithéliales ou musculaires, selon la route d'injection du vaccin (Webste *et al.*, 1997). les vaccins à ADN sont capables de déclencher des réponses immunitaires innées et, selon leurs conceptions et leurs sites de délivrance, elles peuvent également déclencher des réponses immunitaires humorales et cellulaires spécifiques à l'antigène (Rice *et al.*, 2008).

III.5.2.2. Avantages du vaccin a ADN

L'utilisation de plasmides d'ADN pour générer des antigènes *in vivo* pour l'immunothérapie anticancéreuse offre plusieurs avantages et bénéfices pratiques résumé au tableau ci-dessous :

(Benjamin *et al.*, 2014)

Tableau 02 : les avantages de vaccin à ADN

	Avantages du vaccin ADN
Conception	Permet une conception simple et flexible, peut coder une large gamme d'antigènes et de molécules immunomodulatrices
Immunologie	Déclenche des réponses immunitaires innées et adaptatives, induit à la fois une immunité cellulaire à médiation par anticorps et cytotoxique, production d'antigène à long terme
sécurité	Pas de risque d'infection pathogène, pas d'effet indésirable clinique ni de toxicité, pas de production d'anticorps anti-ADN permettant une administration répétée
La stabilité	Stable à la chaleur, facile à stocker et à transporter sans avoir besoin d'une chaîne du froid
Rentabilité	Production rapide, facile à concevoir, très reproductible, parfait pour la production et l'administration à grande échelle

III.5.3. Vaccination a base des cellules dendritiques

Au cours des deux dernières décennies, des efforts remarquables investis sur le développement d'immunothérapies anticancéreuses basées sur des CD (Palucka *et al.*, 2012). Cette vague intense d'investigations précliniques et cliniques reflète a l'importance et la position critique occupée par les CD entre l'immunité innée et l'immunité adaptative, et la capacité de certains sous-ensembles de CD à générer des réponses immunitaires anticancéreuses robustes et thérapeutiquement pertinentes (Merad *et al.*, 2013).

Le but de cette stratégie est d'induire les lymphocytes T effectrices qui peuvent réduire la masse tumorale spécifiquement et qui peuvent induire une mémoire immunologique pour contrôler la rechute tumorale. Dans ce processus, la première étape consiste à fournir aux CD des antigènes spécifiques de la tumeur. Ceci peut être réalisé soit en cultivant des DC ex vivo qui ont été dérivées de patients avec un adjuvant (qui induit la maturation des DC) et l'antigène spécifique de la tumeur, puis en réinjectant ces cellules chez le patient, ou en incitant les CD à absorber l'antigène spécifique de la tumeur in vivo. Les DC peuvent également être utilisées directement après leur génération ex vivo et leur injection aux patients (Chomara *et al.*, 2003).

Chapitre IV : Méthodologie De l'étude

1. L'objectif

Ces dernières années de très nombreuses approches d'immunothérapie antitumorale ont été développées. Cette stratégie qu'y a comme but de stimuler ou amplifier l'immunité du patient atteint du cancer pour tuer la tumeur. L'immunothérapie a mis en lumière la complexité des mécanismes de l'immunité antitumorale, mais son intérêt est souligné par le lancement récent de plus d'un grand nombre d'essais cliniques dans plusieurs types de cancer.

L'objectif de ce travail est de montré l'efficacité des quatre stratégies d'immunothérapie (immunothérapie par des anticorps monoclonaux, immunothérapie par transfert adaptatif des cellules T, immunothérapie par vaccination à base de cellule dendritiques et immunothérapie par vaccin à ADN) dans le traitement du cancer et de prouvé la possibilité d'utilisé plusieurs stratégie d'immunothérapie pour traiter le même type du cancer (on a choisi pour cette étude l'un des cancer les plus fréquent « le cancer du sien » comme exemple).

2. Schéma de l'étude

On a fait une synthèse de données obtenues à partir des articles concernant l'évaluation de l'efficacité d'une stratégie de l'immunothérapie antitumorale dans le traitement du cancer du sien (on a choisi pour cette étude quatre stratégie : immunothérapie par des anticorps monoclonaux, immunothérapie par transfert adaptatif des cellules T, immunothérapie par vaccination à base de cellule dendritiques et vaccin à ADN) en utilisant des modèles et des lignes cellulaire humain. Une analyse profonde a été réalisée pour chaque article. Ainsi, les résultats obtenus par les différents tests appliqués ont été bien évalué pour prouver l'efficacité de ces stratégies.

2.1. Recherche bibliographique

La recherche d'articles originaux a été effectuée à partir de Google scholar et les bases de données science direct et springer, en utilisant les mots clés suivant : immunothérapie anticancéreux, vaccin antitumorale, anticorps anticancéreux, vaccin +cellules dendritiques, immunothérapie + cancer du sien...etc. On a choisi seulement les articles qui parlent sur l'application de ces stratégies d'immunothérapie pour traiter le cancer du sien (Le Tableau Irésume les caractéristiques des articles choisis). D'une autre part, on a exclu des articles en basant sur les critères suivants : Articles ne contiennent pas de résumé, les articles publié avant 2017, les articles de langue autre que l'anglais, des articles sur d'autre type de cancer

que le cancer du sien, articles parlent sur d'autres stratégies que les stratégies qu'on a choisies, structure d'article autre que le model IMReD.

2.2. Sélection des articles

La sélection des articles pertinents a été faite en trois étapes. En premier lieu, on a choisi les articles en basant sur le titre et la date de publication pour chaque article. Ensuite, on a fait une lecture rapide pour chaque article choisi précédemment en basant beaucoup plus sur le résumé, on a ainsi exclu des articles qui ne répondent pas aux critères de sélection. Finalement, on a subi une lecture profonde et une comparaison entre les articles qui traités la même stratégie pour faire le choix final.

2.3. Analyse des articles sélectionnés

On a fait compte dans l'analyse des articles sélection aux principes méthodologiques des études, les résultats obtenus, et la conclusion finale de chaque travail. L'analyse a été organisée en montrant : la stratégie étudiée et leur type, les méthodes utilisées, les différents paramètres étudiés, les principaux résultats et les conclusions(tableau 03) .

Tableau 3 : caractéristiques des articles sélectionnés

Références	Stratégie étudiée	Type de l'étude	Le model et/ou la ligne cellulaire étudié	Les paramètres étudiés
Bajgain et al., 2018	Transfert des cellules T	<i>In vitro</i>	Lignées cellulaires MDA MB 468, MCF-7 et 293T	L'expression transgénique du CAR ± ICR et MUC1 La fonction des cellules CAR / ICR T
		<i>In vivo</i>	Souris NSG femelles	L'activité antitumorale (volume de la tumeur, suivi des LT)
Geng et al., 2019	Vaccination à ADN	<i>In situ</i>	Splénocytes de souris vaccinées et stimulés avec du FAP α	La cytotoxicité, IL-2, IL4, IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α , TGF- β , GzmB, GM-CSF, PD-L1, FoxP3, FAP α , collagène I, SDF- 1, CCL2, VEGFa et PDGF
		<i>In vivo</i>	Souris femelles BALB	La croissance tumorale ; les proportions de cellules T CD3 +, CD3 + CD8 + et CD3 + CD4 + Temps de survie
Ashraf et al., 2019	Anticorps monoclonaux	<i>In vivo</i>	Souris femelles Athymiques	L'activité antitumorale ; anti-cath-D F1 et E2
Zhanget al., 2020	Vaccination à base de CD	<i>In vivo</i>	Souris BALB	La croissance tumorale ; Niveaux miARN ; T CD8 ;

Résultats

3. Résultats

1. Article de Bajgain *et al.*, 2018

CAR T cell therapy for breast cancer:harnessing the tumor milieu to drive T cellactivation

Objectif: Evaluer *in vitro* et *in vivo*, l'activité anti-tumorale des cellules T transgéniques (exprimées des récepteurs d'antigènes chimériques (CAR).

Méthode : Des recepteurs d'antigène chimérique CAR avec une spécificité contre l'antigène MUC1 associé à la tumeur, de première génération (1G - CD3 ζ) et de deuxième génération (2G - 41BB.CD3 ζ) ont été construits en utilisant la séquences cFv HMFG2.

De plus, un récepteur de cytokine inversé reliant l'exodomaine du récepteur IL4 à l'endodomaine du récepteur IL7 (4 / 7ICR) a été co-exprimées avec des cellules CAR T de la premier génération (1G CAR.MUC1) pour former les cellules (1G.4 / 7ICR) et de la deuxième génération (2G CAR.MUC1) pour former les cellules (2G.4 / 7ICR).

