

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة 8 ماي 1945 قالمة  
Université 8 Mai 1945 Guelma  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



## Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Filière : Sciences Biologiques**  
**Spécialité/Option: Immunologie Appliquée**  
**Département: SNV**

---

**Thème : Cancer et immunité**

---

**Présenté par :**

**Bezzaz Rabiaa**

**Kafi Samra**

**Medjdoub Nor el-Imane**

**Devant le jury composé de :**

**Président: Mr. MOKHTARI. A (MCB)**

**Examineur : Mr. HEMICI. A (MCB)**

**Encadreur : Mr. BOUDEN. I (MCB)**

**Université de Guelma**

**Université de Guelma**

**Université de Guelma**

**Juillet 2019**

## Sommaire

Liste d'abréviation	
Liste des figures	
Introduction.....	1

### Chapitre 01 : Cancer

I. Cancer .....	3
I.1 Définition du cancer .....	3
I.2 Types de Cancer .....	3
I.3 Propriétés de la cellule tumorale.....	4
I.4 Cancérogénèse (l'oncogénèse) .....	6
I.4.1 Définition de l'oncogénèse .....	6
I.4.2 Agents de développement de cancer .....	6
I.4.2.1 Initiateurs de tumeurs .....	7
I.4.2.2 Promoteurs tumoraux .....	7
I.4.3 Etapes principales de la cancérogénèse .....	8
I.4.4 Stades précancéreux et stades cancéreux .....	9
I.4.5 Gènes impliqués dans l'oncogénèse .....	14
I.4.6 Mécanismes moléculaires aboutissant à l'altération de ces gènes .....	15
I.5 Croissance tumorale .....	17
I.5.1 Progression tumorale et signalisation cellulaire .....	17
I.5.2 Progression tumorale et cycle cellulaire .....	18
I.5.3 Progression tumorale et apoptose .....	19
I.5.4 Progression tumorale et immortalité cellulaire.....	20
I.5.5 Angiogenèse du tissu tumoral .....	21
I.6 Dépistage et diagnostic .....	22
I.6.1 Dépistage .....	22
I.6.2 Biopsie .....	23
I.6.3 Diagnostic d'extension et de gravité .....	23
I.6.4 Spécificité du cancer chez l'enfant.....	24
I.7 Traitement .....	24
I.7.1 Chirurgie.....	24
I.7.2 Radiothérapie .....	25

I.7.3 Chimiothérapie .....	25
I.7.4 Hormonothérapie .....	26
I.7.5 Autres approches.....	27
I.8 Prévention.....	27

## **Chapitre 02 : La réponse immunitaire anti-tumorale**

I. Concept d'immunosurveillance anti tumorale .....	29
I.1 Phase d'élimination .....	30
I.1.1 Bases moléculaires et cellulaires de la réponse immunitaire anti-tumorale.....	30
I.1.1.1 Cellules de la réponse innée (non spécifique) .....	32
I.1.1.2 Cellules de la réponse adaptative (spécifique) .....	38
I.2 Phase d'équilibre .....	43
I.3 Phase d'échappement .....	43
I.3.1 Altération de l'expression des molécules du CMH .....	44
I.3.2 Perte d'expression des antigènes de surface .....	45
I.3.3 Dérégulation des signaux d'apoptose .....	46
I.3.4 Cytokines immunosuppressives .....	47
I.3.5 Apoptose des cellules T .....	48
I.3.6 Cellules T régulatrices .....	49

## **Chapitre 03 : Immunothérapie**

I. Immunothérapie passive.....	51
I.1 Utilisation des anticorps thérapeutiques .....	51
I.2 Transfert de lymphocytes T et de cellules dendritiques.....	52
II. Immunothérapie active.....	53
II.1 Modulateurs du système immunitaire .....	53
II.2 Vaccins anticancéreux.....	53
II.1.1 Vaccins prophylactiques .....	53
II.2.2 Vaccins thérapeutiques.....	54
II.3 Modulateurs de point de contrôle immunitaire .....	56
II.4 Molécules immunostimulantes .....	57

Conclusion.....58

Résumé

Abstract

ملخص

Référence bibliographie

## **Remerciement**

*Tout d'abord nous remercions **Allah** le tout puissant pour nous avoir illuminé et ouvert les voies du savoir, et pour nous avoir accordé la volonté et le courage afin d'élaborer ce travail.*

*J'adresse mes sincères remerciements à Mr **MOKHTARI A** pour l'honneur qu'elle me fait de présider le jury et d'évaluer ce travail ; qu'elle trouve ici l'expression de ma grande reconnaissance.*

*Je suis très sensible à l'honneur que me fait Mr **HEMICI A** en acceptant d'examiner ce travail et faire partie du jury. Qu'elle trouve ici mes sincères remerciements. Permettez-moi de vous exprimer ma gratitude et mon profond respect.*

*Ma gratitude s'adresse aussi à Mr **BOUDEN Ismail** mon tuteur universitaire d'avoir accepté de diriger ce travail aussi pour son enthousiasme commutatif, sa compétence, sa disponibilité et surtout pour sa patience ; qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance et mes marques de respect, j'ai beaucoup appris de vous.*

*Nous remercions également tous le corps professoral et administratif du département de biologie à l'Université de Guelma.*

*Que toute personne ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail accepte nos grands et sincères remerciements.*

*Je dédie ce travail*

*A mes chers parents ma mère et mon père*

*Ma belle-mère et mon beau père*

*Pour leur patience, leur amour leurs soutien et leur encouragement*

*A mon cher mari*

*Qu'il m'a chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon  
parcours*

*A mes chères sœurs, mon frère*

*Et mes beaux frères*

*Qui me donnent de l'amour et de la vivacité*

*A mes chères amies*

*Pour leurs aides et support dans les moments difficile et qui m'ont toujours  
encouragé et à qui je souhaite plus de succès*

*A tous ceux qui j'aime et ceux qui m'aiment*

**NOOR**

*Je dédie ce mémoire*

*A mes chers parents ma mère et mon père*

*Pour leur patience, leur amour leurs soutien et leur encouragement*

*A ma grande mère, ma chère sœur et mes frères*

*Qui me donnent de l'amour et de la vivacité*

*A mes nièces : **ZAHRA, ACIL et YASMINE***

*A ma famille, mes proches, mes camarades et mes collègues de travail,*

*Ils m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours*

*A mes chères amies : **LEILA, NOUR et SAMRA***

*Pour leurs aides et support dans les moments difficile et qui m'ont toujours encouragé et à*

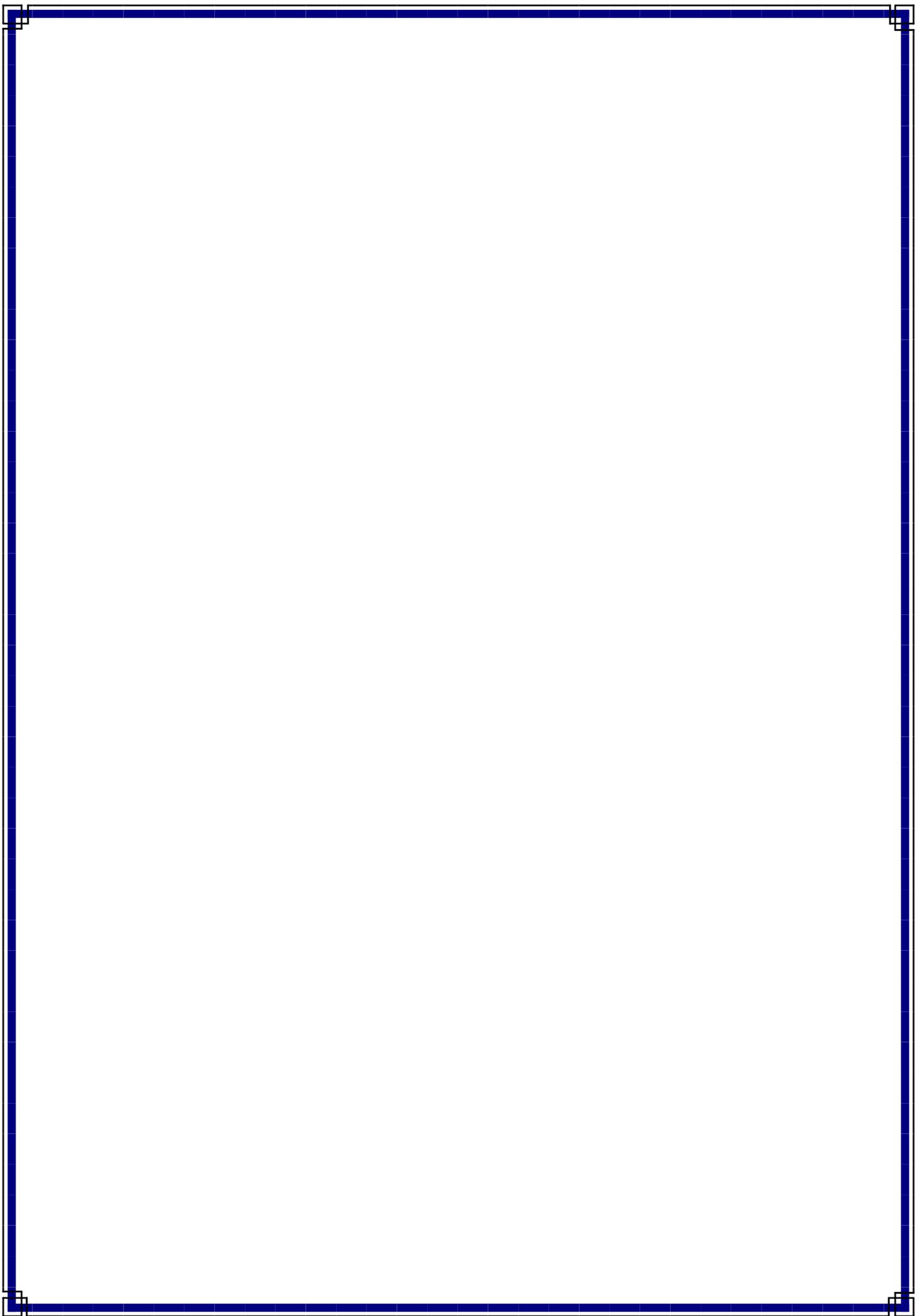
*qui je souhaite plus de succès*

*Sans oublier tous les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du secondaire ou de*

*l'enseignement supérieur*

*A tous ceux qui j'aime et ceux qui m'aiment*

**RABIAA**



## **DEDICACE**

*L'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde dans son vaste paradis, à toi mon père **AISSA**.*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; Ma mère que j'adore **HOURIA**.*

*Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jour, à tous mes sœurs **HOUDA, HIBA, BESMA** et leurs maris **MONSEF, NABIL, SAMIR**. Et ma petite sœur **NADA**. Je dédie ce travail dont le grand plaisir leur revient en premier lieu pour leurs conseils, aides, et aux encouragements.*

*À mes petits anges **YOUCEF, ZIAD, MIRAL**.*

*A toutes ma familles : mes grands-mères **ZAKIA** et **KHEMISSA** qui décédées, mes grands-pères **ABDAELLAH** et **TAHER**, et mon oncle **NACER**, mes tantes **AKILA, HAKIMA**, et à l'esprit de mon oncle **RABIE** et à ces fils **ABDESALLEM** et **SARA**.*

*Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagnaient durant mon chemin d'études supérieures, mes aimables amis, collègues d'étude, **NOOR, RABIAA** et **NOUNOU***

*Et à tous les étudiants de master 2 immuno- appliquée*

**SAMRA**

## Liste des abréviations

- **ADCC** : Antibody Dependant Cell Cytotoxicity
- **ADN** : Acide Désoxyribo Nucléique
- **ARN** : Acide Ribo Nucléique
- **ATM** : Ataxia Telangiectasia Mutated
- **BCG** : Bacille de Calmette de Guérin
- **BcL-2** : B-cell Lymphoma 2
- **BRCA 1** : Breast Cancer 1
- **CCR7** : C-C chemiokine Receptor type 7
- **CdK** : Cycline-dependent kinase
- **CDR** : Complementary Determing Region
- **CFLIP** : Cellule FLICE ( FADD-Like IL-1  $\beta$  -converting enzyme )-Inhibitory Protein
- **CIK** : Cytokine-Induced Killer cell
- **CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- **CPA** : Cellule Présentatrice d'Antigène
- **CPG** : Cytosine-Phosphate-Guanine
- **CSF** : Colony Stimulating Factor
- **CTL** : Cytotoxic T Lymphocyte
- **CTLA-4** : Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4
- **CXCR** : Chemiokine (C-X-C motif) Receptor
- **DC** : Dendritic Cell
- **EBV** : Epstein Barr Virus
- **EGF** : Epidermal Growth Factor
- **ELAM-1**: Endothelial Lencocyte Adhesion Molecule 1
- **FasL** : Fas Ligand
- **Fc** : Fragment cristallisable
- **FDA** : Food Drug Administration
- **G-CSF** : Granulocyte Colony-Stimulating Factor
- **GM-CSF** : Granulocyte/Macrophage Colony-Stimulating Factor
- **Gp 100** : Glycoprotein 100
- **HBV** : Hépatit B Virus
- **Her** : Human epidermal growth factor receptor
- **HLA** : Human Leucocyte Antigen
- **HPV** : Human Papillomavirus
- **HTLM-1** : Human T cell Leukimia Virus-1
- **ICAM-1** : Inter Cellular Adhesion Molecule-1
- **IFN** : Interféron
- **Ig** : Immunoglobuline
- **IGF** : Insulin-like Growth Factor
- **IL** : Interleukine
- **KAR** :Killing Cell Activating Receptors
- **KIR** : Killer Cell Inhibitory Receptors
- **LAK** : Lymphokine Activated Killer
- **LFA-1** : Leucocyte Function-associated Antigen-1
- **LMP** : Low Molecular mass Polypeptide
- **MART-1** : Melanoma Antigen Recognized by T cell-1
- **MIC** : MHC polypeptide-related sequence
- **MIG** : Monokine induced by IFN  $\gamma$
- **NF $\kappa$ B** : Nuclear Factor  $\kappa$  B
- **NK** : Natural Killer
- **NKG2D** :Natural Killer Group 2 member D
- **NKT** : Natural Killer T
- **NO** : Oxyde Nitrique
- **ORL** : Oto-Rhino Laryngologie
- **P53** : Proteine 53
- **PAg** : Phospho-Antigène
- **PD-1** : Programmed cell Death 1
- **PGE2** : Prostaglandine E2
- **pRb** : proteine du Rétinoblastome
- **RANTES** : Regulated on Activation Normal T cell Expressed and Secreted
- **TAM** : Tumor-Associated Macrophage
- **TAN** : Tumor Associated Neutrophils
- **TAP** : Transporter Activited Peptide
- **TCR** : T Cell Receptor
- **TGF $\beta$**  : Tumor Growth Factor  $\beta$
- **TH** : T Helper
- **TLR** : Toll Like Receptor
- **TNF** : Tumor Necrosis Factor
- **TNF** : Tumor Necrosis Factor
- **TRAIL** : TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand
- **UV** : Ultra-Violet
- **VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor
- **$\alpha$  -Galcer** : Galactosylceramide

## Liste des figures

<b>Figure 01</b> : Comparaison entre une cellule normale et une cellule tumorale.....	05
<b>Figure 02</b> : Stroma péri-tumoral.....	06
<b>Figure 03</b> : Mode d'action schématique des initiateurs et des promoteurs de tumeurs.....	08
<b>Figure 04</b> : Stades précancéreux de l'oncogenèse.....	09
<b>Figure 05</b> : Stades cancéreux de l'oncogenèse.....	11
<b>Figure 06</b> : Processus métastatique.....	13
<b>Figure 07</b> : Conversion d'un proto-oncogène en un oncogène actif.....	16
<b>Figure 08</b> : Altération du cycle cellulaire par les protéines E6 et E7 de HPV.....	19
<b>Figure 09</b> : Évolution des télomères.....	20
<b>Figure 10</b> : Angiogenèse.....	21
<b>Figure 11</b> : Angiogenèse tumorale.....	22
<b>Figure 12</b> : Règle des trois E impliqué dans l'immunosurveillance anti-tumorale.....	30
<b>Figure 13</b> : Immunité non spécifique et spécifique.....	31
<b>Figure 14</b> : Réponse immunitaire anti-tumorale.....	32
<b>Figure 15</b> : Contrôle de la balance activation/inhibition des cellules NK.....	34
<b>Figure 16</b> : Maturation des cellules dendritiques.....	35
<b>Figure 17</b> : Interactions entre cellules NK et cellules dendritiques.....	36
<b>Figure 18</b> : Cytokines produites par les populations lymphocytaires TH1 et TH2.....	41
<b>Figure 19</b> : Fonctions effectrices des sous-populations de lymphocytes TH1 et TH2.....	42
<b>Figure 20</b> : Mécanismes moléculaires responsables de la déficience d'expression de molécules du CMHI.....	45
<b>Figure 21</b> : Concept d'immunodominance.....	46
<b>Figure 22</b> : Apoptose des cellules T induite par FasL.....	48

# **Introduction**

## Introduction

Les nombreuses recherches menées sur le cancer ces 20 à 30 dernières années ont permis de mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans la progression tumorale. Les données biologiques montrent que le cancer est une maladie génétique au sens où elle est causée par des mutations de génome cellulaire et que de nombreux gènes sont impliqués dans cette pathologie. Les mutations génétiques qui induisent une modification des voies de signalisation intracellulaires peuvent entraîner la transformation des cellules et éventuellement conduire au développement d'une tumeur. Au cours de l'oncogenèse, les cellules acquièrent six caractéristiques principales : elles produisent leurs propres signaux de croissance, ignorent les signaux d'inhibition de croissance, échappent à la mort cellulaire, se multiplient indéfiniment, promeuvent l'angiogenèse, et envahissent les tissus par la circulation générale et/ou par effraction de la membrane basale. Il a été proposé, plus récemment, que l'échappement au système immunitaire puisse constituer la septième caractéristique des cellules cancéreuses.