Après transductionn étrovirale, l'expression transgénique du CAR \pm ICR a été évaluée par cytométrie en flux. La fonction des cellules CAR / ICR T *in vitro* a été mesurée en évaluant la prolifération cellulaire et l'activité cytotoxique à court et long terme en utilisant des cellules MUC1 + MDA MB 468 comme cibles. L'activité anti-tumorale *in vivo* a été évaluée en utilisant des souris porteuses de tumeur MDA MB 468 produisant de l'IL4 en utilisant des compas pour évaluer le volume de la tumeur et l'imagerie par bioluminescence pour suivre les cellules T.

Résultats : Dans le milieu tumoral riche en IL4 :

*Les cellules T de premier génération(1G CAR.MUC1) n'ont pas réussi à se dilater ou à tuer les tumeurs MUC1 +, alors que la coexpression avec 4 / 7ICR(1G.4 / 7ICR) favorisait l'expansion des cellules T, en l'absence de signaux co-stimulateurs, les cellules excédantes présentaient un épuisement phénotype caractérisé par une régulation positive de PD-1 et TIM3 et n'a pas réussi à contrôler la croissance tumorale.

* Les cellules T de la deuxième génération(2GCAR.MUC1) (signal 1 = activation + signal 2 =co-stimulation) coexprimées avec 4 / 7ICR (signal 3 - cytokine),se sont expansées de manière sélective au site tumoral et ont produit un contrôle tumoral puissant et durable *in vitro* et *in vivo*.Après 5 semaines de traitement, la taille de la tumeur chez les animaux traités avec 1G.4 / 7ICR a diminué (figure 13).Alors que la tumeur est disparue complètement chez toutes les souris traitées par les cellules T2G.4 / 7ICR (figure 14).

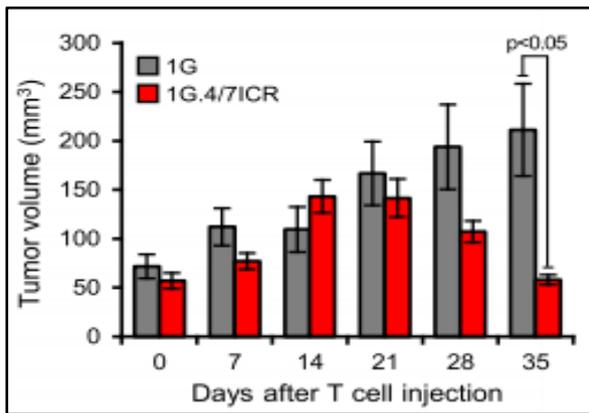


Figure 13: c Volume tumoral mesuré au pied à coulisse (moyenne \pm SEM, $n = 3-5$ / groupe). La signification a été déterminée par ANOVA bidirectionnelle. $p < 0,05$ au jour 35.

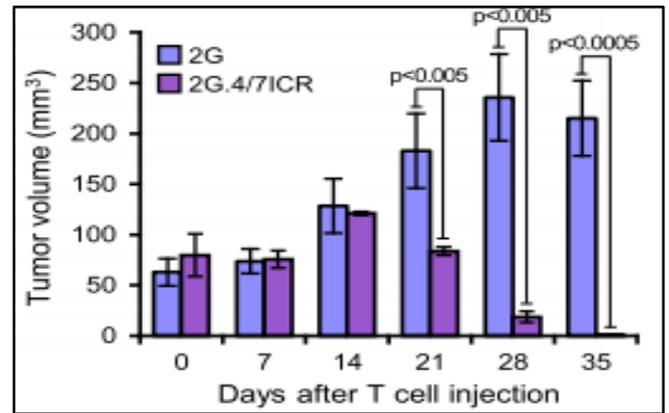


Figure 14 : Volume de la tumeur mesuré par pied à coulisse. La signification a été déterminée par ANOVA bidirectionnelle.

Conclusion : Cette étude a montré que le transfert adaptatif des cellules T pour traiter le cancer du sien est possible. De plus, l'étude souligne l'importance de fournir aux cellules T transgéniques des signaux qui récapitulent la signalisation physiologique du TCR - [activation (signal 1), co-stimulation (signal 2) et support des cytokines (signal 3)] - pour favoriser la persistance in vivo et la formation de la mémoire.

2. Article de Geng *et al.*, 2019

A DNA vaccine expressing an optimized secreted FAP α induces enhanced anti-tumor activity by altering the tumor microenvironment in a murine model of breast cancer

Objectif: Evaluer l'efficacité d'un vaccin à ADN exprimant la protéine d'activation des fibroblastes α (FAP α) dans un modèle murin de cancer du sein.

Méthode : Trois types des plasmides ont été construits (shF (m), mF (m) et OshF (m)), de façon que chaque plasmide reçoit l'une des fragments suivantes : Le fragment shF (m) est une forme courte de FAP α humaine contenant le domaine extracellulaire et une séquence signal PA à l'extrémité N terminale ; Le fragment-mF (m) contenait une FAP de souris, qui a été obtenue à partir de l'ARN total de tissus de cancer du sein de souris par RT-PCR ; Le Fragment-OshF (m) avait la même séquence d'acides aminés que shF (m), mais l'homologie de séquence nucléotidique était réduite à 76%.

Tous les fragments ont été clonés dans le vecteur CpVR pour générer les plasmides CpVRshF (m), CpVR-mF (m), et CpVR-OshF (m). Les plasmides sont appelés respectivement hF (m), shF (m), mF (m) et OshF. Puis l'immunogénicité des trois vaccins a été évaluée. Quatre groupes de souris BALB / c ($n = 5$) ont été immunisés 3 fois toutes les 2 semaines. Les groupes Vec, hF (m), shF (m)

etmF (m) ont été immunisés avec le vecteur CpVR, hF (m), shF (m) et mF (m), respectivement. Deux semaines après l'immunisation finale, toutes les souris ont été sacrifiées et des splénocytes isolés ont été utilisés pour détecter les réponses immunitaires cellulaires par des dosages ELISpot et CTL.

Résultats : Le groupe shF (m) présentait des fréquences plus élevées de cellules T CD8 + sécrétant l'IFN γ spécifiques de FAP α , comme détecté par ELISpot ($P < 0,01$), des réponses CTL plus efficaces et l'expression d'IL-2 dans le milieu de culture sécrété par les splénocytes (stimulés par FAP α) chez ce groupe était plus élevée que dans les autres groupes ($P < 0,05$). Alors que le vaccin FAP α humain [hF (m)] et le vaccin FAP α de souris [mF (m)] induisaient des réponses immunitaires similaires. D'une autre part, tous les vaccins pourraient inhiber la croissance des tumeurs, mais shF (m) était plus efficace que d'autres vaccins en termes de taille et de poids des tumeurs ($P < 0,001$). De plus, le vaccin shF (m) a montré un meilleur effet régulateur dans le TME que ceux de hF (m) et mF (m), qui avaient des effets similaires (figure 15).

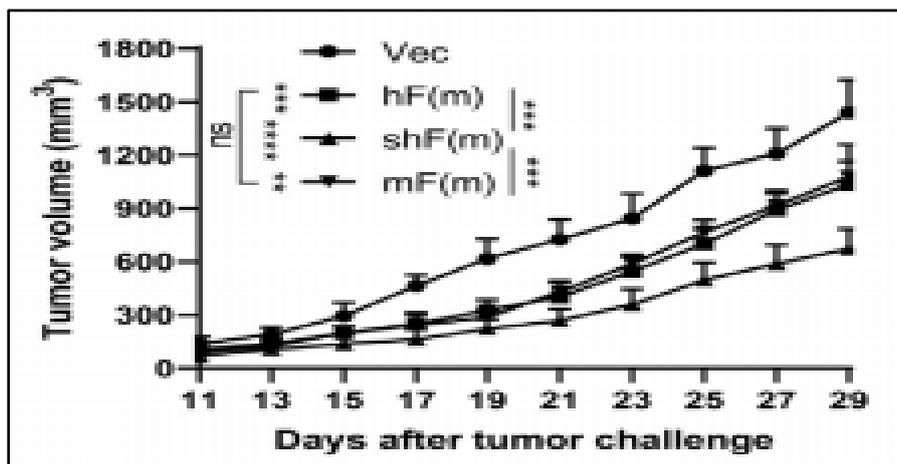


Figure 15: La croissance tumorale chez les trois groupes et le groupe contrôle (Vec), la croissance tumorale a été mesurée tous les 2 jours pendant 29 jours après la provocation tumorale. (***) $P < 0.001$; (****) $P < 0.0001$)

Conclusion : Cette étude démontre l'efficacité d'un vaccin à ADN exprimant un FAP α optimisé pour induire des cellules T CD8 + spécifiques de FAP α pour cibler les CAF et détruire le microenvironnement tumoral (TME). Mais, ce vaccin convient à de futures recherches cliniques en raison de sa faible homologie avec la séquence humaine d'origine.