Le système immunitaire intervient en effet dans la prévention des tumeurs selon trois mécanismes. Premièrement, il protège l'hôte contre les tumeurs induites par les virus en le protégeant des infections virales. Deuxièmement, il élimine les organismes pathogènes, et permet la résolution rapide des phénomènes inflammatoires qui pourraient conduire à la tumorigènes.

Enfin, il identifie et détruit les cellules tumorales, en reconnaissant des antigènes ou des molécules spécifiques induites lors de perturbations des cellules tumorales. En cas d'inflammation chronique, le système immunitaire est capable de détecter les cellules exprimant des états précancéreux ou cancéreux, et de les détruire avant qu'elles ne deviennent dangereuses. Ce phénomène est appelé immunosurveillance anti tumorale. Cependant, malgré cette surveillance opérée par le système immunitaire, certaines cellules tumorales peuvent se développer et constituer une tumeur. Le concept d'immunosurveillance a donc été repensé, laissant la place à la théorie de l'immunoediting. Cette théorie définit les relations entre les cellules transformées et le système immunitaire selon trois phases : l'élimination, l'équilibre, et l'échappement.

Les connaissances acquises récemment sur l'immunité anti-tumorale ont permis de préciser les anomalies à corriger pour atteindre une réponse immunitaire efficace. Ce que l'on

attend de l'immunothérapie des cancers est l'éradication des cellules néoplasiques sans affecter les cellules normales, et cela quelle que soit leur localisation, notamment dans les métastases.

L'immunothérapie anti-tumorale consiste à stimuler cette immunité naturelle contre les cancers. L'emploi de cytokines recombinantes et surtout d'anticorps a permis de démontrer l'efficacité clinique de cette approche. De nouvelles stratégies d'immunothérapie reposant sur l'induction de lymphocytes T anti-tumoraux par des vaccins sont en cours de développement. L'optimisation de ces vaccins repose sur leur validation dans des modèles cliniques pertinents (tumeurs spontanées des rongeurs et des carnivores), sur leur association à des molécules permettant de lever des mécanismes de résistance de la tumeur à l'immunothérapie et sur des indications cliniques mieux définies de ces vaccins. Alors nos objectifs pour ce travail sont :

- Décrire les caractéristiques biologiques et morphologiques d'une cellule cancéreuse, et les bases moléculaires de la cancérogenèse.
- Définir le phénomène d'immunosurveillance et comprendre les mécanismes d'échappement tumoraux .
- Expliquer la nouvelle stratégie thérapeutique (l'immunothérapie).

# **CHAPITRE 01**

## I. Cancer

### I.1 Définition du cancer

Selon l'organisation mondiale de la santé, le cancer est un terme générique appliqué à un grand groupe de maladies pouvant toucher une partie quelconque de l'organisme. Les autres termes employés sont ceux de tumeurs malignes et de néoplasmes.

Le cancer est dû à des altérations génétiques qui perturbent l'équilibre entre stimulation et inhibition de la prolifération cellulaire. Le cancer est une maladie résultante d'altérations de l'ADN cellulaire, survenant dans 90% des cas dans les cellules somatiques (Deffar, 2016).

Ces anomalies de l'ADN peuvent être d'origine génétique ou épigénétique et sont transmissibles aux cellules filles. Dans 10% des cas, il s'agit d'un cancer héréditaire. L'une des caractéristiques définissant le cancer est l'apparition rapide de cellules anormales dont la croissance s'étend au-delà de leurs limites habituelles et qui peuvent alors envahir des zones voisines de l'organisme et se propager à d'autres organes. Il est fait référence à ce processus sous le terme de dissémination métastatique. Les métastases sont les principales causes de décès par cancer.

### I.2 Types de Cancer

Ils existent quatre grandes familles de cancer :

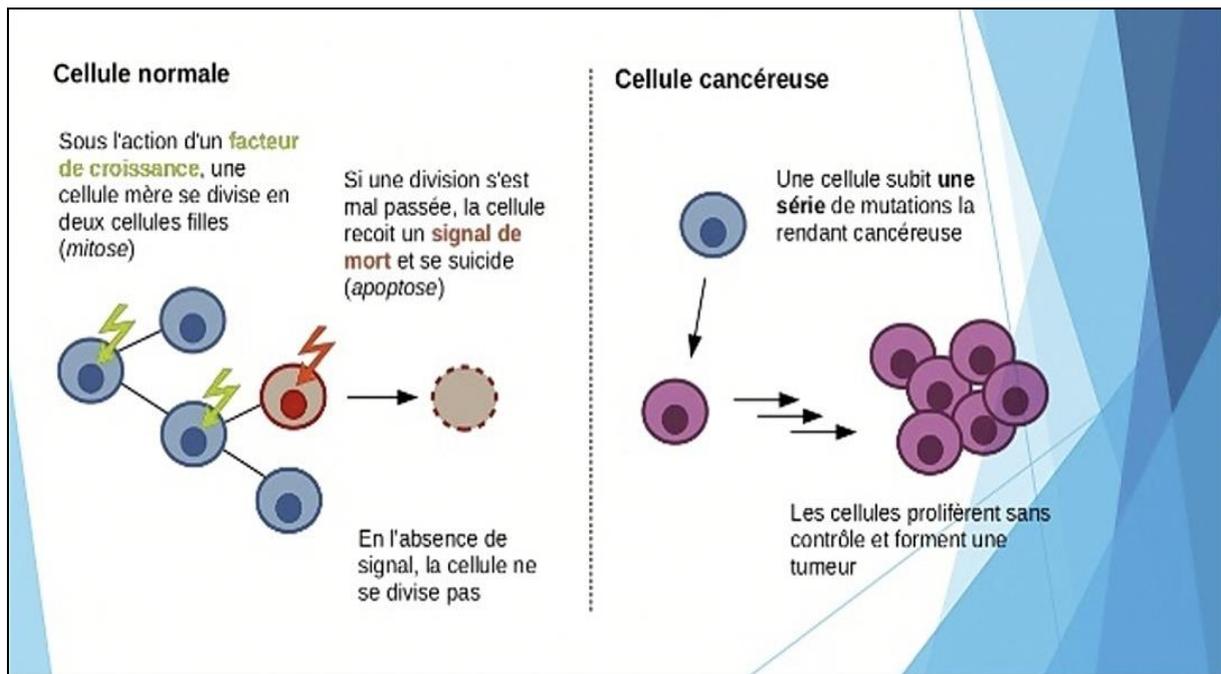
- les carcinomes : Les carcinomes sont des cancers qui dérivent d'une cellule épithéliale d'un organe du corps humain
- les sarcomes : proviennent d'une cellule mésenchymateuse, musculaire ou osseuse
- les cancers hématopoïétiques : concernent des cellules sanguines
- les cancers neuroectodermiques : sont ceux qui se développent à partir des cellules nerveuses.

Les carcinomes représentent 80% des cas de cancers et ils utilisent l'ensemble des mécanismes de l'oncogénèse connus jusqu'à présent. Les autres familles de cancers n'utilisent que certains de ces mécanismes, ce dossier s'appuiera sur le carcinome pour illustrer l'ensemble des mécanismes du cancer (Grégory, 2012).

### I.3 Propriétés de la cellule tumorale

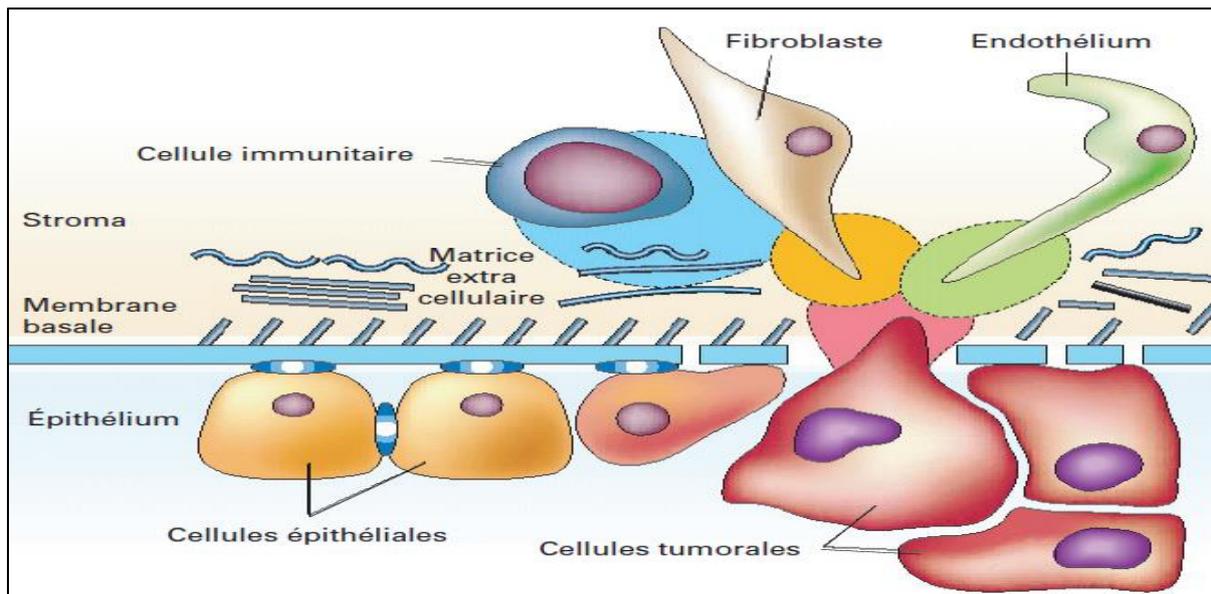
On connaît plus de 100 types différents de cancers, touchant différents organes et tissus. Chaque type de cancer correspond-il à une cellule cancéreuse particulière. Une cellule normale, dans un organisme pluricellulaire, reçoit en permanence des signaux provenant des cellules voisines, de la matrice extracellulaire qui l'entoure ou encore de molécules diffusibles (facteurs de croissance, hormones...). Ces différents signaux sont intégrés par la cellule et vont influencer son comportement en l'orientant vers la prolifération, l'état de quiescence, la différenciation ou encore la mort cellulaire (**Figure 01**). Les cellules cancéreuses deviennent insensibles à ces signaux extérieurs et vont adopter un comportement propre, autonome, indépendant de ces signaux. Elles vont également acquérir d'autres propriétés leur permettant de proliférer et d'envahir les tissus à distance (**Bouille, 2010**). L'hypothèse est que la progression de la cellule d'un phénotype normal à un phénotype tumoral agressif passe par l'acquisition d'au moins 6 propriétés (**Delmas, 2011**) :

- Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération.
- Insensibilité aux signaux anti-prolifératifs.
- Résistance à l'apoptose.
- Prolifération illimitée.
- Capacité à induire l'angiogenèse.
- Capacité d'invasion tissulaire et de diffusion métastatique.



**Figure 01** : Comparaison entre une cellule normale et une cellule tumorale (**Hanahan et Weinberg, 2000**).

Pour acquérir ces propriétés, la cellule cancéreuse devra déjouer les multiples systèmes de contrôle, interconnectés et souvent redondants, qui régulent le comportement de la cellule normale et qui constituent la défense anti-tumorale de l'organisme. La cellule cancéreuse n'est pas impliquée seule dans le développement de la tumeur. Ainsi, de nombreux travaux soulignent l'importance des cellules de l'environnement péri-tumoral (ou stroma péri-tumoral) (**Figure 02**). Ces cellules non tumorales (fibroblastes, cellules immunitaires, cellules endothéliales vasculaires...) sont des collaboratrices actives de la cellule tumorale. Elles peuvent favoriser la croissance tumorale en induisant, par exemple, l'expression de protéases extracellulaires, de facteurs de croissance, de facteurs angiogéniques ou encore de chimiokines. A l'opposé, ces cellules peuvent également limiter le développement tumoral par exemple via la réponse immunitaire anti-tumorale (**Bouille, 2010**).



**Figure 02 : Stroma péri-tumoral (Liotta, 2001).**

## **I.4 Cancérogénèse (l'oncogénèse)**

### **I.4.1 Définition de l'oncogénèse**

L'oncogénèse, carcinogénèse ou cancérogénèse, (du mot grec oncos, qui veut dire « tumeur », genèse, qui veut dire « naissance », « commencement », « source », « origine », « cause »), c'est-à-dire de la conversion d'une cellule normale en cellule tumorale. Donc la cancérogénèse est l'ensemble de phénomènes transformant une cellule normale en cellule cancéreuse

La formation d'une tumeur maligne met en jeu un ensemble d'événements qui aboutissent à une prolifération incontrôlée des cellules. Les tumeurs apparaissent lorsqu'environ une demi-douzaine de gènes participant au contrôle de la croissance cellulaire a muté. Cependant, normalement les systèmes de défenses de l'organisme doivent empêcher le cancer de se développer (Tambourin, 1990).

### **I.4.2 Agents de développement de cancer**

La progression tumorale dépend de deux types d'agents cancérogènes : les initiateurs et les promoteurs de tumeurs (Figure 03).

### I.4.2.1 Initiateurs de tumeurs

Provoquent des mutations génétiques qui peuvent toucher des oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeurs. Comme leur nom l'indique, les initiateurs initient l'oncogenèse mais ils la font aussi progresser en provoquant de nouvelles mutations conférant de nouvelles capacités aux cellules tumorales. Ils peuvent être :

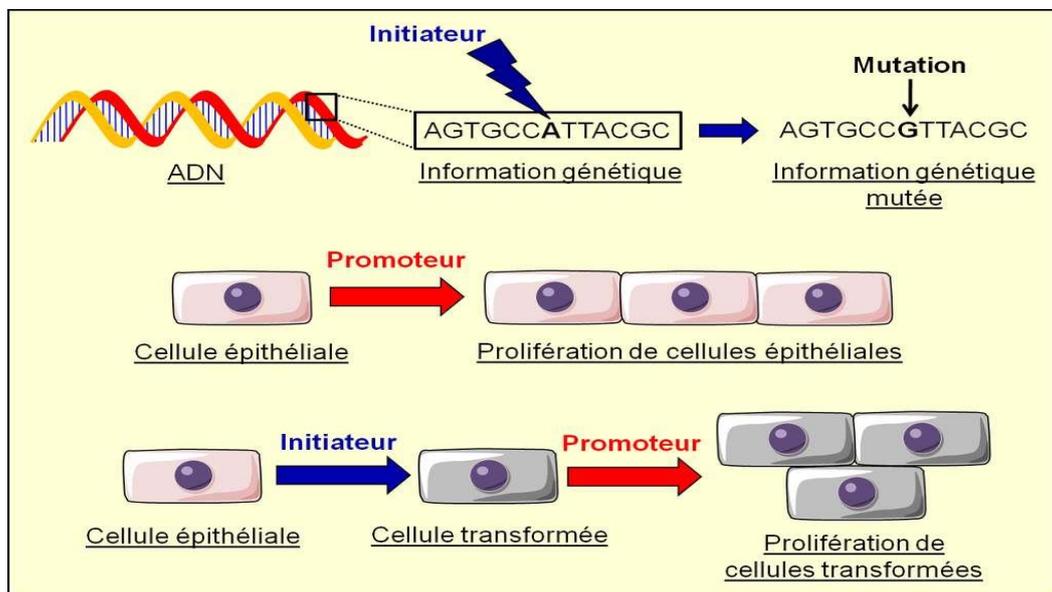
- D'origine chimique comme le benzopyrène présent dans la fumée de cigarette.
- D'origine physique comme les radiations ionisantes : UV (cancers de la peau), rayons X (cancers radio-induits)...
- D'origine biologique c'est-à-dire des initiateurs générés par nos propres cellules comme les espèces oxygénées réactives produites par notre métabolisme énergétique.
- Des virus : virus de l'hépatite B (HBV), Epstein Barr virus (EBV) s'intégrant dans le génome de la cellule hôte (HBV et hépatocarcinome, EBV et lymphome de Burkitt) (Costes, 2004).

### I.4.2.2 Promoteurs tumoraux

Accélèrent la progression tumorale sans provoquer directement de mutations sur l'ADN. Souvent, les promoteurs tumoraux sont des stimulateurs de la prolifération cellulaire. L'action d'un promoteur tumoral seul sur des cellules saines est totalement nulle sur l'initiation de l'oncogenèse. Son effet de promotion tumorale n'a lieu que sur des cellules qui ont déjà initié l'oncogenèse. Certains promoteurs tumoraux sont produits par notre organisme comme :

- ✓ Les hormones sexuelles qui stimulent la prolifération des cellules des organes sexuels
- ✓ L'inflammation chronique est un promoteur tumoral fort. Ainsi, les pathologies qui font intervenir l'inflammation chronique comme les ulcères de l'estomac.
- ✓ L'alcoolisme est indirectement un promoteurs de tumeurs.
- ✓ Le benzopyrène est un promoteur tumoral chimique en provoquant l'inflammation tout en étant, comme nous l'avons vu ci-dessus, un initiateur de tumeur ce qui en fait un cancérigène complet.
- ✓ Certains parasites : le paludisme serait également un agent promoteur, agissant après le virus d'Epstein Bar (agent initiateur) dans le lymphome de Burkitt.

Pour qu'une tumeur se développe, l'agent promoteur doit agir après l'agent initiateur, de manière répétée et rapprochée dans le temps (Grégory, 2012).



**Figure 03** : Mode d'action schématique des initiateurs et des promoteurs de tumeurs (Grégory, 2012).

### I.4.3 Etapes principales de la cancérogenèse

Tout commence au niveau d'une seule cellule qui forme un clone

- **Initiation** : la cellule subit une mutation au niveau de son génome sous l'action d'un facteur cancérogène unique. C'est une étape rapide. Cette lésion du génome se pérennise (elle n'est pas réparée) et ne se traduit par aucune modification apparente.
- **Promotion** : C'est un phénomène répétitif. Il faut la coopération de plusieurs agents mutagènes. Les cellules acquièrent des propriétés nouvelles : un phénotype malin. Cette étape dure plusieurs années c'est pour ça qu'on ne peut jamais dater précisément le début d'un cancer. Les expositions répétées à des agents promoteurs provoquent des mutations génétiques excessives. De plus les mutations se produisent au cours des divisions ultérieures augmentant ainsi le dérèglement précédent.
- La progression a une traduction clinique.

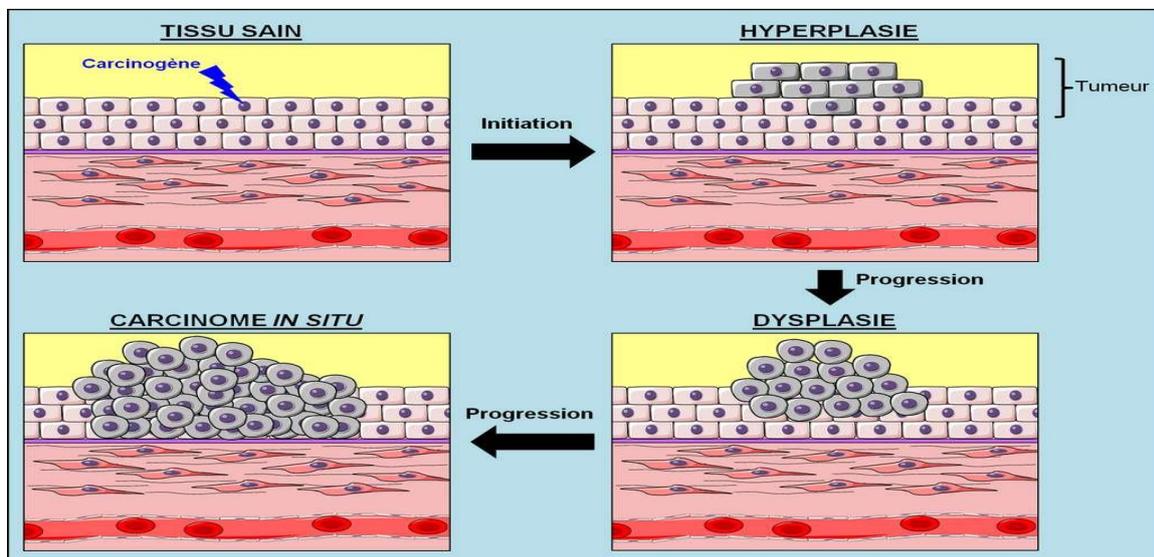
Les mutations provoquent des anomalies cellulaires croissantes : dysplasies C'est un état cancéreux. Les cellules deviennent envahissantes, elles franchissent la membrane basale, et passent dans le tissu conjonctif. Le cancer est un phénomène plurifactoriel qui associe un agent initiateur généralement mutagène et des expositions répétées. C'est un processus à étapes qui résulte de la coopération d'agents oncogènes (Fernando, 2014).

#### I.4.4 Stades précancéreux et stades cancéreux

Au cours de l'oncogenèse, on peut généralement distinguer trois stades précancéreux qui correspondent aux tumeurs bénignes et deux stades cancéreux qui concernent les tumeurs malignes (Grégory, 2012).

##### ➤ Stades précancéreux (tumeurs bénignes)

L'oncogenèse est initiée lorsqu'une cellule normale subit une ou plusieurs mutations causées par un agent carcinogène qui la transforme (Figure 4). La cellule transformée prolifère alors de manière exagérée, faisant apparaître un tissu ayant un nombre anormalement élevé de cellules de morphologie normale. Cet état tissulaire s'appelle l'hyperplasie.



**Figure 04** : Les stades précancéreux de l'oncogenèse (Grégory, 2012).

Si les cellules transformées progressent dans l'oncogenèse, la tumeur forme une dysplasie. À ce stade, les cellules ont perdu une partie des caractéristiques propres à la cellule saine dont elles proviennent : leur morphologie est changée, elles sont plus indifférenciées ce qui témoigne d'une perte partielle ou totale de leur fonction au sein de l'organisme, et elles prolifèrent plus.

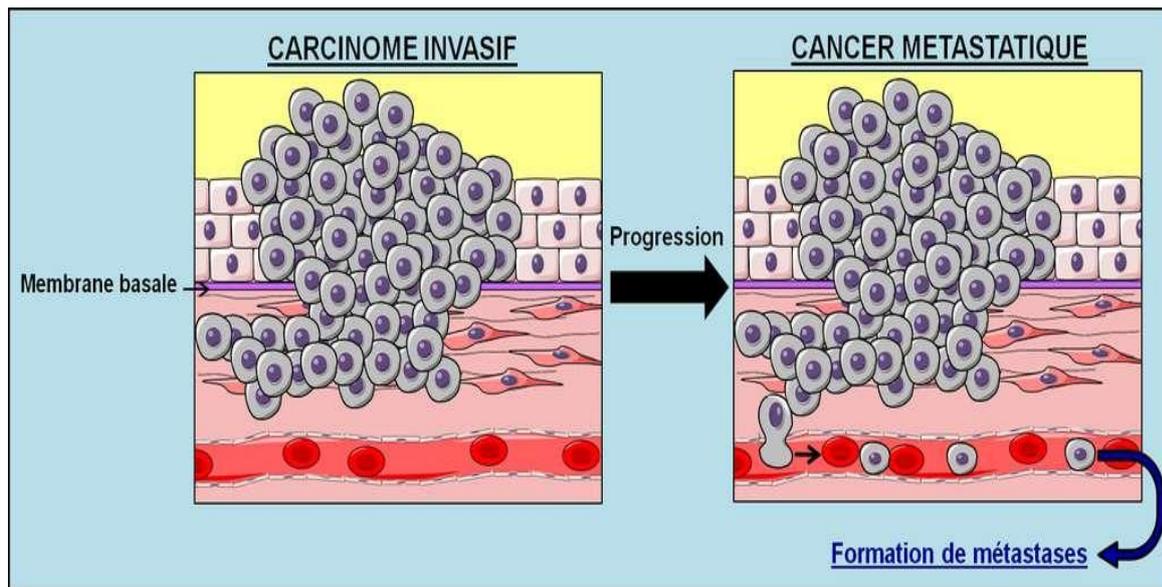
Le dernier stade précancéreux concerne les tumeurs appelées les polypes ou adénomes ou carcinomes in situ, qui sont des tumeurs de taille plus importante que les tumeurs des stades précédents. C'est généralement à ce stade qu'une ablation clinique peut être effectuée par prévention (ablation prophylactique) car le risque de dérive de ce type de tumeur vers un cancer est beaucoup plus élevé que les stades antérieurs. Dans les carcinomes in situ, la membrane basale qui sépare l'épithélium du mésenchyme n'est pas franchie par la tumeur : ses limites sont encore confinées à l'épithélium.

➤ **Stades cancéreux (tumeurs malignes)**

Lorsque la tumeur rompt la membrane basale, le carcinome est invasif.

Le carcinome invasif est le premier stade cancéreux : la tumeur est alors maligne (**Figure 05**). Les cellules cancéreuses envahissent le mésenchyme où elles sont à proximité des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Le dernier stade cancéreux est le cancer métastatique : les cellules cancéreuses ont acquis la capacité à pénétrer dans la circulation sanguine et lymphatique et d'atteindre par ce moyen de transport de nouveaux organes qu'elles vont à leur tour envahir. Les tumeurs formées dans des organes différents de celui dont proviennent les cellules cancéreuses s'appellent des métastases par opposition à la tumeur d'origine qu'on appelle la tumeur primaire.



**Figure 05 :** Les stades cancéreux de l'oncogénèse (Grégory, 2012).

Le cancer métastatique est le plus agressif et le plus menaçant pour la vie de l'individu.

Après que les cellules cancéreuses ont acquis la capacité d'envahir les tissus environnants, les vaisseaux sanguins ainsi que les vaisseaux lymphatiques sont accessibles aux cellules cancéreuses. Les cellules cancéreuses pénètrent dans ces vaisseaux, sont disséminées dans l'organisme par les réseaux vasculaires et forment, à distance de la tumeur primaire, des métastases dans de nouveaux organes. Nous allons aborder uniquement le processus métastatique qui utilise le réseau vasculaire sanguin puisque c'est par la circulation sanguine que les cellules cancéreuses peuvent atteindre l'ensemble des organes du corps humain. Ce processus métastatique se fait par trois étapes principales qui sont :

#### ➤ L'intravasation

L'entrée des cellules cancéreuses dans les vaisseaux sanguins s'appelle l'intravasation (Figure 06). Le passage des cellules cancéreuses dans la circulation sanguine nécessite la dégradation de la paroi d'un vaisseau sanguin pour qu'elles puissent y pénétrer. Cette étape peut être facilitée par les macrophages associés à la tumeur qui ouvrent un passage dans un vaisseau sanguin pour les cellules cancéreuses. Elles peuvent aussi pénétrer dans la circulation sanguine en empruntant le réseau vasculaire anarchique de la tumeur. En effet, le réseau vasculaire tumoral est malformé et constitué de vaisseaux présentant des fuites, ce qui facilite le passage des cellules cancéreuses dans ces vaisseaux. Chez la souris, on sait que lorsque l'animal porte une tumeur invasive d'un gramme, environ un million de cellules

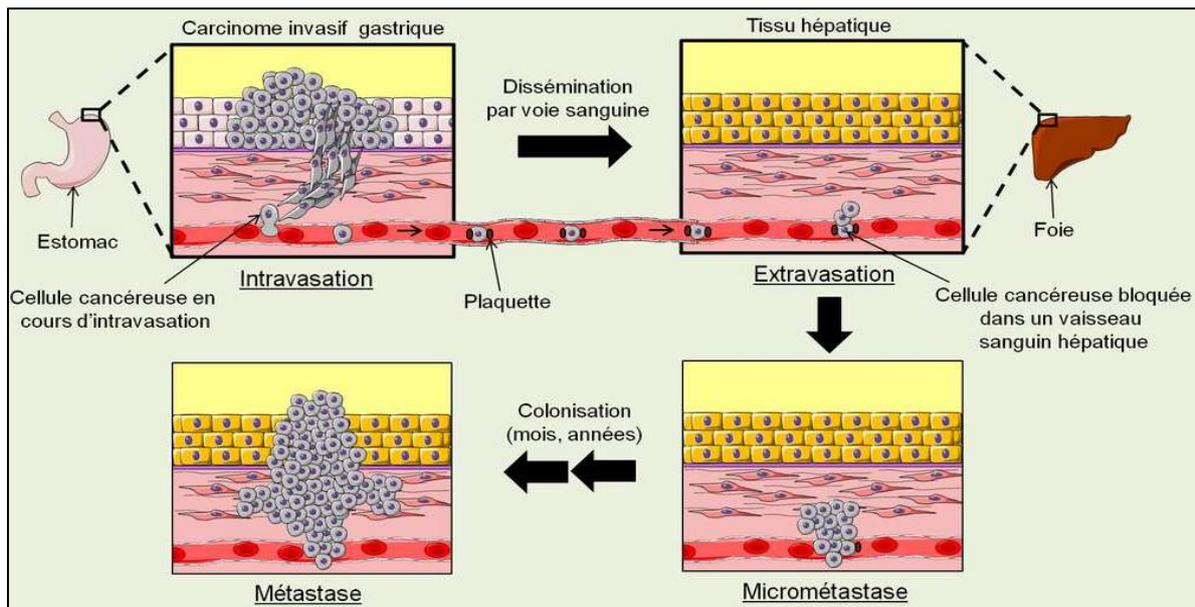
cancéreuses passent dans la circulation sanguine chaque jour. Cela veut dire que l'intravasation est très fréquente dans les cancers invasifs et qu'elle n'est pas l'étape limitant la dissémination métastatique.

➤ **L'extravasation**

Dans la circulation sanguine, les cellules cancéreuses sont soumises à de fortes pressions hydrodynamiques qui peuvent les tuer. Elles peuvent s'entourer de plaquettes leur permettant de survivre aux contraintes physiques de la circulation sanguine. Lorsque les cellules cancéreuses arrivent à des capillaires sanguins qui perfusent un organe, elles se bloquent car leur diamètre est trop important pour arriver à passer. En effet, elles sont plus grosses que le diamètre des capillaires sanguins et les plaquettes qui les entourent gênent d'autant plus leur passage. Après s'être bloquées dans un capillaire sanguin d'un organe, les cellules cancéreuses peuvent proliférer au sein de ce capillaire et le rompre. Elles sortent alors de la circulation sanguine et rejoignent le tissu constituant l'organe touché : cela s'appelle l'extravasation.

➤ **La colonisation**

L'environnement du nouveau tissu dans lequel sont les cellules cancéreuses n'est pas le même que celui de la tumeur dont elles proviennent. Ce nouvel environnement n'est pas favorable à la pousse tumorale et le petit groupe de cellules cancéreuses métastatiques forme une petite tumeur invisible appelée une micro-métastase. Pour former une métastase, ces cellules doivent s'adapter au nouveau tissu ce qui leur prend beaucoup de temps. Ce phénomène d'adaptation des cellules cancéreuses métastatiques à leur nouvel environnement est le facteur limitant la dissémination métastatique, ce processus de formation de la métastase s'appelle la colonisation.



**Figure 06 : Le processus métastatique (Grégory, 2012).**

Selon l'endroit où émerge le cancer, certains organes vont être plus favorables pour le développement des métastases car ils fournissent dès le départ un environnement plus avantageux aux cellules cancéreuses. Par exemple pour les cancers du sein, les sites de métastases sont préférentiellement les os et les poumons tandis que pour les cancers du côlon, les métastases au niveau du foie sont plus fréquentes.

Une tumeur menace la fonctionnalité de l'organe qu'elle touche par son développement anarchique. La pousse tumorale écrase les tissus sains de l'organe, la physionomie de l'organe est compromise ce qui perturbe sa fonction. Par exemple les tumeurs du côlon peuvent obstruer le passage du contenu digestif, les tumeurs hépatiques et pancréatiques empêchent la sécrétion des sucs digestifs par le foie et le pancréas, les tumeurs cérébrales peuvent diminuer l'alimentation du cerveau par la circulation sanguine en comprimant le tissu cérébral ce qui perturbe les fonctions cérébrales.

Les métastases perturbent plusieurs fonctions vitales à la fois en se développant au niveau de plusieurs organes en même temps. Par conséquent, le cancer métastatique est nettement plus menaçant pour la vie de l'individu que le cancer in situ qui, quant à lui, ne touche qu'un seul organe. Les métastases sont responsables d'environ 90 % des décès causés par le cancer.

### I.4.5 Gènes impliqués dans l'oncogénèse

On distingue 2 grands groupes de gènes : les oncogènes, et les gènes suppresseurs de tumeurs (**Deffar, 2016**).

- ✓ Un oncogène est un gène altéré, dont le produit (protéine) est impliqué dans la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale. L'équivalent cellulaire normal de ce gène est appelé proto-oncogène. L'oncogène peut être altéré de différentes façons (mutations, amplification...) et cette altération aboutit à un gain de fonction. Il suffit qu'un seul des 2 allèles soit altéré pour observer l'effet oncogénique. Exemples d'oncogènes : gène RET muté (récepteur à activité tyrosine kinase), les oncogènes viraux : E6 et E7 de l'HPV (E6 et E7 sont des onco-protéines virale qui dégradent respectivement les protéines cellulaire p53 et pRb) ... (**Tambourin, 1990**).
- ✓ Un gène suppresseur de tumeur est un gène dont la perte de fonction est impliquée dans la progression tumorale. L'altération du gène suppresseur de tumeur aboutit à une perte de fonction de la protéine correspondante, les 2 allèles du gène devant être altérés pour observer l'effet oncogénique. Ces gènes suppresseurs de tumeurs constituent, lorsqu'ils sont actifs, de véritables "verrous" protecteurs empêchant la transformation tumorale de la cellule.

Les gènes suppresseurs de tumeur peuvent être classés en 2 familles de gènes :

- Les gènes impliqués dans le contrôle de la prolifération et de la survie cellulaire .Les principaux gènes suppresseurs de tumeur de cette famille sont pRb (protéine du rétinoblastome) et p53. Ces gènes sont apparus tardivement au cours de l'évolution et protègent la cellule contre la transformation tumorale en régulant le cycle cellulaire et l'apoptose. Pour de tels gènes, la réintroduction dans la cellule cancéreuse d'un gène fonctionnel aboutit à une réversion du phénotype tumoral (**Bouille, 2010**).
- Les gènes du maintien de l'intégrité du génome. Ces gènes contrôlent la stabilité et l'intégrité du génome cellulaire. L'altération des 2 allèles de ces gènes conduit à une susceptibilité accrue aux cancers par instabilité génétique (accumulation de mutations). Exemples de gènes de maintien de l'intégrité du génome : BRCA1, ATM... (**Costes, 2004**).