3. Article de Ashraf *et al.*, 2019

Immunotherapy of triple-negative breast cancer with cathepsin D-targeting antibodies.

Objectif :

Evaluer l'efficacité d'une stratégie immunothérapeutiques basée sur les anticorps immunomodulateurs anti-cath-D pour traiter les patients atteints de TNBC.

Méthode :

La valeur pronostique et la localisation de Cath-D est évaluée par transcriptomique, protéomique et immunohistochimie chez des patients atteints de TNBC. Les fragments de scFv humains anti-cath-D de première classe se liant à la fois à la cath-D humaine et à la souris ont été générés en utilisant la présentation sur phage et clones au format IgG1 λ humain (F1 et E2). La biodistribution des anticorps anti-cath-D, l'efficacité antitumorale et les mécanismes sous-jacents *in vivo* sont étudiés dans des xénogreffes tumorales TNBC MDA-MB-231 chez des souris athymiques. L'effet antitumoral est évalué dans les xénogreffes de patients TNBC (PDX).

Résultat :

Après l'injection intrapéritonéale d'anticorps marqués au lutétium 177 (^{177}Lu -F1 et ^{177}Lu -E2), Les images SPECT / CT du corps entier acquises aux 24, 48 et 72 h montrés que ^{177}Lu -F1 et ^{177}Lu -E2 accumulés dans les xénogreffes tumorales MDA-MB-321. Ces résultats indiquent que F1 et E2 se localisent et s'accumulent, dans les xénogreffes TNBC MDA-MB-231.

Les anticorps anti-cath-D F1 et E2 inhibent la croissance de la tumeur TNBC MDAMB-231 et améliorent la survie. Lorsque les tumeurs MDA-MB-231 ont atteint 50 mm³, nous avons traité les souris par F1, E2 (15 mg / kg) ou une solution saline (contrôle) par injection intrapéritonéale 3 fois par semaine pendant 32 jours (jours 23 à 55 après la greffe), et les a sacrifiés quand le volume de la tumeur a atteint 2000 mm³. Le traitement avec F1 ou E2 a significativement retardé la croissance tumorale par rapport au contrôle (Figure 16B; $P < 0,001$ pour F1, $P = 0,002$ pour E2). Au jour 55, le volume de la tumeur réduit de 58% dans le F1 ($P = 0,0005$) et de 49% ($P = 0,0026$) dans le groupe E2 par rapport au groupe témoin (Figure 16C). De plus, le taux de survie global, reflété par un volume tumoral inférieur à 2000 mm³, était significativement plus longue chez les souris traitées avec F1 ou E2 que chez les souris témoins, avec une survie médiane de 72 et 64 jours pour les groupes F1 et E2 respectivement, contre 57 jours pour les animaux témoins (Figure 16D); analyse de survie de Kaplan-Meier, $P = 0,0005$ pour F1, $P = 0,0016$ pour E2).

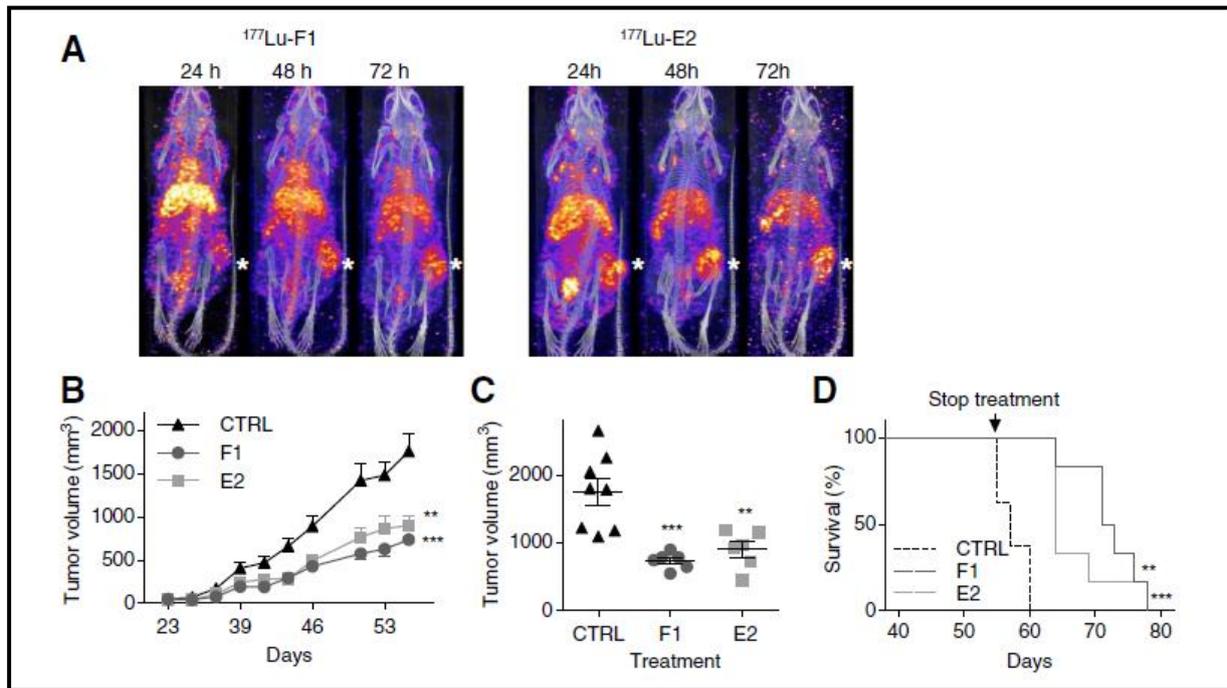


Figure 16 : Les anticorps anti-cath-D F1 et E2 s'accumulent dans les xénogreffes tumorales MDA-MB-231, réduisent la croissance tumorale *in vivo* et améliorent la survie.

Conclusion:

Cette étude démontre que la cath-D est une cible extracellulaire spécifique de la tumeur dans le TNBC elle est adaptée à la thérapie à base d'anticorps. De plus, cette étude valide l'efficacité d'une stratégie immunomodulatrice basée sur des anticorps contre cath-D pour traiter les patients atteints de TNBC.

4. Article Zhang *et al.*, 2020

miRNA-5119 regulates immune check points in dendritic cells to enhance breast cancer immunotherapy

Objectif:

Evaluer, l'efficacité des vaccins à base des cellules dendritique à miARN-5119 dans l'amélioration de la réponse immunitaire antitumorale contre le cancer du sein chez un modèle murin.

Méthode:

Génération des souris BALB / c âgées de 6 à 8 semaines d'homogreffe syngénique *in vivo* porteuses de tumeurs du cancer du sein 4T1. Les CD transfectées par des miARN et puisées avec l'antigène 4T1 généré par congélation-décongélation des cellules tumorales du sein de souris 4T1 (50 ng / ml) ont été injectées chez les souris. Extraction de miARN et synthèse d'ADNc Transcription inverse

utilisation du qPCR (RT-qPCR) pour mesurer les niveaux de miARN. Mesure de la prolifération des cellules T spécifiques de l'Ag puis la Mesure de l'apoptose des lymphocytes T.

Résultat :

La croissance tumorale est réduite chez les souris l'homogreffe porteuses de tumeurs du sein 4T1 traité par le vaccin DC transfectées par mimique miR-5119. à la fois en termes de poids de la tumeur (Figure 17b) et la taille (Figure 17c). En revanche, l'administration de miR-5119 les vaccins à cellules DC transfectées par un inhibiteur ont favorisé la croissance tumorale par rapport à la croissance tumorale après traitement avec des vaccins DC témoins (Figure 17a – c). Ces données suggèrent que la transfection avec miR-5119 peut améliorer l'immunothérapie antitumorale à base de DC chez les souris porteuses de tumeurs du sein.