Les altérations de la structure ou de l'expression des gènes impliqués dans la carcinogenèse peuvent être en rapport avec :

- Des agressions génotoxiques : par des carcinogènes exogènes (aériens ou alimentaires) ou endogènes (radicaux libres) ou par des radiations ionisantes.
- Des agressions virales.
- Des erreurs "spontanées" et non réparées de réplication de l'ADN.

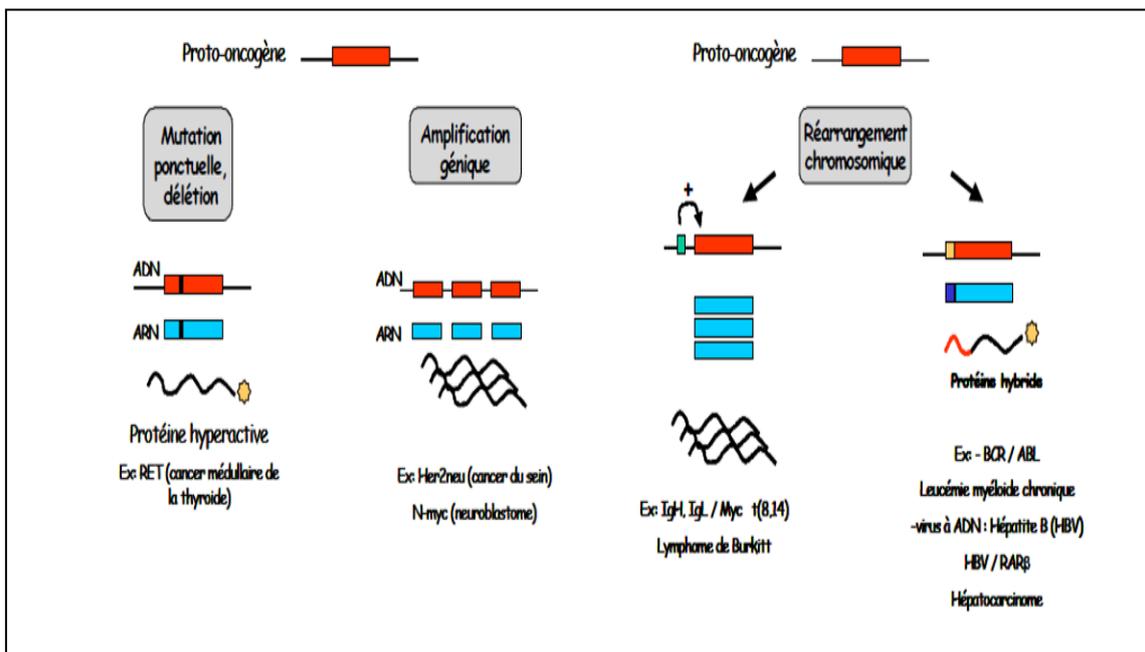
#### I.4.6 Mécanismes moléculaires aboutissant à l'altération de ces gènes

##### ➤ Oncogènes

La conversion proto-oncogène-en un oncogène aboutit à un gain de fonction. Cette conversion fait appel à 3 types de mécanismes : la survenue d'une mutation ponctuelle ou d'une délétion activatrice, l'amplification génique et le réarrangement chromosomique (**Figure 07**). Plus rarement, certains virus s'intégrant au génome de la cellule hôte ont été identifiés comme inducteurs de tumeurs (**Costes, 2004**).

- Survenue d'une mutation ponctuelle ou d'une délétion activatrice : La survenue d'une mutation ou d'une délétion (délétion d'une région régulatrice par exemple) au niveau du proto-oncogène aboutit à la production d'une protéine hyperactive. Par exemple, le gène RET, codant pour un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase, peut être muté en des points précis, pour effet une activation permanente de ce récepteur et une stimulation de la prolifération cellulaire. Cliniquement, une mutation activatrice du gène RET a pour conséquence un risque de cancer médullaire de la thyroïde de 100% chez la personne. Un autre exemple de proto-oncogène activé par ce mécanisme est le récepteur du facteur de croissance EGF (EGF-R ou Her1) : la délétion du site de liaison au ligand de ce récepteur aboutit à son activation constitutive, car il n'est plus régulé par la liaison au ligand.
- Amplification génique : L'amplification génique correspond à une duplication d'un gène en plusieurs exemplaires, aboutissant à une sur-expression de ce gène. Par exemple, le gène Her2 (appartenant à la famille des récepteurs transmembranaires à l'EGF) est amplifié dans 25 à 30% des cancers du sein et cette amplification, recherchée systématiquement dans toute tumeur du sein opéré, représente un marqueur thérapeutique (thérapie ciblée par Herceptin).

- Réarrangement chromosomique : Les réarrangements chromosomiques peuvent aboutir à la sur-expression d'un gène par juxtaposition de ce gène près d'une région activatrice de la transcription. C'est le cas, par exemple, du réarrangement chromosomique t(8,14) observé dans les lymphomes de Burkitt qui place le gène Myc (facteur de transcription) à proximité de régions régulant l'expression des gènes d'immunoglobulines (IgH). Ce réarrangement aboutit à une forte expression du gène Myc favorisant la prolifération cellulaire.
- Virus : Le génome viral peut s'intégrer près d'un gène régulateur de la cellule hôte et aboutir à un gène et à une protéine hybride. Par exemple, le virus à ADN de l'hépatite B peut s'intégrer près du récepteur à l'acide rétinolique (facteur de transcription RAR) et altère son activité, aboutissant à un cancer du foie ou hépatocarcinome. Le virus peut également s'intégrer au hasard dans le génome de la cellule hôte mais exprimer des protéines régulatrices modifiant l'activité des gènes de la cellule hôte. C'est le cas du rétrovirus HTLV1 portant le gène Tax, qui peut induire des lymphomes ou certains types de leucémies (Boulle, 2010).



**Figure 07 :** La conversion d'un proto-oncogène en un oncogène actif (Boulle, 2010).

➤ **Gènes suppresseurs de tumeur**

Ces gènes sont impliqués dans le processus cancéreux par le biais de leur inactivation (altérations des 2 allèles). Différents mécanismes aboutissent à cette double inactivation :

- Mutations inactivatrices.
- Délétions.
- Anomalies lors de la mitose : non disjonction des chromosomes avec perte d'un chromosome, recombinaison mitotique et conversion génique.

➤ **Autres mécanismes**

Si le cancer est bien une maladie génétique, il n'est pas lié uniquement à une modification de la séquence de l'ADN. En effet, la recherche actuelle montre que des mécanismes épigénétiques interviennent également, vraisemblablement à un stade précoce de la progression tumorale, aboutissant à l'activation de proto-oncogènes ou à l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs. Il semble notamment que des modifications de la méthylation de l'ADN au niveau de régions promotrices de gènes clés soient impliquées dans ces phénomènes (par hyper ou hypo-méthylation). Ces mécanismes épigénétiques auraient une place importante dans la cancérogenèse (**Boulle, 2010**).

## **I.5 Croissance tumorale**

La distinction oncogènes/gènes suppresseurs de tumeurs devient ici un peu artificielle dans la mesure où ces gènes interviennent tous deux dans les grandes fonctions cellulaires que sont la signalisation, la prolifération, la différenciation et l'apoptose (**Boulle, 2010**).

### **I.5.1 Progression tumorale et signalisation cellulaire**

Les oncogènes peuvent être impliqués dans toutes les étapes de la signalisation cellulaire :

- ✓ Par surproduction de facteurs de croissance par la cellule tumorale ex : surproduction du facteur de croissance IGF-II (Insulin-like Growth Factor-II) par les cellules tumorales corticosurrénaliennes.
- ✓ Par surproduction ou activation constitutive des récepteurs des facteurs de croissance (récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase) ex : oncogène RET.
- ✓ Par activation constitutive des intermédiaires de la signalisation.

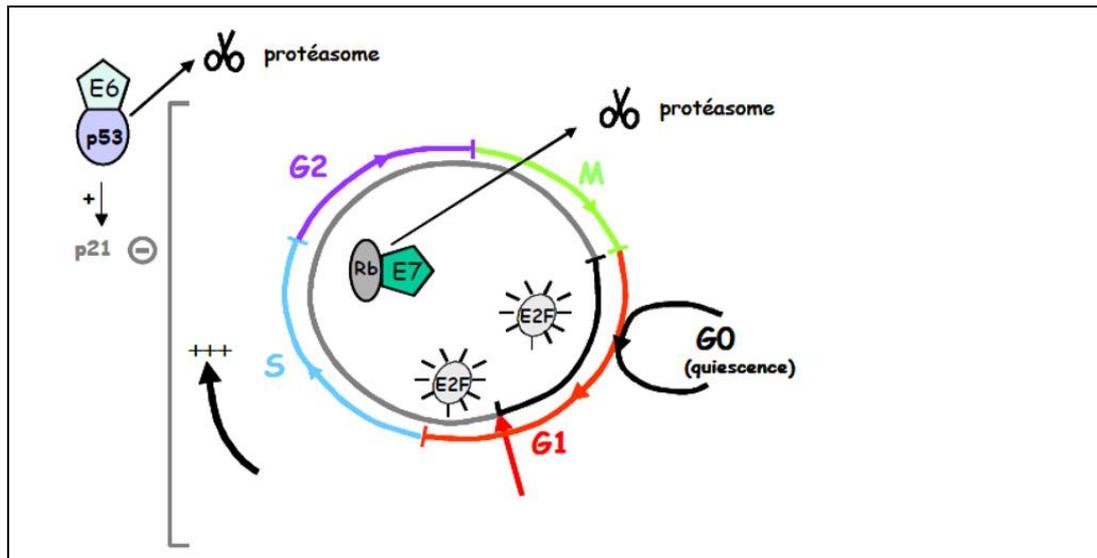
- ✓ Par surproduction ou activation de facteurs de transcription : ex : oncogène v-erbA (récepteur des hormones thyroïdiennes).

L'intervention de ces oncogènes a pour effets d'activer de manière permanente les étapes de la signalisation cellulaire et de rendre la cellule insensible aux signaux extérieurs régulant cette signalisation : la cellule devient alors capable de proliférer et de survivre de manière autonome, indépendamment de son environnement. Donc la connaissance du rôle des oncogènes dans la signalisation cellulaire a permis d'imaginer de nouvelles thérapies anti-cancéreuses adaptées (thérapies ciblées).

### I.5.2 Progression tumorale et cycle cellulaire

La principale cible du cycle cellulaire, altérée au cours de la progression tumorale, est le gène suppresseur de tumeur pRb. pRb devient inactif soit par altération inactivatrice de son gène (mutation, délétion...), soit par phosphorylation excessive de pRb par les complexes cycline / Cdk. Cette phosphorylation excessive peut être liée à une stimulation des complexes cycline / Cdk du fait d'une signalisation excessive ou d'une amplification des gènes de certaines cyclines : gène de la cycline D ou de la cycline E (certains cancers du sein). L'altération du cycle cellulaire au cours de la progression tumorale peut être liée également à un défaut d'activité des inhibiteurs des complexes cyclines / Cdk. Ainsi une diminution d'expression des inhibiteurs p27, p15 et p16 est observée dans certains cancers. Par ailleurs, l'inactivation de la protéine p53 est observée dans près de 50% des cancers, et aboutit à un déficit en inhibiteur p21 (**Dimitri, 2006**).

L'intervention des oncogènes/gènes suppresseurs de tumeur au niveau du cycle cellulaire aboutit ainsi à un "emballement" du cycle cellulaire avec rupture des points de contrôle et prolifération incontrôlée de la cellule, indépendamment des signaux anti-prolifératifs. L'altération du cycle cellulaire dans la progression tumorale est illustrée par l'exemple des virus HPV (Human Papillomavirus) à haut risque dans la genèse du cancer du col utérin. Les protéines virales E6 et E7 ont pour effet d'inactiver les 2 verrous du cycle cellulaire que sont pRb (E7) et p53 (E6) en les orientant vers le système de dégradation des protéines qu'est le protéasome (**Figure 08**).



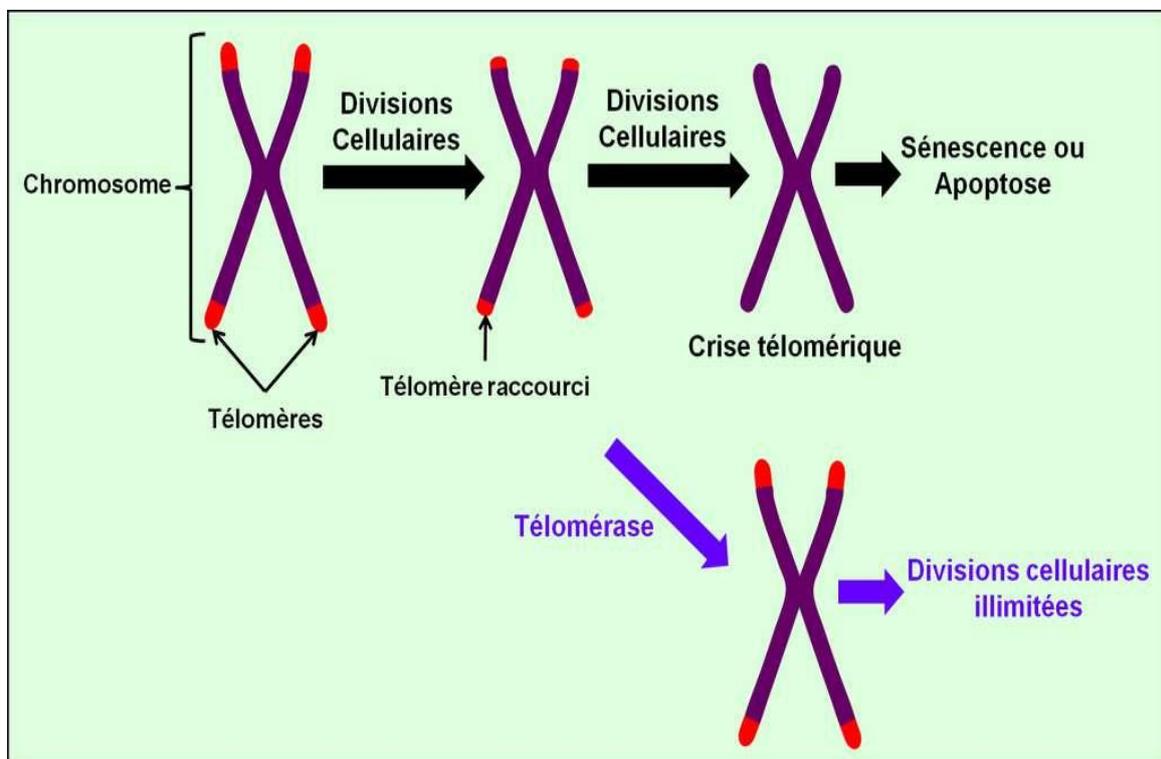
**Figure 08** : Altération du cycle cellulaire par les protéines E6 et E7 de HPV (Boulle, 2010).

### I.5.3 Progression tumorale et apoptose

La progression tumorale s'accompagne d'une inhibition de l'apoptose, favorisant la survie de la cellule cancéreuse. Cette inhibition de l'apoptose peut se faire à différents niveaux : signalisation excessive via les facteurs de croissance et de survie, inactivation de la protéine p53, déséquilibre de la balance des facteurs pro- et anti-apoptotiques en faveur de la survie. On observe par exemple une surexpression du gène de survie Bcl2 dans certains lymphomes (lymphomes folliculaires). Bcl2 est donc un exemple d'oncogène impliqué dans le déficit en apoptose des cellules tumorales. De nombreux arguments expérimentaux indiquent que l'apoptose est une des barrières majeures contre la progression tumorale. En effet, si la prolifération excessive des cellules tumorales est contre-balançée par une mort cellulaire (apoptose) équivalente, le développement tumoral restera limité. Par contre, si l'apoptose est déficiente, la prolifération des cellules tumorales ne sera plus limitée et la progression tumorale sera favorisée. Cette résistance à l'apoptose est une des propriétés caractéristiques de la cellule tumorale. Cette survie "excessive" a des implications importantes dans la progression tumorale : elle permet à la cellule tumorale de survivre malgré un matériel génétique endommagé, de migrer et survivre dans un site secondaire (métastase) ou de résister aux chimiothérapies ou à la radiothérapie (Grégory, 2012).

### I.5.4 Progression tumorale et immortalité cellulaire

Les cellules normales en culture sont caractérisées par le phénomène de la sénescence, c'est-à-dire qu'elles arrêtent de se diviser au bout d'un certain nombre de divisions (par exemple, 60-70 divisions pour des fibroblastes). Une cellule continuant à proliférer au-delà de ce nombre de divisions, est caractérisée par l'accumulation d'anomalies chromosomiques induisant la mort cellulaire par apoptose. La sénescence est liée à de courtes séquences répétitives d'ADN situées à l'extrémité des chromosomes ou télomères (**Figure 09**). Ces télomères sont érodés progressivement au cours des divisions cellulaires successives, représentant ainsi une sorte « d'horloge » enregistrant le nombre de divisions cellulaires. Lorsque l'érosion des télomères devient trop importante, l'extrémité des chromosomes n'est plus protégée et ceci constitue le signal de fin de division pour la cellule (sénescence). Contrairement aux cellules normales, les cellules tumorales ne présentent pas ce phénomène d'érosion des télomères. En effet, ces cellules présentent, dans 85 à 90% des cas, une surexpression de la télomérase, enzyme ayant pour fonction de maintenir les télomères au cours des divisions cellulaires successives par ajout de séquences répétées. Cette maintenance des télomères aboutit à une propriété caractéristique des cellules tumorales qu'est l'immortalité (capacité à proliférer indéfiniment).

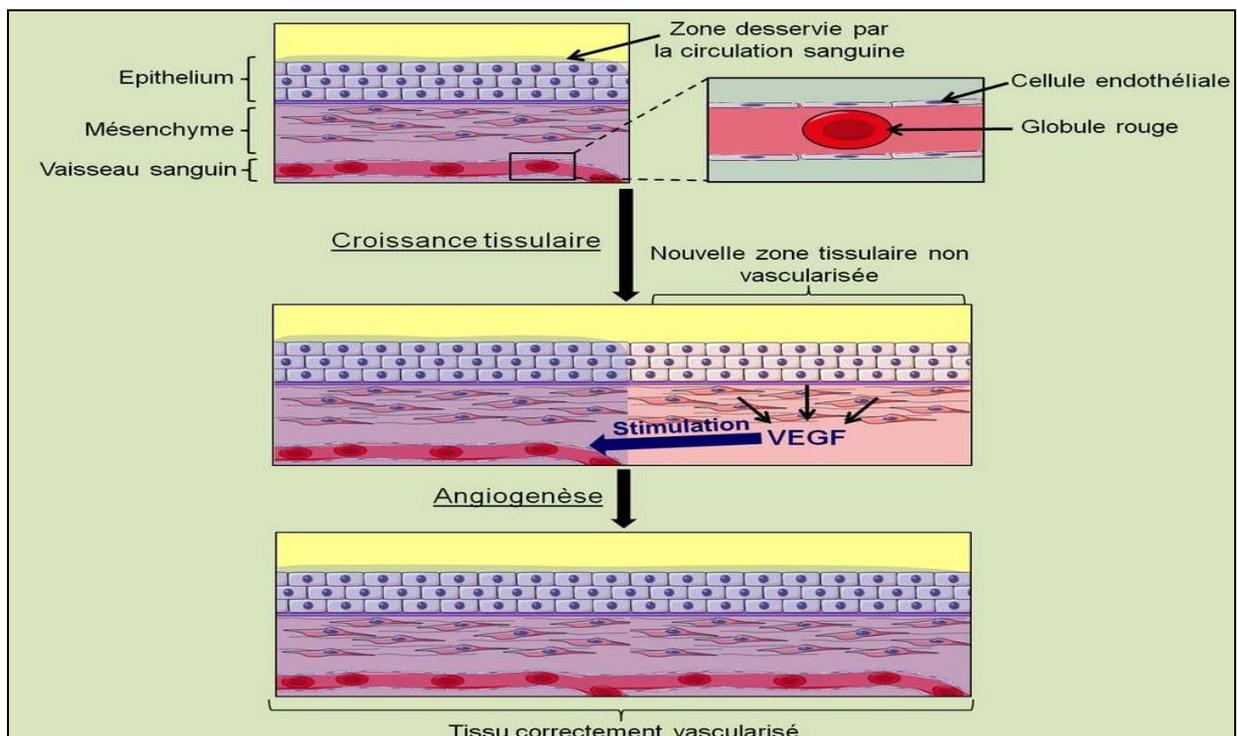


**Figure 09** : Évolution des télomères (Grégory, 2012).

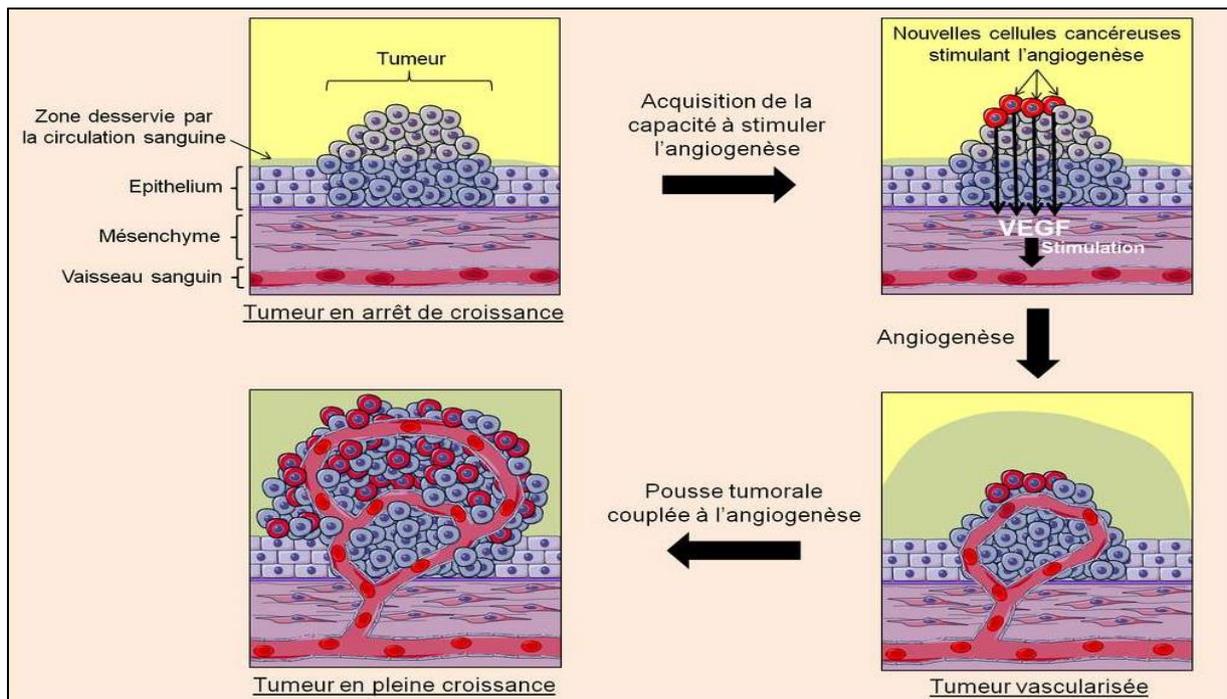
### I.5.5 Angiogenèse du tissu tumoral

La production de nouveaux vaisseaux sanguins s'appelle l'angiogenèse. Elle est indispensable à tout tissu en cours de développement, y compris le tissu tumoral.

En situation saine, la prolifération cellulaire fait partie d'un vaste programme de construction du tissu qui s'accompagne naturellement d'une induction de l'angiogenèse. À l'inverse, la prolifération des cellules tumorales est anormale et par conséquent la croissance de la tumeur ne s'accompagne pas de l'angiogenèse. La prolifération de ces cellules provoque leur éloignement de la circulation sanguine. Lorsque la tumeur atteint une certaine taille, sa croissance s'arrête puisqu'elle n'est plus suffisamment alimentée par la circulation sanguine (**Figure 10**). Pour que la croissance tumorale continue, la tumeur doit acquérir la capacité à stimuler l'angiogenèse (**Figure11**). Cette obligation constitue une barrière naturelle contre l'apparition de cancers.



**Figure 10 :** Angiogenèse (Grégory, 2012).



**Figure 11 : Angiogenèse tumorale (Grégory, 2012).**

Les tumeurs qui font l'acquisition de cette capacité induisent l'angiogenèse de façon permanente en sécrétant des facteurs angiogéniques tel que le VEGF qui active la prolifération des cellules endothéliales pour vasculariser la tumeur. Cette stimulation dérégulée donne naissance à un réseau vasculaire tumoral désorganisé et anarchique.

Une tumeur qui est capable d'induire l'angiogenèse peut croître de façon démesurée puisqu'elle n'a plus de limite d'approvisionnement. Cette forte croissance tumorale peut asphyxier les tissus sains de l'organe que la tumeur occupe et peut provoquer leur mort, ce qui a pour conséquence de menacer la fonctionnalité de l'organe touché.

## I.6 Dépistage et diagnostic

### I.6.1 Dépistage

Les cancers les plus faciles à dépister sont les cancers du sein, du côlon, du rectum, du col de l'utérus et de la prostate (Doly-Schweitzer, 1998).

Les symptômes suivants, s'ils sont récents et s'ils persistent, sont susceptibles d'annoncer un cancer : modification du transit intestinal, troubles urinaires chez l'homme (difficulté à uriner, mictions fréquentes), « bouton » ressemblant à une plaie (ulcération) et

cicatrisant difficilement, saignement inhabituel (dans les crachats, les selles, les pertes vaginales), « grosseur » dans le sein ou ailleurs, difficulté à la déglutition des aliments, modification nette de l'aspect d'une verrue ou d'un grain de beauté, toux ou enrouement chez un fumeur, amaigrissement, perte de l'appétit.

L'examen diagnostique du cancer débute par un interrogatoire détaillé et par une exploration approfondie. Tous les organes et les régions du corps doivent être palpés et inspectés, en particulier la peau, le cou, l'abdomen, les testicules et les ganglions lymphatiques. Les orifices naturels font également l'objet d'un examen attentif, par toucher rectal pour les cancers du rectum et de la prostate, par examen gynécologique pour les cancers du col ou du corps de l'utérus.

### **I.6.2 Biopsie**

La biopsie demeure le seul moyen de diagnostiquer avec certitude un cancer et de le classer (adénocarcinome, par exemple). Cet examen consiste à prélever une portion de la tumeur ou d'une métastase. Les moyens techniques modernes permettent de réduire considérablement les interventions chirurgicales liées à ce type d'examen. En effet, il est souvent possible d'accéder à la tumeur grâce à une aiguille fine et flexible pour effectuer le prélèvement. L'aiguille est guidée par la palpation ou par un système d'imagerie médicale. Le fragment de tissu ainsi prélevé est ensuite soumis à divers examens cytologiques pour déterminer la nature et la malignité de la tumeur.

### **I.6.3 Diagnostic d'extension et de gravité**

Une fois posé le diagnostic de cancer, il faut déterminer le stade d'évolution de la maladie afin d'évaluer le pronostic et le traitement approprié. Le stade (noté I, II, III ou IV) d'une tumeur est déterminé en fonction des caractéristiques physiologiques : petite tumeur locale (I), tumeur qui a commencé à s'étendre (II), présence d'une adénopathie (hypertrophie d'un ganglion lymphatique) (III), présence d'une métastase (IV). Le traitement est déterminé en fonction du stade. Une intervention chirurgicale permet souvent d'affiner le pronostic ou d'analyser les effets des différents traitements grâce aux informations récoltées pendant l'opération.

### I.6.4 Spécificité du cancer chez l'enfant

Les tumeurs qui touchent l'enfant se caractérisent par une croissance rapide (quelques semaines) et par une sensibilité à la chimiothérapie. En dehors des leucémies, les tumeurs chez l'enfant peuvent s'installer au niveau de tous les organes. On estime à 25% les tumeurs cérébrales, à 20% les lymphomes et à 13% les neuroblastes. Les garçons sont plus touchés que les filles. L'âge moyen d'apparition de la maladie est autour de 5 ans 55%, puis entre 5 et 12 ans 25% enfin les préadolescents et les adolescents 20%. La nature biologique du cancer est différente chez l'enfant et chez l'adulte. Les tumeurs embryonnaires sont très sensibles aux traitements chimiothérapiques. Le pronostic est généralement bon, car il est possible d'adapter les paramètres biologiques, biochimiques et moléculaires aux traitements et à la gravité de la maladie. La chirurgie radicale est réservée aux cas extrêmes. On utilise plutôt des techniques conservatrices ; la radiothérapie est remplacée, quand cela est possible, par la chimiothérapie chez les enfants de moins de 5 ans.

## I.7 Traitement

Les traitements traditionnels du cancer incluent la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, mais il existe d'autres techniques. Les caractéristiques spécifiques des tumeurs sont prises en compte pour la mise au point de nouveaux médicaments (**Rouessé et Turpin, 1994**).

### I.7.1 Chirurgie

La principale approche du traitement du cancer consiste à retirer chirurgicalement la tumeur. Autrefois, cela impliquait également l'ablation de tous les tissus et organes qui risquaient d'être atteints, y compris les tissus adjacents et les ganglions de la région. Dans certains cas, notamment dans celui du cancer du sein, cette chirurgie radicale (ablation du sein ou mammectomie) n'est plus nécessaire, ou l'est moins souvent. Les progrès des techniques chirurgicales et de l'anesthésie, la disponibilité des produits sanguins et des antibiotiques plus puissants ont permis de réduire l'ampleur des interventions et la fréquence des complications, et de raccourcir les délais de convalescence.

Malheureusement, de nombreux cancers sont découverts à des stades trop avancés pour être opérables. C'est le cas lorsque l'extension atteint des organes vitaux ou que les métastases

sont déjà apparues. Il arrive cependant, dans de tels cas, que les chirurgiens choisissent d'intervenir afin de diminuer les symptômes, de réduire la taille de la tumeur et de faciliter l'action des autres traitements.

### **I.7.2 Radiothérapie**

Les rayonnements ionisants, électromagnétiques ou particuliers, détruisent les tissus. Les rayonnements électromagnétiques comprennent les rayons *gamma*, émis par la désintégration de noyaux ou de particules radioactifs, et les rayons X résultant du choc entre un faisceau d'électrons et une surface métallique. Les rayonnements particuliers incluent les électrons, les protons, les neutrons et les particules *alpha* (noyaux d'hélium).

La sensibilité des tumeurs aux rayonnements est très variable, mais elle est généralement plus importante que celle des tissus normaux environnants. Cette technique est donc relativement peu nocive pour les tissus sains, à condition que le rayonnement soit bien dosé. On a recours à la radiothérapie dans les cas de tumeur de l'utérus, de cancer de la peau, du larynx ou du tissu lymphoïde, et en particulier contre les métastases.

La radiothérapie est complémentaire de la chirurgie, notamment lorsque celle-ci risque de léser les tissus voisins. Les rayonnements peuvent aussi être utilisés en association avec l'acte chirurgical. En cure préopératoire, ils permettent de stériliser les lésions tumorales et de prévenir la dissémination des cellules malignes lors de l'intervention. La radiothérapie contribue parfois à réduire le volume de la tumeur, ce qui peut faciliter l'opération ou rendre opérable une tumeur qui était auparavant inopérable. Dans certains cas, la radiothérapie est également utilisée en traitement postopératoire.

### **I.7.3 Chimiothérapie**

La chimiothérapie est le traitement du cancer par des substances chimiques. Les médicaments sont véhiculés dans tout l'organisme par l'intermédiaire de la circulation sanguine. Il existe un très grand nombre de médicaments anticancéreux, mais presque tous fonctionnent selon le même mécanisme : ils interfèrent avec la synthèse ou l'expression de l'ADN, ou avec les mécanismes de division cellulaire. Les cellules les plus sensibles à ces substances sont celles qui se divisent le plus fréquemment. Or, les tumeurs possèdent une plus forte proportion de cellules en cours de division que les tissus sains. Ces derniers sont donc plus

résistants au traitement, mais certains d'entre eux, dont les cellules, proliférant rapidement (moelle osseuse, tissus du tube digestif), restent relativement sensibles.

Les risques d'effets indésirables liés à ces tissus et organes limitent les doses que l'on peut administrer au cours des chimiothérapies.

#### **I.7.4 Hormonothérapie**

Pour que le traitement soit efficace, il faut que la tumeur soit plus sensible au traitement que la plupart des tissus sains. Certains types de tumeurs, très sensibles aux molécules anticancéreuses, sont particulièrement désignés pour le traitement chimiothérapique. Il s'agit notamment du cancer de l'utérus, des leucémies aiguës, surtout chez les enfants, de la maladie de Hodgkin, des lymphomes disséminés à grandes cellules, des carcinomes testiculaires ou ovariens, des carcinomes à petites cellules du poumon et de plusieurs cancers chez l'enfant. Ces types de cancers sont souvent déjà disséminés lors du diagnostic et ne peuvent pas être traités autrement que par chimiothérapie.

Les deux principaux problèmes limitant l'utilisation de la chimiothérapie sont la toxicité sur les tissus sains et l'apparition d'une résistance des cellules cancéreuses. Les méthodes contrôlant la toxicité et réduisant les risques de résistance ne cessent de s'améliorer. Il importe de commencer le traitement aussi tôt que possible, de déterminer les doses optimales et de répéter les cures de traitement aussi fréquemment que possible en tenant compte de la toxicité de la molécule.

L'association de plusieurs médicaments anti-cancéreux constitue l'une des solutions. L'association chimiothérapique emploie plusieurs substances (souvent de trois à six). Ces substances sont choisies en fonction de leur mécanisme d'action qui doit être différent afin de limiter l'apparition de résistances croisées sans additionner les effets toxiques. Chaque substance peut ainsi être utilisée à sa dose optimale sans augmentation du risque.

La chimiothérapie peut également être associée à la chirurgie et à la radiothérapie. Elle est parfois utilisée comme adjuvant, en cure postopératoire, la chirurgie étant alors le traitement de première intention. Ce type de stratégie a permis d'améliorer considérablement le pronostic du cancer du sein. L'objectif principal de la chimiothérapie adjuvante est de détruire les micro-métastases inopérables. Depuis peu, on a aussi recours à la chimiothérapie avant d'opérer. Ce

traitement, qui a les mêmes effets que la chimiothérapie postopératoire, présente l'avantage de réduire la tumeur et de la rendre plus accessible.

### **I.7.5 Autres approches**

En matière de traitement du cancer. Des travaux sur l'angiogenèse développés aux États-Unis semblent porteurs d'espoir, bien qu'ils n'en soient qu'au stade de l'expérimentation animale. Ils se fondent sur les mécanismes moléculaires et tissulaires impliqués dans la vascularisation des tumeurs et visent à s'opposer au développement des vaisseaux sanguins qui fournissent les substances nutritives aux cellules tumorales, leur permettant de se multiplier (néo-angiogenèse). Les deux molécules incriminées dans l'inhibition de cette néo-angiogenèse sont l'angiostatine et l'endostatine, qui détruisent *in vivo* le cancer par élimination du tissu conjonctif nouvellement constitué et par rétablissement de l'équilibre normal.