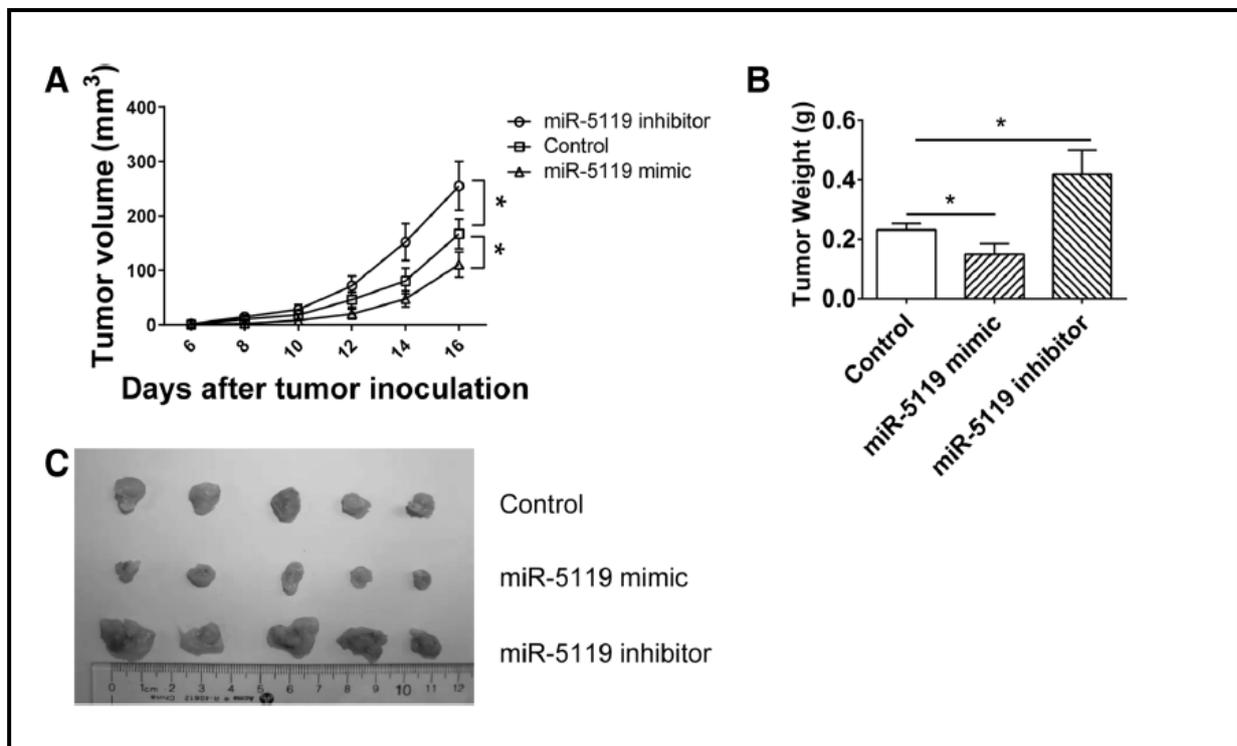


Figure 17 : Les vaccins DC à imitation miR-5119 améliorent l'anti-tumeur thérapie du Cancer du sein. Des souris porteuses de tumeurs mammaires ont été injectées i.v. avec Des vaccins DC mimiques miR-5119 aux jours 0, 7 et 14. Trois semaines après l'inoculation De la tumeur, les souris ont été sacrifiées et les tumeurs ont été collectées.

Conclusion:

Cette étude montre que Le traitement avec le vaccin micro-ingénierie miR-5119 est efficace dans le contrôle de la croissance tumorale de l'homogreffe syngénique de souris et améliore l'immunité antitumorale.

Synthèse et discussion générale

Selon l'OMS, le cancer constitue la deuxième cause de décès dans le monde, (OMS, 2018). Pendant des années le cancer représente un sujet de recherche très intéressant, les chercheurs ont réussi à éclaircir une partie importante sur la physiopathologie et les différentes causes de plusieurs types de cancer. Ce qui lui permet de définir pas mal des stratégies thérapeutiques adaptées à chaque situation. Malheureusement, ce développement n'était pas suffisant pour limiter le nombre horrible des décès au monde. D'ailleurs, la majorité des stratégies thérapeutiques utilisées manquent de spécificité et ont des effets secondaires très mal et intenses. Récemment, les scientifiques orientent leur intérêt au développement des thérapies ciblées plus spécifiques avec moins d'effets secondaires. L'immunothérapie est l'une des nouvelles approches qui ont montré des résultats très intéressants et prometteurs. Elle agit sur le système immunitaire du patient pour lutter contre la maladie.

L'immunothérapie est basée sur plusieurs stratégies afin d'armer le système immunitaire contre la tumeur : les vaccins thérapeutiques, la thérapie cellulaire, les immunomodulateurs... etc. De plus, pour le traitement du même cancer on peut utiliser plusieurs stratégies d'immunothérapie. D'ailleurs, on a choisi pour cette étude le même type de cancer « le cancer du sein ». Ce choix a été fait à cause de la célébrité de ce type de cancer et le nombre effrayant de personnes atteintes par lui dans le monde, il représente également la principale cause de décès par cancer chez les femmes. En Algérie, parmi les types de cancer chez les femmes, le cancer du sein représente 40.7% du total, c'est environ de 11847 cas en 2018 (Ammokrane.I, 2018). La chirurgie puis la chimiothérapie sont les stratégies thérapeutiques utilisées dans le protocole thérapeutique du cancer du sein, c'est une stratégie assez douloureuse et massive. Maintenant, les immunologues visent à améliorer cette expérience de thérapie en basant sur l'immunothérapie. Tout d'abord, plusieurs stratégies d'immunothérapies donnent des résultats très prometteurs.

Les résultats de l'étude de **Ashraf et al.,(2019)** comme exemple ont montré l'efficacité des anticorps monoclonaux dans la lutte contre ce type de cancer, les anticorps anti-cath-D F1 et E2 qui sont étudiés sont accumulés dans les xénogreffes tumorales TNBC MDA-MB-231, est inhibé la croissance tumorale et amélioré la survie des souris sans toxicité apparente. Ce qui favorise les arguments que ce genre de thérapie a moins des effets secondaires. Selon **Ashraf et al.,(2019)**, La réponse antitumorale a été déclenchée par l'activation des cellules NK via une régulation positive d'IL-15, associée à la production de granzyme B et de perforine, et la libération de cytokine antitumorale IFN γ . L'anticorps F1 également empêché le recrutement tumoral des macrophages M2 et associés aux tumeurs immunosuppressives. La

partie Fc de F1 activer les le système du complément et des cellules effectrices immunitaires innées, ce qui entraîne la destruction des cellules cancéreuses ciblées par anticorps par cytotoxicité dépendante du complément, dépendante des anticorps phagocytose cellulaire ou cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).

La thérapie cellulaire aussi a donné des bons résultats. Les travaux de **Bajgainet al.,(2018)** ont montré que les cellules CAR T améliorées par co-expression du récepteur de cytokine inverse (ICR) ont la capacité de détruire la tumeur complètement et d'avoir une mémoire immunitaire lui permet d'agir contre le tumeur dans le cas du rechute. Selon **Bajgain et al.,(2018)**, La combinaison de l'ICR dans les CAR T protégeait ces cellules transgéniques des effets inhibiteurs de l'IL4, augmentait l'expansion des cellules T au site tumoral et améliorait l'activité antitumorale des cellules transgéniques. Néanmoins, cette étude a prouvé que les cellules CAR T comme toutes les cellules T nécessitent la présence de 3 signaux [reconnaissance de l'antigène (signal 1), co-stimulation (signal 2) et cytokine (signal 3)] pour une activation puissante et la formation de la mémoire à long terme. En effet, les cellules CAR T qui reçoivent les 3 signaux [activation des cellules T (signal 1) et co-stimulation (signal 2) – fournie par le support 2G CAR.MUC1 et cytokine (signal 3) - fournie par le 4 / 7ICR], ont montré des réponses cellulaires efficaces, soulignant l'importance de récapituler la signalisation physiologique des cellules T dans une cellule transgénique afin de produire des effets anti-tumoraux durables.

D'une autre part, une fraction relativement important de patients ne peuvent pas bénéficier de ces approches en raison d'un microenvironnement tumoral immunodéprimé, qui fournit des nutriments pour la croissance tumorale et supprime le système immunitaire (Hu Et Polyak, 2008 ; Beckeret al., 2013). En tant que partie importante de la TME, les CAF jouent un rôle de premier plan dans la croissance, la progression et la métastase des tumeurs en produisant des facteurs solubles qui modulent l'ECM (Buache& Rio, 2014).