La thérapie génique offre également des perspectives prometteuses, mais à plus long terme, les premiers essais cliniques chez l'Homme n'ayant débuté qu'au début des années 90.

Le cancer, même complètement guéri, laisse parfois de lourdes séquelles. L'objectif est alors d'améliorer la qualité de vie du patient grâce à des techniques de rééducation ou à la chirurgie réparatrice. Lorsque le mal ne peut être éradiqué, le traitement palliatif doit procurer au patient une qualité de vie et une autonomie optimale. La douleur est un problème grave, fréquent au cours des maladies cancéreuses, mais les médecins arrivent à la soulager plus efficacement que par le passé.

## **I.8 Prévention**

La principale mesure de prévention du cancer consiste à arrêter de fumer, le tabac étant responsable de 30% des décès par cancer. Une bonne alimentation peut également contribuer efficacement à prévenir les cancers, bien que ce sujet soit encore mal connu. Il faut limiter l'apport calorique afin d'éviter l'obésité et réduire la part des graisses dans la ration énergétique. Il conviendrait, en outre, de manger moins de viande rouge et plus de fibres alimentaires (céréales complètes, fruits, légumes) et d'aliments qui auraient un rôle protecteur (aliments contenant des vitamines C et A). Il est également recommandé de modérer la consommation de produits salés ou fumés, et l'absorption d'alcool. Enfin, il est important d'éviter de s'exposer longtemps au soleil et souhaitable d'utiliser les écrans solaires pour prévenir les cancers de la peau.

L'environnement professionnel et domestique peut aussi être amélioré par l'élimination des composés chimiques carcinogènes, pour éviter, par exemple, l'exposition aux particules d'amiante.

La généralisation des mesures de dépistage et de prévention pourrait permettre d'éliminer presque entièrement le cancer du poumon, de réduire l'incidence des cancers du sein et du côlon et d'améliorer les chances de guérison des cancers du sein, du côlon, du rectum, du col de l'utérus et de la prostate (**Rouessé, 1994**).

# **CHAPITRE 02**

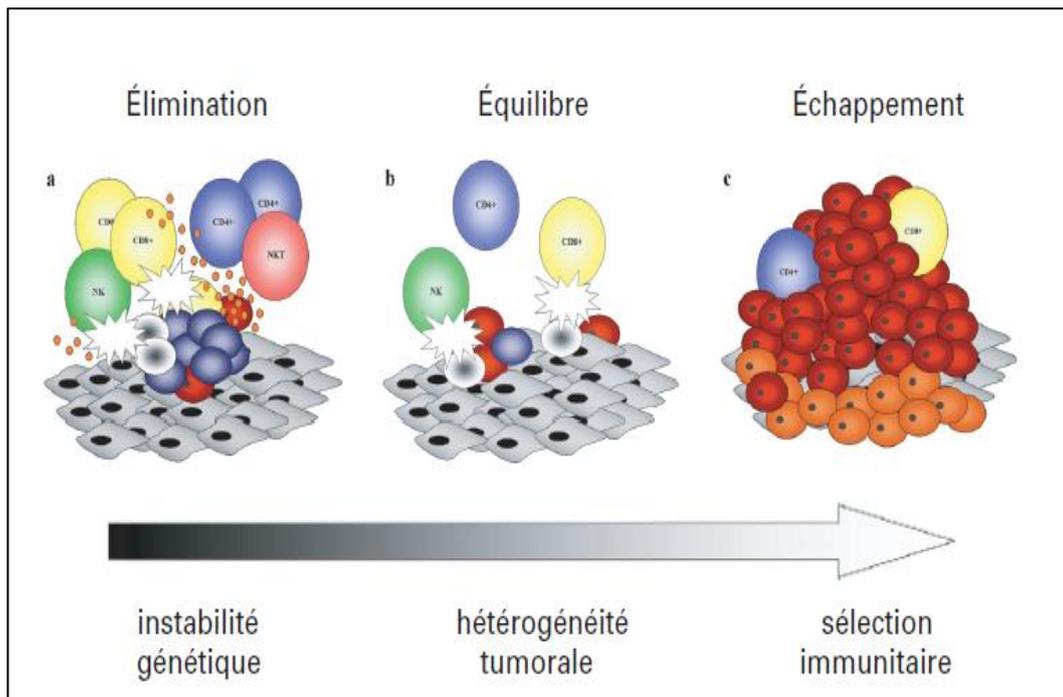
Le développement d'une tumeur au sein d'un organisme est étroitement lié à son système immunitaire. Il est clairement établi qu'il existe un processus d'immunosurveillance qui protège l'hôte de la mise en place d'un foyer tumoral. Cependant, il est également admis que le système immunitaire facilite la progression tumorale, notamment en façonnant le phénotype immunogénique de la tumeur au cours de son développement. Le système immunitaire joue donc un double rôle dans les relations complexes existantes entre l'hôte et la tumeur.

## **I. Concept d'immunosurveillance anti tumorale**

Le concept d'immunosurveillance se compose de trois phases successives : l'élimination, l'équilibre, et l'échappement. Dans la phase d'élimination, l'immunité innée et adaptative travaillent ensemble pour détruire les tumeurs en développement bien avant qu'elles ne deviennent cliniquement apparentes. Si la réponse est efficace, le cancer peut être éliminé.

Si, toutefois, ce n'est pas le cas, les cellules tumorales peuvent entrer dans la phase d'équilibre qui implique seulement des effecteurs de l'immunité adaptative. Lors de cette phase, l'immunogénicité des tumeurs est modifiée.

Des variantes de cellules tumorales peuvent émerger car elles ne sont plus reconnues par l'immunité adaptative, elles deviennent insensibles à la réponse immunitaire effectrice, ou elles induisent un état immunosuppresseur dans le microenvironnement de la tumeur. Ces cellules tumorales peuvent alors entrer dans la phase d'échappement, durant laquelle leur croissance n'est plus supprimée par l'immunité. Ces cellules tumorales apparaissent et provoquent une maladie cliniquement apparente (**Figure 12**) (**Schreiber, 2011**).



**Figure 12** : Règle des trois E impliquée dans l'immunosurveillance anti-tumorale (**Dunn et al., 2002**).

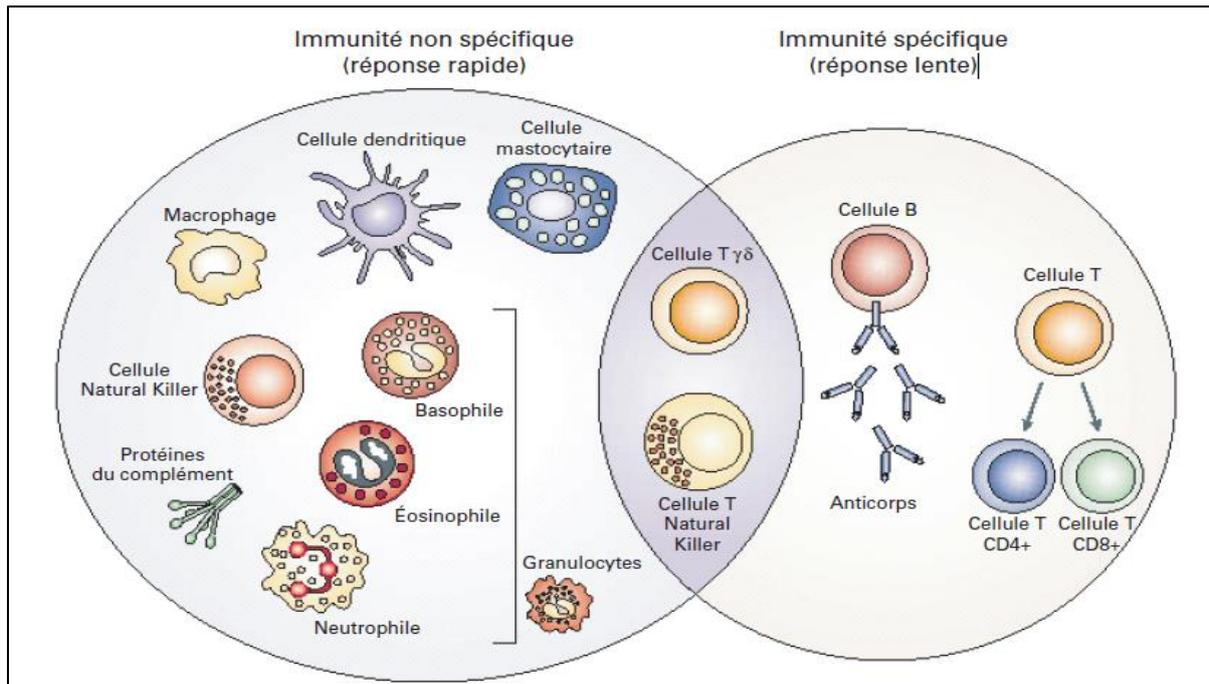
### I.1 Phase d'élimination

La phase d'élimination, définie par la théorie de l'immunosurveillance, est la phase au cours de laquelle les cellules transformées sont reconnues et éliminées par le système immunitaire.

#### I.1.1 Bases moléculaires et cellulaires de la réponse immunitaire anti-tumorale

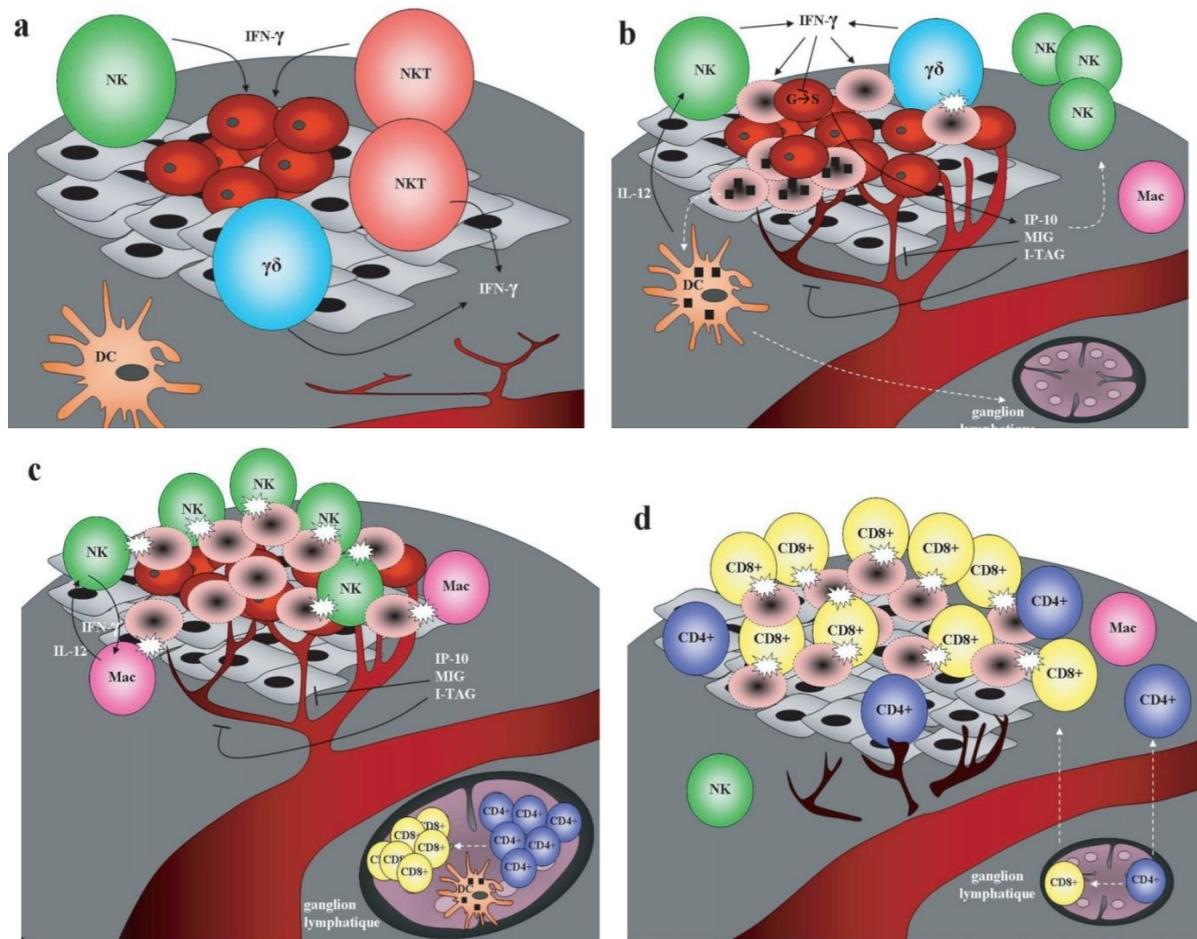
Le système immunitaire peut être schématiquement divisé en deux groupes composés d'éléments de la réponse dite non spécifique ou spécifique (**Figure 13**).

La réponse immunitaire non spécifique regroupe des facteurs solubles comme les protéines du complément, et de nombreux effecteurs cellulaires, incluant les granulocytes, les cellules dendritiques (DC) et mastocytaires, les neutrophiles, les macrophages et les cellules Natural Killer (NK). Cette réponse inflammatoire constitue la première ligne de défense de notre organisme contre les pathogènes (**Dranoff, 2004**).



**Figure 13 :** Immunité non spécifique et spécifique (Dranoff, 2004).

Subséquentement, la réponse immunitaire spécifique, orchestrée par les cellules lymphocytaires de type T CD8+, T CD4+ et B est plus lente à se mettre en place. En effet, elle nécessite la prolifération de cellules lymphocytaires exprimant soit des immunoglobulines qui présentent de nombreux réarrangements génétiques, soit des récepteurs de cellules T (TCR) spécifiques pour des peptides présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Enfin, les cellules T $\gamma\delta$  et T Natural Killer (NKT) sont des lymphocytes T cytotoxiques dont les fonctions sont à la frontière des réponses spécifiques et non spécifiques. Ces deux composantes, spécifiques et non spécifiques, sous-tendent la réponse immunitaire anti-tumorale (**Figure 14**).



**Figure 14 :** Réponse immunitaire anti-tumorale (Dunn *et al.*, 2002 ).

### I.1.1.1 Cellules de la réponse innée (non spécifique)

- **Cellules NK**

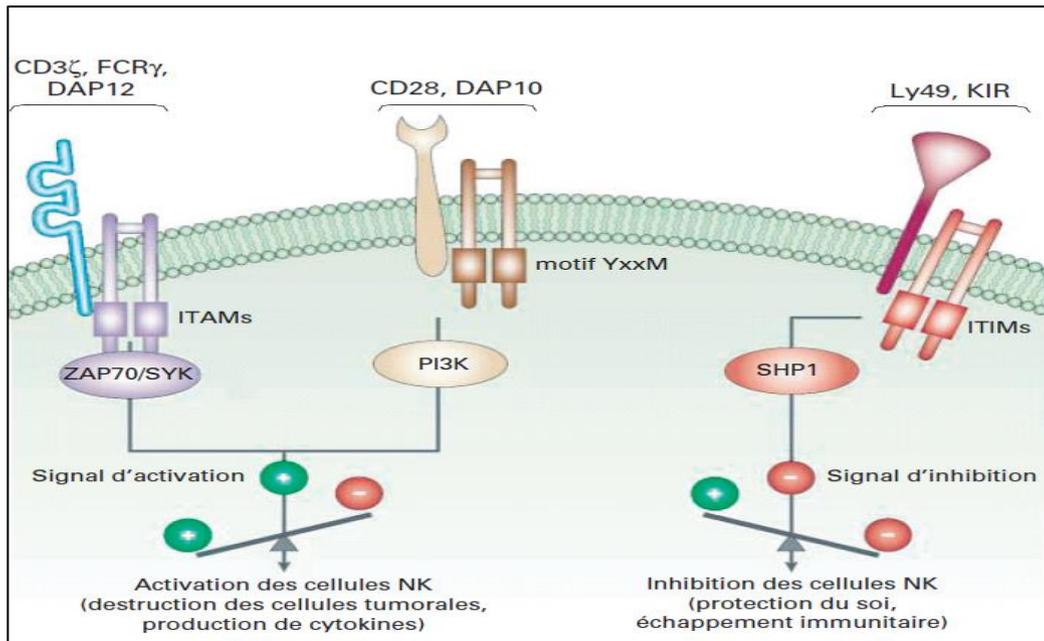
Les cellules NK représentent approximativement 15% des lymphocytes circulants et constituent la première ligne de défense de l'organisme contre les pathogènes ou les cellules cancéreuses. Leur activation est régulée par une balance entre les signaux reçus de récepteurs inhibiteurs et activateurs (**Figure 15**). Les récepteurs inhibiteurs (KIR) présents à la surface des cellules NK (Ly49s, KIRs, CD94/NKG2a) interagissent de manière spécifique avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMHI), prévenant ainsi les cellules normales de la lyse par les cellules NK (**Smyth, 2002**). La transformation tumorale est souvent accompagnée d'une diminution, voire d'une absence d'expression des molécules du

CMHI à la surface des cellules, déclenchant ainsi l'activité cytotoxique des cellules NK (**Diefenbach et Raulet, 2003**).

Les cellules NK ont également besoin d'un signal déclenchant pour être activées. Un certain nombre de récepteurs activateurs (KAR) ont d'ores et déjà été identifiés à leur surface. Le récepteur NKG2D est exprimé à la surface des cellules NK, mais aussi après stimulation des cellules  $T\gamma\delta$ , des cellules T CD8<sup>+</sup> activées et des macrophages (**Jamieson et al., 2002**). Les premiers ligands pour ce récepteur, MIC A/B (MHC class I chain-related proteins A and B) (**Bauer et al., 1999**) sont peu exprimés ou absents dans les tissus sains, mais souvent présents dans certains cancers épithéliaux (**Groh et al., 1999**).

Le blocage de NKG2D induit une diminution de l'activité cytotoxique des cellules NK sur les cellules tumorales exprimant MIC A/B, suggérant son rôle dans la réponse immunitaire antitumorale (**Jamieson et al., 2002**). Enfin, les cellules NK sont également activées par des cytokines présentes dans leur environnement, telles que l'IL-2 et l'IL-12, ainsi que par la production d'oxyde nitrique (NO) (**Smyth et al., 2002**). Différents mécanismes sont mis en jeu par les cellules NK pour éliminer les cellules tumorales.

L'activation des récepteurs KAR et KIR va entraîner l'exocytose de granules contenant des enzymes de type perforine/granzyme, provoquant l'apoptose des cellules tumorales. L'interaction de molécules comme le ligand des récepteurs Fas (FasL) ou TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand), présents à la surface des cellules NK, avec leurs récepteurs spécifiques exprimés par la tumeur, entraîne également l'apoptose des cellules tumorales (**Ashkenazi, 2002**). Enfin, les cellules NK sécrètent des facteurs solubles comme le NO et de nombreuses cytokines (GM-CSF, IL-5, IL-10 et IL-13), parmi lesquelles l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) qui réduit la néoangiogenèse et recrute les acteurs de la réponse immunitaire spécifique comme les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> cytotoxiques.

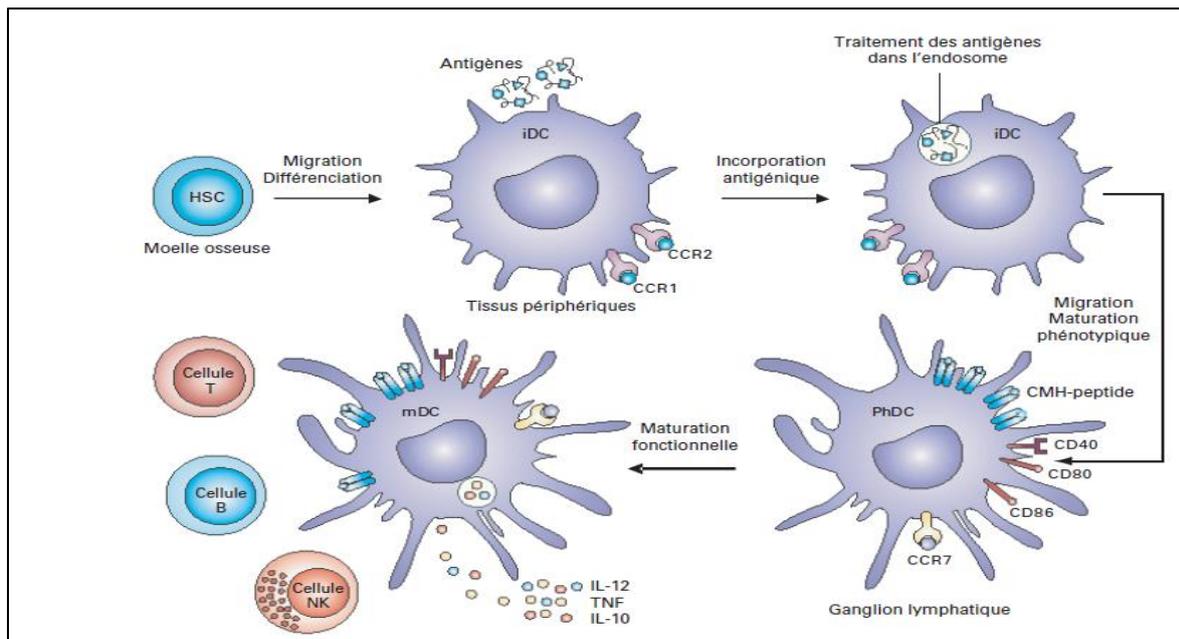


**Figure 15 :** Contrôle de la balance activation/inhibition des cellules NK (Smyth, 2002).

- **Cellules dendritiques**

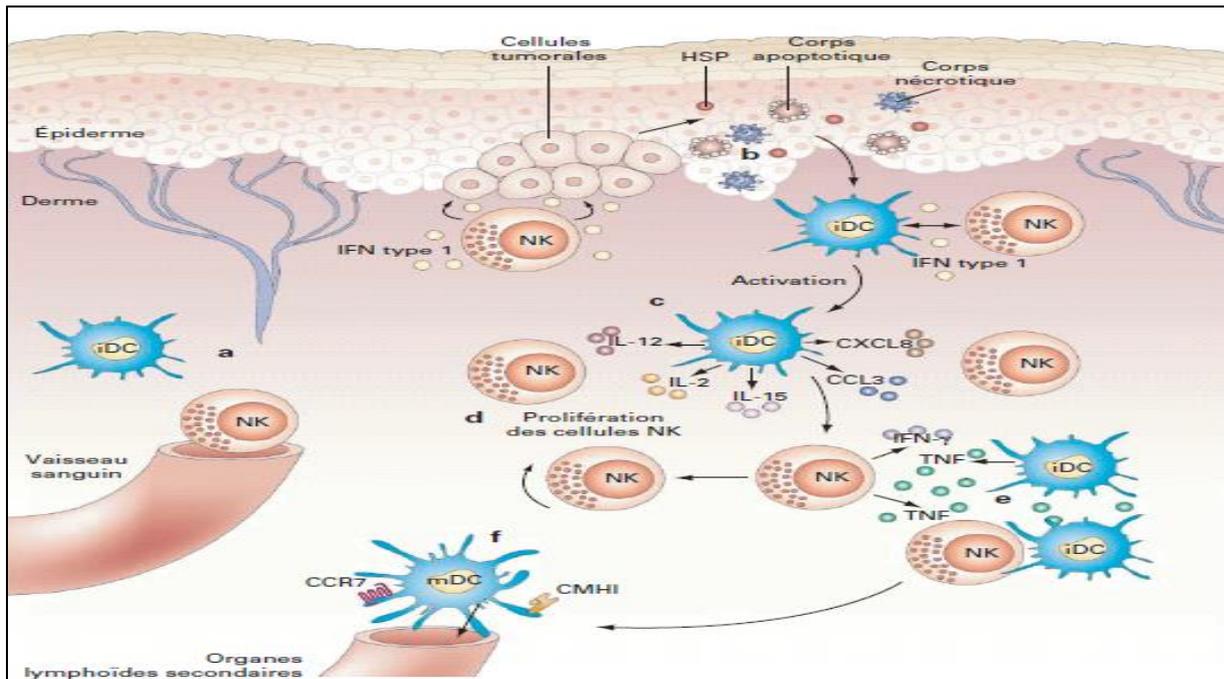
Les DC et leurs précurseurs sont retrouvés dans le sang et les tissus périphériques lymphoïdes (Banchereau *et al.*, 2000). À la suite du développement d'un processus tumoral, elles vont rapidement s'accumuler au site inflammatoire. Ce phénomène de recrutement à partir du sang est la conséquence de la sécrétion de chimiokines par les macrophages et les DC présents au site tumoral (Sallusto *et al.*, 1999). Le traitement des antigènes va activer les DC immatures (iDC), qui vont développer un programme de maturation aboutissant à leur transformation en cellules présentatrices d'antigènes (APC) (Figure 16). Les précurseurs hématopoïétiques se transforment en iDC qui acquièrent la capacité de capturer des antigènes.

Ces iDC incorporent les antigènes grâce à des phénomènes de macropinocytose et par l'expression à leur surface de molécules impliquées dans la reconnaissance antigénique. Une fois ce statut atteint, elles acquièrent la capacité d'activer les cellules T (Banchereau *et al.*, 2000). Ce processus de maturation est notamment caractérisé par des modifications d'expression des molécules de surface. Les iDC vont perdre leur pouvoir de capture antigénique, parachevant ainsi la diminution d'expression des molécules impliquées dans l'incorporation des antigènes (Sallusto *et al.*, 1999) et vont parallèlement surexprimer des molécules de costimulation (CD40, CD80, CD86 et molécules du CMH) (Cella *et al.*, 1999).



**Figure 16 :** Maturation des cellules dendritiques (Hackstein et Thomson 2004).

Ces molécules seront fortement impliquées dans les interactions entre les DC et les cellules T. Ce phénomène de maturation va également s'accompagner d'un changement dans l'expression des récepteurs aux chimiokines à leur surface. Les DC matures expriment fortement le récepteur aux chimiokines 7 (CCR7), alors que les récepteurs du stade immature (CCR1, CCR2, CCR5 et CCR6) sont sous-exprimés (Sallusto *et al.*, 1999). L'expression de CCR7 est cruciale et va permettre la migration des DC matures (mDC) dans les organes lymphoïdes secondaires, où elles vont pouvoir activer les lymphocytes T naïfs (Sallusto *et al.*, 2000). Tout au long de ce phénomène de maturation, les DC et les cellules NK vont fortement interagir dans la mise en place d'une réponse immunitaire anti-tumorale (Figure 17) (Moretta, 2002).



**Figure 17 :** Interactions entre cellules NK et cellules dendritiques (Moretta, 2002).

- **Macrophages**

Les macrophages associés aux tumeurs (TAM) sont originaires de la lignée monocyttaire. Ils sont largement recrutés au site tumoral par des chimiokines, comme la protéine de chimiotactisme des monocytes (MCP). Ces cellules vont jouer un double rôle, inhibiteur et activateur, sur l'évolution tumorale. Les macrophages activés par le GM-CSF et l'IFN- $\gamma$  acquièrent des fonctions cytotoxiques et sécrètent notamment du TNF- $\alpha$ , de l'IL-1 mais aussi des protéases et des métabolites de l'oxygène (Dranoff, 2004). Ils expriment également, chez la souris, le récepteur NKG2D, qui va reconnaître les molécules de stress H60 et Rae1 présentes à la surface des cellules tumorales, et stimuler la sécrétion de TNF- $\alpha$  (Diefenbach *et al.*, 2000). Parallèlement, les macrophages sont aussi capables de présenter aux lymphocytes T des antigènes dérivés de tumeurs via les molécules de CMHI et CMHII. Cependant, l'abondante population de TAM associée à certaines tumeurs, comme les cancers du sein, de la prostate ou des ovaires, est souvent corrélée à un mauvais pronostic (Pollard, 2004). Il semblerait que les macrophages stimulent la croissance et l'invasion tumorale par la production locale de facteurs de croissance, de cytokines et de facteurs angiogéniques. Le CSF-1 (macrophage colony stimulating factor) est une cytokine souvent associée à la progression tumorale, qui pourrait être impliquée dans l'infiltration et la régulation des fonctions des TAM (Lin, 2001).

- **NKT**

Les cellules T Natural killer (NKT) participent à la reconnaissance de glycolipides tumoraux présentés par les CPA via leur récepteur CD1d, signal capable de les activer. Les NKT activées sont alors capables de libérer de l'INF- $\gamma$ , et de tuer les cellules tumorales via TRAIL et la perforine. Plusieurs travaux ont démontré l'importance des NKT dans le rejet tumoral, notamment dans des souris suite à des injections de galactosylcéramide ( $\alpha$ -GalCer) ou d'IL12 (**Morita, 1995**). L'  $\alpha$ -GalCer a été identifié comme le ligand présenté par la molécule CD1d au TCR des cellules NKT murines et humaines. Bien que possédant un TCR capable de reconnaître l' $\alpha$ -GalCer, il a été montré que les NKT ne jouaient pas le rôle d'effecteur lytique mais plutôt celui d'activateur des cellules NK dans cette réponse anti-tumorale (**Hayakawa, 2001**).

- **Neutrophiles**

Le recrutement des neutrophiles au sein de la tumeur est un processus complexe dans lequel différents mécanismes sont impliqués. Il est maintenant bien établi que les cellules tumorales peuvent avoir un impact direct sur l'infiltration tumorale en neutrophiles ainsi que sur leur phénotype. Ceci a été démontré dans des modèles tumoraux capables d'induire la sécrétion d'IL ou de chimiokines dans leur microenvironnement.

Tout d'abord, le mécanisme d'extravasation des neutrophiles de la circulation sanguine vers une tumeur est un processus multi-étapes impliquant les interactions coordonnées entre le neutrophile et les cellules endothéliales. De plus, les cellules tumorales en sécrétant de l'IL-1b peuvent induire l'expression des différentes molécules d'adhésion comme les sélectines, à la fois au niveau du neutrophile et des cellules endothéliales ou l'ICAM-1 spécifiquement sur les cellules endothéliales via la sécrétion d'INF-g. Ceci constitue la première étape du recrutement des neutrophiles dans la tumeur. Il s'en suit d'autres mécanismes comme la sécrétion par les cellules du microenvironnement tumoral et également par les cellules tumorales de CXCL8 ou IL-8, qui par l'intermédiaire d'un gradient de concentration attire les neutrophiles au sein de la tumeur (**Brady, 2004**).

Dans un modèle de carcinome mammaire 4T1 murin, DuPre et Hunter ont montré que l'accumulation de neutrophiles dans la tumeur était dépendante du G-CSF sécrété par la tumeur primaire. Cette accumulation intra tumorale est également obtenue lorsque l'IL-10, une cytokine généralement considérée comme anti-inflammatoire est présente dans le microenvironnement.

Di Carlo et ses collaborateurs ont démontré que la libération locale de niveaux élevés d'IL-10 par des cellules de carcinome mammaire transfectées par le gène IL-10 (TSA-IL-10) avait à la fois une activité pro- et anti-inflammatoire, grâce à une forte expression d'ELAM-1 dans les cellules endothéliales péri-tumorales, ceci étant responsable de l'accumulation intra-tumorale de neutrophiles (**Zhang, 2008**).

Une fois recrutés dans la tumeur, les Tumor Associated Neutrophils (TAN), sous l'influence du TGF- $\beta$  produit dans le microenvironnement tumoral, vont exprimer un phénotype pro-tumoral, c'est-à-dire exprimant un fort taux d'arginase et de faible niveau de NOS II, le blocage de la sécrétion du TGF- $\beta$  induisant une accumulation de TAN ayant un phénotype anti-tumoral.

### I.1.1.2 Cellules de la réponse adaptative (spécifique)

La réponse immunitaire spécifique est assurée par les lymphocytes principalement localisés dans les organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse et thymus) où ils sont produits, dans les organes lymphoïdes secondaires (rate et ganglions lymphatiques) où la réponse est initiée ainsi qu'aux sites d'entrée potentielle des pathogènes tels que les muqueuses. Les cellules activées circulent dans les différents tissus par les voies sanguines et lymphatiques afin d'assurer le contrôle et l'élimination spécifique des cellules infectées ou endommagées.

Les lymphocytes ont comme principale caractéristique de reconnaître spécifiquement les éléments étrangers grâce à un récepteur pour l'antigène qui va se lier à un complexe CMH/peptide. La grande diversité des récepteurs permet de répondre virtuellement à toutes les substances immunogènes. Il existe deux grandes classes de lymphocytes, les lymphocytes B (LB), qui sont les précurseurs des plasmocytes sécrétant les anticorps et les lymphocytes T (LT) CD4+ ou CD8+, qui assurent à la fois des fonctions effectrices et régulatrices de la réponse immunitaire spécifique (**Calmels, 2004**).

- **Lymphocytes B**

Il existe différents mécanismes impliquant les anticorps spécifiques des antigènes tumoraux dans la mort des cellules tumorales. Le mécanisme principal est appelé cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps ou ADCC (antibody dependant cell cytotoxicity) (**Velders, 1998**).

Lorsque l'anticorps s'est fixé sur sa cible tumorale, il peut entraîner une lyse de la cellule par un mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps (ADCC) correspondant à

la fixation de la portion Fc de l'anticorps sur un récepteur Fc $\gamma$ R activateur (Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RIIIa, Fc $\gamma$ RIIIa) exprimé par des macrophages ou des cellules NK. Les anticorps d'isotype IgG1 et IgG3 sont les plus efficaces pour cette activité. Chez l'homme, une corrélation entre les polymorphismes des Fc $\gamma$ R activateurs et l'efficacité de ces anticorps suggèrent également un rôle de ces récepteurs dans le mécanisme d'action de ces anticorps. Par ailleurs, la liaison de l'anticorps par son Fab sur des antigènes de la cellule tumorale peut entraîner la fixation de la protéine C1q sur le fragment Fc de l'anticorps, suivie par la cascade d'activation des protéines de la voie classique du complément, pour aboutir à la formation du complexe d'attaque membranaire capable de lyser la cellule tumorale. Cette activation de la voie classique du complément libère aussi les facteurs chimiotactiques anaphylatoxiques C3a et C5a, capables de recruter des effecteurs immunologiques anti-tumoraux (neutrophiles, macrophages...) pro-inflammatoires. Les IgM, les IgG1 et les IgG3 sont les isotypes activant le mieux la voie classique du complément (**Dominique, 2010**).

- **Lymphocytes T**

La stimulation des lymphocytes T nécessite la présence de plusieurs signaux d'activation. Le premier signal est délivré par la reconnaissance spécifique d'un complexe CMH/peptide, exprimé à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (APC), par le TCR (T Cell Receptor) exprimé à la surface des LT. Dans un contexte tumoral, les antigènes présentés en association avec le CMH sont d'origine et de nature diverses : produit anormal du gène muté p53 (**Harris, 1996**), protéine d'origine virale (E6/E7) dans le cas des infections à papillomavirus (**Frazer *et al.*, 1999**), ou bien des antigènes cellulaires spécifiquement exprimés à la surface des cellules malignes (**Van den Eynde et van der Bruggen, 1997**).