L'étude du **Genget al., 2019**, a vérifié que les vaccins anticancéreux ciblant le FAP α , qui est exprimé sur les CAF, atténuent la croissance tumorale en induisant une infiltration des lymphocytes T CD8 +, ce qui réduit finalement le nombre de CAF et élimine les composants immunosuppresseurs dans le TME. Le vaccin ciblé FAP α [shF (m)] développé par le groupe de **Genget al., 2019** ne contient que le domaine extracellulaire du FAP α humain (acides aminés 27 à 760) et une séquence signal tPA fusionnée au N- région terminale. Car des études récentes ont montré que les vaccins contenant du FAP α complet présentent des problèmes de sécurité .De plus, le FAP α humain pourrait stimuler les cellules mononuclées du sang

périphérique humain pour produire des lymphocytes T spécifiques du FAP α , ce qui prouve qu'un vaccin FAP α humain pourrait être utilisé pour l'immunothérapie du cancer humain. En outre et selon **Geng et al., 2019**, malgré le vaccin OshF (m) améliorant les réponses immunitaires anti-tumorales des lymphocytes T et réduisant le nombre de CAF dans le TME, cela n'a pas prolongé de manière significative la durée de survie des souris. Cela peut être dû au fait que tous les vaccins mentionnés dans cet article ne visent qu'un seul antigène (FAP α), ce qui fait que les réponses immunitaires induites par les vaccins n'agissent que sur les FAP α + CAF. Des études antérieures ont montré qu'un vaccin contre les cellules cancéreuses exprimant la FAP α peut cibler à la fois les cellules cancéreuses et les FAP α + CAF, et prolonger considérablement la durée de survie des souris par rapport au vaccin à cellule unique cancéreuse. Par conséquent, OshF (m) pourrait avoir de meilleurs effets thérapeutiques s'il était combiné avec d'autres vaccins ciblant les cellules cancéreuses.

D'autre part, Les vaccins à base des cellules dendritiques ont prouvés aussi leur efficacité. Selon les travaux de **Zhang et al., 2020** la vaccination à base des DC à imitation miR-5119 régulent les facteurs PD-L1, IDO2 et FoxP3 qui inhibe l'immunité antitumorale, la désactivation de PD-L1 améliore la production des cytokines par les cellules T épuisées récupéré, diminution l'apoptose des lymphocytes T CD8. La diminution de la taille et le poids de la tumeur est à cause de la cytotoxicité accrue des lymphocytes T CD8+.

Les résultats obtenus à partir de ces travaux donnent un grand espoir pour les chercheurs et les patients atteints du cancer. Les différentes stratégies montrent une efficacité durable contre la tumeur ou leur environnement. Malgré, la combinaison entre deux stratégies est nécessaire par fois pour améliorer les résultats, comme le cas du vaccin contre la FAP α qui nécessite la combinaison dans un vaccin contre les cellules cancéreuses.

Conclusion

Pour des années, le mot cancer était extrêmement terrifiant. La thérapie anticancéreuse y compris la chimiothérapie, la radiothérapie ou la chirurgie ajoute une autre souffrance au patients, c'est à cause de ça on appelle les gens qui guérissent du survivants. L'immunothérapie a permis d'ouvrir les perspectives pour pas males des patients qui souffrent à cause de processus thérapeutique trop douloureux ou bien de nombreux cancers n'ayant pas des solutions thérapeutiques optimales à l'heure actuelle et avec cette approche ils ont envisagé leur traitement.

Cependant, comme on a pu le voir pendant ce travail, les stratégies d'immunothérapies représentent un outil promoteur dans le combat contre le cancer. En effet, les études sélectionnées dans ce travail montrent le progrès important dans ce domaine. En effet, des travaux restent à effectuer pour améliorer et adapté ces stratégies pour l'usage humain, surtout pour les vaccins, qui présentent l'obstacle des sécurités. Encore, les recherche doivent continuer à décrire l'immunité anti-cancer parce qu'en comprenant mieux ce domaine que on peut proposer de nouvelles solutions thérapeutiques.

Finalement, Lise Bourbeau a dit dans leur livre « le cancer - un livre qui donne de l'espoir » : "Un cancer n'est pas une fatalité mais bien un message en vue de vous aider à retrouver le bonheur et la paix intérieure. Le cancer devient donc ici une opportunité de transformation et d'amour de soi".

Références

A

Ahmetlić F, Riedel T, Hömberg N, Bauer V, Trautwein N, Geishauser A, Sparwasser T, Stevanović S, Röcken M, Mocikat R. Regulatory T Cells in an Endogenous Mouse Lymphoma Recognize Specific Antigen Peptides and Contribute to Immune Escape. *Cancer Immunol Res.* 2019; 7(4):600-608.

Algarra I, Collado A, Garrido F. Altered MHC class I antigens in tumors. *Int J Clin Lab Res.* 1997; 27(2):95-102.

Almand B, Resser JR, Lindman B, Nadaf S, Clark JI, Kwon ED, Carbone DP, Gabrilovich DI. Clinical significance of defective dendritic cell differentiation in cancer. *Clin Cancer Res.* 2000; 6(5):1755-66.

Andersen R, Borch TH, Draghi A, Gokuldass A, Rana MAH, Pedersen M, Nielsen M, Kongsted P, Kjeldsen JW, Westergaard MCW, Radic HD, Chamberlain CA, Hölmich LR, Hendel HW, Larsen MS, Met Ö, Svane IM, Donia M. T cells isolated from patients with checkpoint inhibitor-resistant melanoma are functional and can mediate tumor regression. *Ann Oncol.* 2018 ;29(7):1575-1581.

Andrew M, Scott A, Wolchok J, Old L. Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer.* 2012 ;12: 278-287.

Arbab AS, Liu W, Frank JA. Cellular magnetic resonance imaging: current status and future prospects. *Expert Rev Med Devices.* 2006;3(4):427-439.

Ashraf Y, Mansouri H, Laurent-Matha V, Alcaraz LB, Roger P, Guiu S, Derocq D, Robin G, Michaud HA, Delpech H, Jarlier M, Pugnère M, Robert B, Puel A, Martin L, Landomiel F, Bourquard T, Achour O, Fruitier-Arnaudin I, Pichard A, Deshayes E, Turtoi A, Poupon A, Simony-Lafontaine J, Boissière-Michot F, Pirot N, Bernex F, Jacot W, du Manoir S, Theillet C, Pouget JP, Navarro-Teulon I, Bonnefoy N, Pèleguin A, Chardès T, Martineau P, Liaudet-Coopman E. Immunotherapy of triple-negative breast cancer with cathepsin D-targeting antibodies. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):29.

B

Bailey JR, Bland PW, Tarlton JF, Peters I, Moorghen M, Sylvester PA, Probert CS, Whiting CV. IL-13 promotes collagen accumulation in Crohn's disease fibrosis by down-

regulation of fibroblast MMP synthesis: a role for innate lymphoid cells. *PLoS One*. 2012;7(12):52-332.

Bajgain P, Tawinwung S, D'Elia L, Sukumaran S, Watanabe N, Hoyos V, Lulla P, Brenner MK, Leen AM, Vera JF. CAR T cell therapy for breast cancer: harnessing the tumor milieu to drive T cell activation. *J Immuno ther Cancer*. 2018;6(1):34.

Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(5):361-371.

Bard D, Barouki R, Benhamou S, Bénichou J, Clavel J, Jouglu E, Launoy G. Cancer: approche méthodologique du lien avec l'environnement. *N Engl J Med*. 2005;7(3):61-75.

Basset P, Okada A, Chenard MP, Kannan R, Stoll I, Anglard P, Bellocq JP, Rio MC. Matrix metalloproteinases as stromal effectors of human carcinoma progression: therapeutic implications. *Matrix Biol*. 1997;15(8-9):535-41.

Becker JC, Andersen MH, Schrama D, Straten PT. Immune-suppressive properties of the tumor microenvironment. *Cancer Immunol Immunother*. 2013; 62(7):1137-48.

Berenblum I, Shubik P, The role of croton oil applications, associated with a single painting of a carcinogen, in tumour induction of the mouse skin. *Br J Cancer*. 1947;6(2); 379-382.

Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1350-1358.

Boon T, Brichard VG, Eynde BVD. Antigènes de rejet des tumeurs et immunothérapie spécifique du cancer. *Med Sci*. 1995; 11(2): 1279-87.

Boshoff C, Weiss R. AIDS-related malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2002 ;2 : 373-82.

Bouet F, Catros V. Réponse immunitaire antitumorale: nouvelles perspectives dans le traitement du carcinome à cellules rénales. *Annales de Biologie Clinique*. 2004 ; 62(3) : 257-268.

Bouzin C, Brouet A, De Vriese J, DeWever, J., et Feron, O. Effets du facteur de croissance endothéliale vasculaire sur les interactions lymphocytes-endothélium: identification de la cavéoline-1 et de l'oxyde nitrique comme points de contrôle de l'anergie des cellules endothéliales. *J Immunolo*. 2007;178 (3): 1505-1511.

Braun S, Vogl FD, Naume B, Janni W, Osborne MP, Coombes RC, Schlimok G, Diel IJ, Gerber B, Gebauer G, Pierga JY, Marth C, Oruzio D, Wiedswang G, Solomayer EF,

Kundt G, Strobl B, Fehm T, Wong GY, Bliss J, Vincent-Salomon A, Pantel K. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(8):793-802.

Brücher BL, Jamall IS. Epistemology of the origin of cancer: a new paradigm. *BMC cancer.* 2014 ;14(1) : 1-15.

Buache É, Rio MC. Le stroma tumoral-Un terreau fertile pour la cellule cancéreuse. *Méd sci.* 2014 ; 30(4) : 385-390.

Burnet FM. (1957). A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Australian Journal of Science.* 1957 ; 20(3) :67-9.

C

Capp JP. Le rôle des phénomènes aléatoires dans le cancer. *Méd sci.* 2014 ;30(6-7) : 693-698.

Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1975;72(9):3666-3670.

Catros-Quemener V, Bouet F, Genetet N. Immunité anti-tumorale et thérapies cellulaires du cancer. *Méd sci.* 2003 ; 19(1) : 43-53.

Chaffer CL, Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis. *Science* 2011 ; 331(6024):1559–1564.

Chantrain C, DeClerck YA. Les métalloprotéases matricielles et leurs inhibiteurs synthétiques dans la progression tumorale. *Méd sci.* 2002 ; 18(5) : 565-575.

Chen D S, Ira M. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013 ;39 (1) : 1-10.

Chen M, Xiang R, Wen Y, Xu G, Wang C, Luo S, Yin T, Wei X, Shao B, Liu N, Guo F, Li M, Zhang S, M li, Ren K, Wang Y, Wei Y. A whole-cell tumor vaccine modified to express fibroblast activation protein induces antitumor immunity against both tumor cells and cancer-associated fibroblasts. *Sci Rep.* 2015; 23(5):14-21.

Chérié-Challine L, Marie-Claude M, Claude M. Incidence et traitement chirurgical des cancers. 2002; 2(5) : 56-69.

Chomarat P, Dantin C, Bennett L, Banchereau J, Palucka AK. TNF skews monocyte differentiation from macrophages to dendritic cells. *J Immunol.* 2003;171(5):2262-2269.

Chouaib S, El Hage F, Benlalam H, Mami-Chouaib F. Immunothérapie du cancer : espoirs et réalités . *Med Sci (Paris).* 2006;22(8-9):755-759.

Couzin-Frankel J. Cancer immunotherapy. *Med Sci.* 2013; 342:1432-1433.

Crawford HC, Fingleton BM, Rudolph-Owen LA. The metalloproteinase matrilysin is a target of bcatenin transactivation in intestinal tumors. *Oncogene.* 1999 ; 18(28) : 83-91.

Creelan BC, Update on immune checkpoint inhibitors in lung cancer. *Cancer Control .*2014; 21(1) : 80-89.

D

Deligne C, Gros L. Les anticorps monoclonaux anti-tumoraux-Nouvelles perspectives pour générer une réponse immunitaire protectrice et durable. *Méd sci .*2019 ; 35(12) :982-989.

Delozier T. Hormonothérapie du cancer du sein. *J gynécol obs et biologie reprod .*2010 ; 39, (8) : 71-78.

Deltour S, Chopin V, Leprince D. Modifications épigénétiques et cancer. *Méd sci.*2005 ;21(4) : 405-411.

Di Gennaro P, Gerlini G, Caporale R, Sestini S, Brandani P, Urso C, Pimpinelli N, Borgognoni L. T regulatory cells mediate immunosuppression by adenosine in peripheral blood, sentinel lymph node and TILs from melanoma patients. *Cancer Lett.* 2018;417(6) :124-130.

Dirkx AE, Oude Egbrink MG, Kuijpers MJ, van der Niet ST, Heijnen VV, Bouma-ter Steege JC, Wagstaff J, Griffioen AW.Tumor angiogenesis modulates leukocyte-vessel wall interactions in vivo by reducing endothelial adhesion molecule expression. *Cancer res.*2003; 63(9): 2322-2329.

Dreyer C, Raymond E , Et Faivre S. Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. *Rev méd inter.* 2009; 30(5) : 416-424.

Dudley ME, Wunderlich JR, Shelton TE, Even J, Rosenberg SA . Generation of tumor-infiltrating lymphocyte cultures for use in adoptive transfer therapy for melanoma patients. *J Immuno ther.*2003; 26(2):332–342

Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol.* 2004; 22(6):329-360.

Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002;3(11):991-998.

Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med.* 1986; 315(26):1650–1659.

E

El Hage F, Abouzahr-Rifai S, Meslin F, Mami-Chouaib F, Chouaib S. Immune response and cancer. *Bull du cancer.*2008;95(1): 57-67.

Ellyard JI, Simson L, Parish CR . Immunité antitumorale médiée par Th2: ami ou ennemi?. *Antigènes tissulaires ,* .2007 ;70 (1) : 1-11.

F

Ferreira LMR, Muller YD, Bluestone JA, Tang Q. Next-generation regulatory T cell therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(10):749-769.

Foulds L. Neoplastic Development. *Academic Press* .1969; 1(2):97-136.

Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, Vanguri VK, Freeman GJ, Kuchroo VK, Sharpe AH. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med.* 2009;206(13):3015-29.

Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, Fitz LJ, Malenkovich N, Okazaki T, Byrne MC, Horton HF, Fouser L, Carter L, Ling V, Bowman MR, Carreno BM, Collins M, Wood CR, Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med.* 2000 ;192(7):1027-34.

Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):298-306.

G

Geng, F, Guo J, Guo QQ, Xie Y, Dong L, ZhouY, Zhang HH. Un vaccin à ADN exprimant une FAPa sécrétée optimisée induit une activité anti-tumorale améliorée en

modifiant le microenvironnement tumoral dans un modèle murin de cancer du sein. 2019; 37 (31): 4382-4391

Ghiringhelli F. surveillance immune antitumorale et échappement.2013; 135 (74):48-98.

Girolomoni G, Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells hold promise for immunotherapy. *Immunol today*.1997; 18(3): 102-104.

Goetz JG, Minguet S, Navarro-Lerida I. Biomechanical remodeling of the microenvironment by stromal caveolin-1 favors tumor invasion and metastasis. *Cell* .2011 ; 146 (4):148-63.

Guellec S, Duprez-Paumier R, Lacroix-Triki M. Microenvironnement tumoral : la vision du pathologiste. *Med Sci (Paris)* .2014; 30(7): 372-7.

Gül N, Babes L, Siegmund K, Korthouwer R, Bögels M, Braster R . Macrophages eliminate circulating tumor cells after monoclonal antibody therapy. *J Clin Investig*. 2014; 124(2):812–23.

H

Hanahan D, Weinberg RA . Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*.2011; 144(5): 646-674.

Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*.2000; 100(1): 57-70.

Harding F, Stickler M, Razo J, DuBridg R. The immunogenicity of humanized and fully human antibodies mAbs. *Nat Rev Cancer*. 2010 ; 2(3) :256-265.

Hersey P, Zhang XD. How melanoma cells evade trail-induced apoptosis. *Nat Rev Cancer*. 2001;1(2):142-150.

Hicklin DJ, Wang Z, Arienti F, Rivoltini L, Parmiani G, Ferrone S. beta2-Microglobulin mutations, HLA class I antigen loss, and tumor progression in melanoma. *J Clin Invest*. 1998;101(12):2720-2729.

Hirshberg A, Leibovich P, Horowitz I, Buchner A. Metastatic tumors to post extraction sites. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993;51(12):1334–1337.

Hooks MA, Wade CS, Millikan Jr ,William J. Muromonab CD-3: un examen de sa pharmacologie, de sa pharmacocinétique et de son utilisation clinique en transplantation. *The J of Human Pharmacology and Drug Therapy* . 1991 ;11(1) : 26-37.

Hu M, Polyak K. Microenvironmental regulation of cancer development. *Curr Opin Genet Dev.* 2008;18 (1):27–34.

Humphries C. Honing that killer instinct. *Nature.* 2013; 504(7480): S13.

I

Irmeler M, Thome M, Hahne M, Schneider P, Hofmann K, Steiner V, Bodmer JL, Schröter M, Burns K, Mattmann C, Rimoldi D, French LE, Tschopp J. Inhibition of death receptor signals by cellular FLIP. *Nature.* 1997 ;388(6638):190-5.

K

Khong H T, Restifo N P. Natural selection of tumor variants in the generation of “tumor escape” phenotypes. *Nature immunology.* 2006;3(11): 999-1005.

Klebanoff CA, Khong HT, Antony PA, Palmer DC, Restifo NP. Sinks, suppressors and antigen presenters: how lymphodepletion enhances T cell-mediated tumor Immunotherapy. *Trends Immunol.* 2005;26(2):111-117.

Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.*1975; 5517(3):495-7.

Korkolopoulou P, Kaklamanis L, Pezzella F, Harris AL, Gatter KC. Loss of antigen-presenting molecules (MHC class I and TAP-1) in lung cancer. *Brit J Cancer.*1996; 73(2): 148-153.

L

Labani-Motlagh A , Ashja-Mahdavi M , Loskog A. The Tumor Microenvironment: A Milieu Hindering and Obstructing Antitumor Immune Responses. *Frontiers in Immunol.*2020 ; 11(3): 940-943.

Lagarrigue S, Blanchet É, Annicotte JS , Fajas L. Le double jeu des régulateurs du cycle cellulaire-Contrôle de la prolifération et du métabolisme . *Méd sci.*2011 ; 27(5) : 508-513.

Lake RA, Robinson BW. Immunotherapy and chemotherapy—a practical partnership. *Nat Revs Cancer.*2005; 5(5): 397-405.

Legrand F, Driss V, Delbeke M, Loiseau S, Hermann E, Dombrowicz D. Human eosinophils exert TNF-alpha and granzyme A-mediated tumoricidal activity toward colon carcinoma cells. *J Immunol.* 2010 ;185(2):7443–51.

Lescaille G, Rochefort J, Macedo R, Le Moignic A, Baillou C, Mateo V, Lemoine F M. Immunité et cancers des voies aéro-digestives supérieures 2e partie. Immunothérapies des cancers des VADS. *Méd Buc Chir.*2014 ; 20(4) : 245-252.

Lesterhuis WJ, Haanen JB, Punt CJ. Cancer immunotherapy--revisited. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(8):591-600.

Loeb LA, Loeb KR, Anderson JP. Multiple mutations and cancer. *Proce Nat Aca Sci.*2003; 100(3): 776-781.

Loi S, Sirtaine N, Piette F, Salgado R, Viale G, Van Eenoo F, Rouas G, Francis P, Crown JP, Hitre E, de Azambuja E, Quinaux E, Di Leo A, Michiels S, Piccart MJ, Sotiriou C. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol.* 2013 ;31(7):860-7.

Lotfi R, Lee JJ, Lotze MT. Eosinophilic granulocytes and damage associated molecular pattern molecules (DAMPs): role in the inflammatory response within tumors. *J Immunother.* 2007;30(4):16–28.

Lu P, Weaver VM, Werb Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. *J Cell Biol.* 2012 ; 196(7):395-406.

M

Mantovani A. Molecular Pathways linking inflammation and cancer. *CurrMol Med.* 2010; 10(4):369–373.

Marastoni S, Ligresti G, Lorenzon E. Extracellular matrix: a matter of life and death. *Connect Tissue Res.* 2008; 49(5): 203-6.

Martin JH, Edwards SW. Changes in mechanisms of monocyte/macrophage-mediated cytotoxicity during culture. Reactive oxygen intermediates are involved in monocyte-mediated cytotoxicity, whereas reactive nitrogen intermediates are employed by macrophages in tumor cell killing. *J Immunol.* 1993 ; 150(8):3478–86.

Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, Chew A, Gonzalez VE, Zheng Z, Lacey SF, Mahnke YD, Melenhorst JJ, Rheingold SR, Shen A, Teachey DT, Levine BL, June CH, Porter DL, Grupp SA. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* 2014 ;371(16):1507-17.

Meiliana N. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Umbi Bawang Dayak (*Eleuthrine Palmifolia* (L.) Merr) Secara Oral pada Mencit BALB/c Terhadap Pencegahan Penurunan Jumlah NK Sel dan CD *Med Sci.*2016 ;18(1) :15-17.

Merad M, Sathe P, Helft J, Miller J, Mortha A. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. *Annu Rev Immunol.* 2013;31(3):563-604.

Met Ö, Jensen KM, Chamberlain C A, Donia M, Svane I M. Principles of adoptive T cell therapy in cancer. *J Springer Berlin Heidelberg.* 2019 ; 15(3):49-58.

Moreau S. Modifications de la matrice extracellulaire dans la rigidité artérielle.2011. 23(3):60-77.

Motz GT, Coukos G. Deciphering and reversing tumor immune suppression. *Immunity.* 2013; 39(1):61-73.

Motz GT, Santoro SP, Wang LP, Garrabrant T, Lastra RR, Hagemann IS, Lal P, Feldman MD, Benencia F, Coukos G. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors. *Nat Med.* 2014 ;20(6):607-15.

Mutsaers SE, Bishop JE, McGrouther G, Laurent GJ: Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 1997 ; 29(1):5–17.

N

Naumov GN, MacDonald IC, Chambers AF, Groom AC. Solitary cancer cells as a possible source of tumour dormancy. *Semin Cancer Biol.* 2001; 11(4):271-276.

O

OMS, 2018, Dernières données mondiales sur le cancer : le fardeau du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer en 2018, Organisation Mondiale de la Santé : Communiqué de Presse N° 263.

Oyama T, Ran S, Ishida T, Nadaf S, Kerr L, Carbone DP, Gabrilovich DI. Vascular endothelial growth factor affects dendritic cell maturation through the inhibition of nuclear factor-kappa B activation in hemopoietic progenitor cells. *J Immunol.* 1998;160(3):1224-32.

P

Palucka K, Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nature Reviews Cancer.*2012; 12(4):265-277.

Pantel K, Brakenhoff RH. Dissecting the metastatic cascade. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(6):448-456.

Perabo FG, Willert PL, Wirger A, Schmidt DH, Von Ruecker A, Mueller SC. Superantigen-activated mononuclear cells induce apoptosis in transitional cell carcinoma. *Anticancer Res.* 2005;25(5):3565-3573.

Provot S. Contrôle de la croissance et de la dissémination tumorale par le microenvironnement : certitudes et hypothèses émergentes. *Med Sci (Paris)* .2014 ; 30 (38): 71-366.

Q

Quintin C, Françoise M, Yves P, Hélène M. Immunothérapie des cancers. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France.*2009.2 (8): 15-215.

R

Regaud CI. Sur les principes radiophysiologiques de la radiotherapie des cancers. *Acta Radiologica.* 1930 ; 11(5) : 455-486.

Rice J, Ottensmeier CH, Stevenson FK. .DNA vaccines: precision tools for activating effective immunity against cancer. *Nat Rev Cancer.* 2018 ; 8(2) : 108-120.

Rice J, Ottensmeier CH, Stevenson FK. DNA vaccines: precision tools for activating effective immunity against cancer. *Nature Reviews Cancer.* 2008.8(2), 108-120.

Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G. Reshaping human antibodies for therapy. *Nature.*1998 ;332(6162) :323-327.

Robert H, AndtbackaL, KaufmanF, Collichio T, Neil S, Jason C ,Keith A, Delman L E, Spitler I, Sanjiv S, Agarwala M , Lee C, Brendan C,Karl L, Merrick R,Troy G, Gerald

P, Linette G, Kevin H, Mark R Wilson H, Miller Jr, Jonathan S, Zager Y, YeBin Y, Susan D, Ari V, Jennifer G, Robert S. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J clin Oncol* .2015 ;33(25) : 2780-2788.

Robert J. De la chimiothérapie classique à la chimiothérapie ciblée: les mécanismes de l'oncogénèse aux niveaux cellulaire et moléculaire. *Bulletin du cancer*.2006; 93(4) : 5-16.

Rosenberg A, Yang C, Et Restifo P. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat med*. 2004; 10(9): 909-915.

Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, Hughes MS, Phan GQ, Citrin DE, Restifo NP, Robbins PF, Wunderlich JR, Morton KE, Laurencot CM, Steinberg SM, White DE, Dudley ME. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2011;17(13):4550-7.

Rosenberg, S A, Fox E, Churchill WH. Spontaneous regression of hepatic metastases from gastric carcinoma. *Cancer*.1972; 29(2): 472-474.

S

Sasidharan Nair V, Elkord E. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy: a focus on T-regulatory cells. *Immunology and cell biology*.2018; 96(1): 21-33.

Schwartz RH. Costimulation of T lymphocytes: the role of CD28, CTLA-4, and B7/BB1 in interleukin-2 production and immunotherapy. *Cell*. 1992;71(7):1065-1068.

Seligman M, Eilberg RF, Fishman L. Mineralization of elastin extracted from human aortic tissues. *Calcif Tissue Res*. 1975; 17(5):229-234.

Sharma S, Stolina M, Lin Y, Gardner B, Miller PW, Kronenberg M, Dubinett SM. T cell-derived IL-10 promotes lung cancer growth by suppressing both T cell and APC function. *J Immunol*. 1999 ;163(9):5020-8.

Shin MS, Park WS, Kim SY, Kim HS, Kang SJ, Song KY, Park JY, Dong SM, Pi JH, Oh RR, Lee JY, Yoo NJ, Lee SH. Alterations of Fas (Apo-1/CD95) gene in cutaneous malignant melanoma. *Am J Pathol*. 1999;154(6):1785-91.

Soong TW, Hui KM. Locus-specific transcriptional control of HLA genes. *J Immunol*. 1992;149(6):2008-2020.

Stetler WG, Liotta LA, Kleiner Jr. Extracellular matrix 6: role of matrix metalloproteinases in tumor invasion and metastasis. *FASEB J* .1993 ; 7(4) : 1434-41.

T

Tammela T, Zarkada G, Wallgard E, Murtomäki A, Suchting S, Wirzenius M, Waltari M, Hellström M, Schomber T, Peltonen R, Freitas C, Duarte A, Isoniemi H, Laakkonen P, Christofori G, Ylä-Herttuala S, Shibuya M, Pytowski B, Eichmann A, Betsholtz C, Alitalo K. Blocking VEGFR-3 suppresses angiogenic sprouting and vascular network formation. *Nature*. 2008; 454(7204):60-656.

Taylor N A, Vick S C, Iglesia M D, Brickey W J, Midkiff B R, McKinnon K P, Perou C M. Treg depletion potentiates checkpoint inhibition in claudin-low breast cancer. *J clin invest* .2017; 127(9):3472-3483.

Teng MW, Swann JB, Koebel CM, Schreiber RD, Smyth MJ. Immune-mediated dormancy: an equilibrium with cancer. *J Leukoc Biol*. 2008;84(4):988-993.

Théodore C. Hormonothérapie du cancer de prostate. *Bul du cancer*.2004 ; 91(1) :69-74.

Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity*. 1995;3(5):541-547.

Togashi, Y, Shitara K, Nishikawa H. Regulatory T cells in cancer immunosuppression—implications for anticancer therapy. *Nat revis Clin oncol*.2019; 16(6): 356-371.

V

Vacchelli E, Prada N, Kepp O, Galluzzi L. Current trends of anticancer immunochemotherapy. *Onco immunology*. 2013; 2(5):25-96.

Velcheti V , Schalper K. Basic Overview of Current Immunotherapy Approaches in Cancer. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book Am. Soc. Clin. Oncol. Meet*. 2016 ; 35 (4): 298–308.

Vuillet-A-Ciles H, Lagarde A, Et Buxeraud J. La chimiothérapie cytotoxique. *Act Pharma* . 2014 ; 53(540) :16-24.

W

Waldmann A. Immunotherapy: past, present and future. *Nat med* .2003 ; 9(3) : 269-277.

Weiner LM. Building better magic bullets--improving unconjugated monoclonal antibody therapy for cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(9):701-706.

Wikman H, Vessella R, Pantel K. Cancer micrometastasis and tumour dormancy. *APMIS*. 2008;116(7-8):754-770.

Wonganu B, Berger BW, A specific. transmembrane interface regulates fibroblast activation protein (FAP) homodimerization, trafficking and exopeptidase activity. *Biochim Biophys Acta*. 2016 ;1858(8):1876–82.

Υ

Yang B, Jeang J, Yang A, Wu T C, Hung C F. DNA vaccine for cancer immunotherapy. *Human vaccines & immunotherapeutics* . 2014 ;10 (11) :3153-3164.

Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*. 2003 ;349(5):427-34.

Z

Zhang M, Shi Y, Zhang Y, Wang Y, Alotaibi F, Qiu L, Wang H, Peng S, Liu Y, Li Q, Gao D, Wang Z, Yuan K, Dou FF, Koropatnick J, Xiong J, Min W. miRNA-5119 regulates immune checkpoints in dendritic cells to enhance breast cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2020 ;69(6):951-967.

Zhang Q, Yang X, Pins M, Javonovic B, Kuzel T, Kim SJ, Parijs LV, Greenberg NM, Liu V, Guo Y, Lee C. Adoptive transfer of tumor-reactive transforming growth factor-beta-insensitive CD8+ T cells: eradication of autologous mouse prostate cancer. *Cancer Res*. 2005 ;65(5):1761-9.

Présenté par :
GAOUIR Fahima

Encadré par :
Dr BOUHAFS L

Date de soutenance :
../ 10/ 2020

Thème : L'efficacité de l'immunothérapie antitumorale

Résumé

L'immunothérapie est une nouvelle approche de la thérapie anticancéreuse qui a montré des résultats très prometteurs. Cette approche thérapeutique est basée sur la compréhension des mécanismes de l'immunosurveillance et d'échappement tumoral. On distingue également plusieurs stratégies (les vaccins, la thérapie cellulaire, les immunomodulateurs...). Le but de notre travail est d'analyser les travaux portant sur l'efficacité de quelques stratégies d'immunothérapie antitumorale au traitement du même type de cancer.

Afin d'atteindre cet objectif nous avons réalisé une synthèse des données, concernant l'efficacité des quatre stratégies d'immunothérapie (par des anticorps monoclonaux, par transfert adaptatif des cellules T, par vaccination à base de cellule dendritiques et par vaccin à ADN) dans le traitement du cancer de sein. Les résultats obtenus par les articles sélectionnés montrent que les différentes stratégies ont une efficacité durable contre la tumeur et/ou leur environnement. Les CAR T et les anticorps anti-cath-D F1 et E2 ont réussi à inhiber la croissance tumorale. De même, les deux vaccins (vaccin ciblé FAP α et vaccin à base des DC à imitation miR-5119) montrent des bons résultats par leur actions sur le TEM et le système immunitaire.

A partir de ces résultats, on conclut que les quatre stratégies étudiées sont prometteuses. Malgré, la combinaison entre deux stratégies est nécessaire par fois pour améliorer les résultats. De plus, il y a une nécessité à des autres travaux pour améliorer ce type de thérapie et lui adapter pour l'utilisation humaine.

Mots clés : L'immunothérapie, cancer du sein, vaccination, transfert des cellules adaptatif, anticorps monoclonaux

summary

Immunotherapy is a new approach to cancer therapy that has shown very promising results. This therapeutic approach is based on understanding the mechanisms of immunosurveillance and tumor escape. There are also several strategies (vaccines, cell therapy, immunomodulators, etc.). The aim of our work is to study the effectiveness of the few antitumor immunotherapy strategies in the treatment of the same type of cancer.

In order to achieve this objective, we have carried out a synthesis of the data concerning the efficacy of the four immunotherapy strategies (by monoclonal antibodies, by adaptive transfer of T cells, by dendritic cell-based vaccination and by DNA vaccine) in the treatment of breast cancer. The results obtained by the selected articles show that the different strategies have lasting efficacy against the tumor and / or their environment. CAR T and anti-cath-D antibodies F1 and E2 were successful in inhibiting tumor growth. Likewise, the two vaccines (targeted FAP α vaccine and DC vaccine imitating miR-5119) show good results through their actions on TEM and the immune system.

From these results, we conclude that the four strategies studied are promising. However, the combination between two strategies is sometimes necessary to improve the results. In addition, there is a need for further work to improve this type of therapy and make it suitable for human use.

Keywords: Immunotherapy, breast cancer, vaccination, adaptive cell transfer, monoclonal antibodies

ملخص

العلاج المناعي هو نهج جديد لعلاج السرطان، أظهر نتائج واعدة للغاية. يعتمد هذا النهج العلاجي على فهم آليات المراقبة المناعية و هروب الأورام. و هناك أيضا عدة استراتيجيات (لقاحات، علاج خلوي، مناعة، .. الخ). الهدف من هذا العمل هو دراسة فعالية بعض استراتيجيات العلاج المناعي المضاد للأورام في علاج نفس النوع من السرطان.

من أجل تحقيق هذا الهدف، قمنا بجمع البيانات المتعلقة بفاعلية استراتيجيات العلاج المناعي الأربعة (عن طريق الأجسام المضادة، عن طريق النقل التكيفي للخلايا T ، و التطعيم المعتمد على الخلايا DC و لقاح الحمض النووي) في علاج سرطان الثدي. حيث تظهر النتائج المتحصل عليها من خلال المقالات المختارة أن الاستراتيجيات المختلفة لها فعالية ضد الورم/أو محيطه. حيث نجحت الخلايا CAR T و الأجسام المضادة Cath-D IF في تثبيط نمو الورم. و على نفس السياق، أظهر اللقاحان (لقاح Fap α و لقاح DC المقلد mirR-5119) نتائج جيدة بتأثيرهما على محيط السرطان أو الجهاز المناعي.

من هذه النتائج ، نستنتج أن الاستراتيجيات الأربع التي تمت دراستها واعدة. ومع ذلك ، فإن الجمع بين استراتيجيتين ضروري في بعض الأحيان لتحسين النتائج. بالإضافة إلى ذلك ، هناك حاجة لمزيد من العمل لتحسين هذا النوع من العلاج وجعله مناسباً للاستخدام البشري

الكلمات المفتاحية: العلاج المناعي ، سرطان الثدي ، التطعيم ، نقل الخلايا التكيفية ، الأجسام المضادة وحيدة النسيلة