Le second signal, dit de co-stimulation, est délivré par des molécules de surface des APC qui possèdent des récepteurs spécifiques sur les LT, ou par des facteurs solubles comme les cytokines ou chimiokines. Ce modèle simplifie cependant la contribution de chaque signal. En effet, dans certains cas, la force du signal induit *via* le TCR peut entraîner des variations dans l'activation et la différenciation des LT (**Viola et Lanzavecchia, 1996**).

Un signal primaire suffisamment fort (comme la stimulation de la molécule CD3) peut activer les LT ou les rendre anergiques, et ce en absence de signaux de co-stimulation. En outre, les signaux de co-stimulation délivrés aux LT peuvent être de nature positive ou négative ; un signal négatif (B7/CTLA-4) induit une tolérance immunitaire alors qu'un signal positif (B7/CD28) active les LT (**Sharpe et Freeman, 2002**).

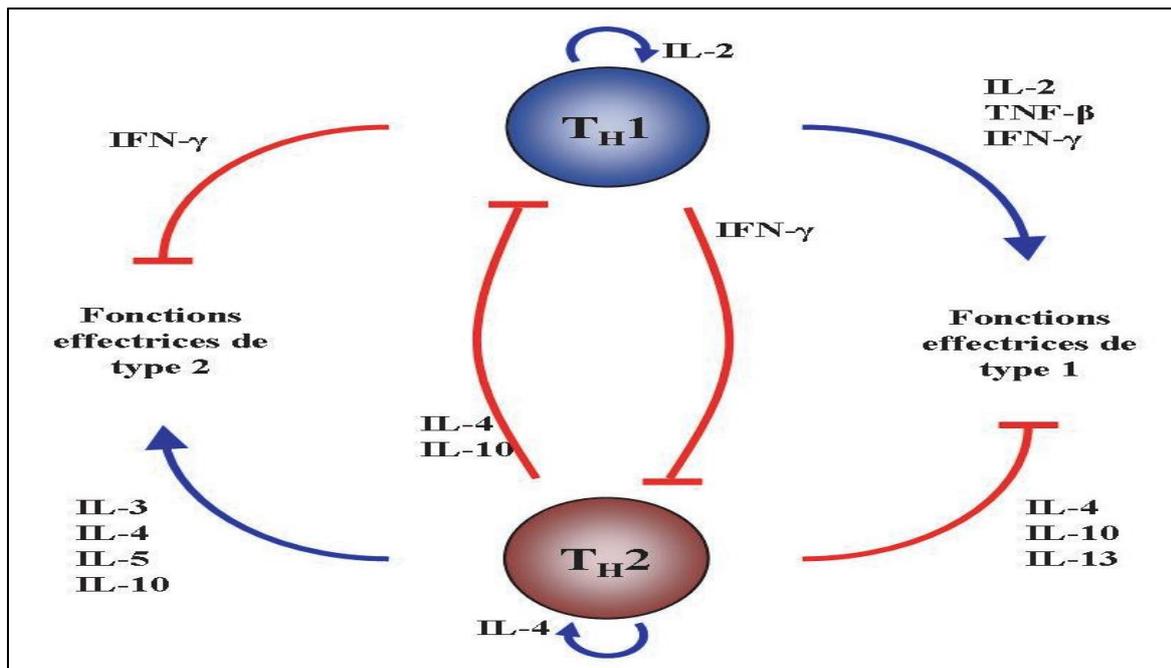
Les cellules tumorales dépourvues généralement de molécules de co-stimulation ne peuvent pas déclencher de réponse immunitaire spécifique efficace. Cependant, les DC ayant capturé des débris de cellules tumorales, vont présenter ces antigènes et migrer vers les organes lymphoïdes secondaires (**Banchereau et Steinman, 1998**). Par ailleurs, ces DC matures expriment les molécules de co-stimulation nécessaires à l'activation des LT. La voie de co-stimulation CD28/B7 est la mieux caractérisée (**Sharpe et Freeman, 2002**). Cependant, d'autres signaux transmis par la famille des récepteurs au TNF (CD40-CD40 ligand, CD27-CD70, OX40-OX40L, 4-1BB-4-1BBL) (**Watts et Debenedette, 1999**), des facteurs solubles tels l'IL-2, l'IL-12, l'IL-18, ou des facteurs d'adhésion et de stimulation comme LFA-1 ou ICAM-1 (**Ochsenbein, 2002**) sont également impliqués dans la co-stimulation des LT.

Les LT naïfs, activés par les DC au niveau des organes lymphoïdes secondaires, vont proliférer et se différencier en cellules T effectrices de type « helper » (TH) ou cytotoxiques (CTL) pour les LT CD4+ et les LT CD8+ respectivement.

Les LT CD8+ acquièrent des fonctions cytotoxiques mettant en jeu plusieurs mécanismes. Ces cellules sécrètent de l'IFN- $\gamma$  ainsi que des molécules cytotoxiques comme les enzymes de type perforines/granzymes (**Veiga-Fernandes et al., 2000**). Elles produisent 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**). Elles vont également 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 Loetscher, 2001**). Par exemple, les récepteurs CCR5 et CXCR3 exprimés par les LT activés fixent des chimiokines (comme RANTES ou MIG) produites au cours de nombreuses lésions inflammatoires.

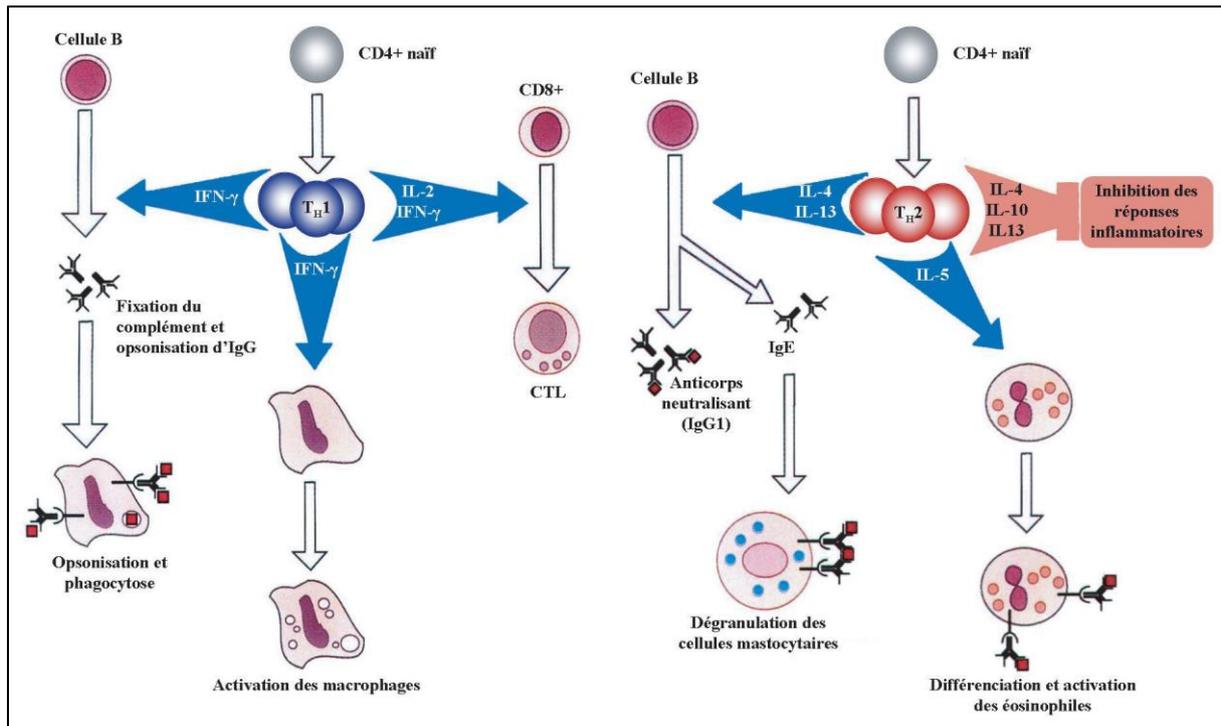
Les lymphocytes T CD8+ activés peuvent devenir des lymphocytes « mémoires », par opposition aux LT « naïfs » présents dans les organes lymphoïdes secondaires. Ces LT mémoires ont été divisés en deux populations, suivant leur localisation : les LT CD8+ résidant dans les tissus périphériques sont dit « effecteurs » et les LT « centraux » sont présents au niveau des organes lymphoïdes. Cette distinction est essentiellement basée sur une différence d'expression des marqueurs phénotypiques CD62L et CCR7 impliqués dans la migration des lymphocytes T (**Sallusto et al., 1999**). Les relations entre ces deux types de population, leur maintien et les signaux auxquels ils répondent restent à explorer.

Les LT CD4+ activés peuvent dériver en deux sous-populations en fonction de leur profil de sécrétion de cytokines (**Figure 18**) (**Abbas et al., 1996**).



**Figure 18 :** Cytokines produites par les populations lymphocytaires TH1 et TH2 (Abbas *et al.*, 1996).

La réponse de type TH1 ou pro-inflammatoire est caractérisée principalement par la sécrétion d'IFN- $\gamma$  et d'IL-2 qui stimulent efficacement la prolifération des LT CD8<sup>+</sup> et des cellules NK. La production de cytokines pro inflammatoires et de médiateurs cytotoxiques va également stimuler les fonctions cytotoxiques des macrophages. Les cytokines de type TH2 définissent une population de LT produisant majoritairement de l'IL-4, l'IL-5, et de l'IL-10 qui orientent la réponse plutôt vers une immunité humorale. Les différentes fonctions de ces deux populations sont résumées dans la (Figure 19).



**Figure 19 :** Fonctions effectrices des sous-populations de lymphocytes TH1 et TH2 (Calmels, 2004).

- **Lymphocytes T $\gamma\delta$**

Les lymphocytes T $\gamma\delta$  présentent à la fois des caractéristiques de cellules de l'immunité innée et de l'immunité adaptative. Ils expriment le récepteur de reconnaissance des antigènes TCR associé au complexe CD3. Cependant, la diversité du TCR est moindre que celle du TCR des lymphocytes T $\alpha\beta$  et les lymphocytes T $\gamma\delta$  n'expriment que rarement CD4 ou CD8. Les lymphocytes T V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 peuvent lyser les cellules tumorales en reconnaissant à leur surface de petits métabolites phosphorylés, les phospho antigènes (PAg).

En plus de la reconnaissance des PAg par le TCR $\gamma\delta$ , d'autres molécules complètent l'interaction entre l'effecteur et sa cible. Les récepteurs activateurs de type NKG2D reconnaissent des molécules de stress exprimées par certaines cellules tumorales. Après une stimulation antigénique, les T V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 secrètent de fortes quantités de cytokines pro-inflammatoires IFN $\gamma$  et TNF $\alpha$ , sur expriment le récepteur de l'IL-2 et se différencient en cellules cytotoxiques.

Après activation, leurs granules lytiques s'orientent en direction du point de contact focal avec leur cible dans laquelle ils déversent des granzymes A/B grâce à l'action de perforines (Terabe, 2007).

## I.2 Phase d'équilibre

Dans la phase d'équilibre, les cellules tumorales restent en dormance et cliniquement invisibles pour l'hôte. Le système immunitaire de l'hôte et les cellules tumorales entrent dans un équilibre dynamique, l'immunité anti-tumorale contient alors, mais ne peut totalement éradiquer, une population hétérogène de cellules tumorales, dont certaines ont acquis des moyens de se soustraire au système immunitaire. La phase d'équilibre est à l'origine de l'hypothèse qui explique la longue période de latence depuis l'évènement de la transformation tumorale jusqu'à la phase d'échappement et à l'émergence d'une maladie maligne. Selon cette hypothèse, l'équilibre peut être la phase la plus longue de l'immunoédition, durant laquelle les effecteurs de la réponse immunitaire sélectionnent les cellules tumorales qui acquièrent des mutations permettant l'immunoévasion et pouvant conduire à la maladie cliniquement décelable. Dans ce cas, les cellules tumorales sont en division, mais la lésion ne peut s'étendre au-delà d'une certaine taille en raison soit de l'absence de neoangiogenèse, soit de la barrière du système immunitaire. Une étude utilisant de faibles doses de méthylcholanthrene montre que l'immunité maintient les lésions primaires cancéreuses dans un état d'équilibre. Ainsi, des analyses ont révèlés que la déplétion des cellules de l'immunité adaptative (les cellules CD4+ CD8+) ou des cytokines comme l'IFN $\gamma$  plusieurs mois après l'administration du carcinogène favorise la croissance rapide des sarcomes au site d'injection du carcinogène, alors que la maladie ne peut pas se développer en présence d'un système immunitaire. Au contraire, les cellules immunitaires innées, comme les NK, ne semblent pas impliquées.

Bien que les phases d'élimination et d'équilibre soient importantes dans le phénomène d'immunoédition, et plus généralement dans l'inhibition du développement des cancers, certaines tumeurs échappent au contrôle du système immunitaire, ce qui conduit à l'apparition d'un cancer cliniquement détectable (**François, 2013**).

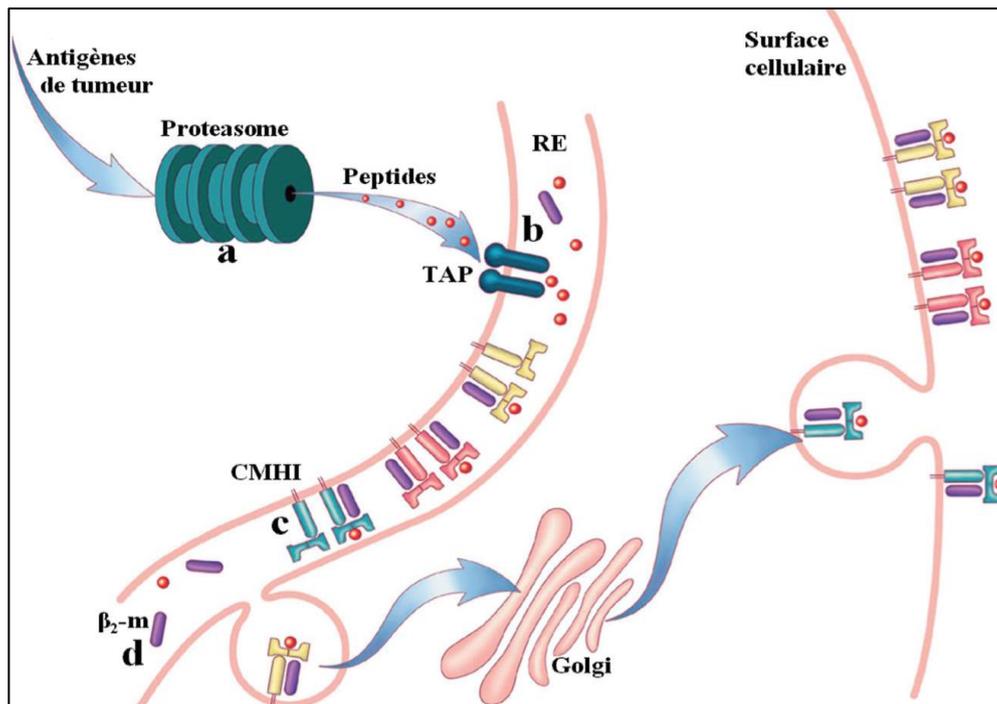
## I.3 Phase d'échappement

Il est donc bien établi que les cellules tumorales peuvent être reconnues par des cellules effectrices du système immunitaire. Cependant, les tumeurs continuent de se développer et des métastases envahissent les différents organes chez les patients. En effet, ces tumeurs, qui apparaissent cliniquement, ont déjà été sélectionnées pour échapper au système immunitaire inné et adaptatif. Les mécanismes d'échappement sont multiples et peuvent se cumuler.

### I.3.1 Altération de l'expression des molécules du CMH

La présentation des antigènes 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. Dans le cancer du sein, la perte d'expression est supérieure à 50%. Les cellules n'exprimant pas de molécules du CMH pourraient provenir de variants tumoraux issus d'une lésion cancéreuse précoce. La capacité invasive et métastatique de certains cancers a également pu être corrélée à l'absence de molécules du CMH. Cependant, cette perte d'expression n'influence pas systématiquement l'évolution de la maladie. Il a été montré qu'une déficience en protéines TAP1 (Transporter associated with Antigen Processing) impliquées dans le transport des molécules du CMH n'avait pas d'incidence sur le développement de tumeur murine.

Les mécanismes impliqués dans cette perte d'expression des molécules du CMH sont nombreux (**Figure 20**). Une absence totale de molécules du CMH est souvent due à une mutation dans le gène codant la bêta-2 microglobuline. La régulation négative de complexes protéiques du protéasome (LMP-2, LMP-7) ou de transporteurs peptidiques (TAP1, TAP2) peut également être impliquée dans l'absence d'expression de molécules du CMH. Ceci a notamment été rapporté pour des cancers du poumon, de la prostate et du rein. Certaines tumeurs peuvent également présenter des pertes 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 délété. Pour certaines tumeurs, d'autres mécanismes moléculaires ont été décrits. Par exemple, un défaut général dans l'expression de la chaîne  $\zeta$  du TCR (complexe TCR/ CD3) est retrouvé dans les tumeurs hématopoïétiques de Hodgkin (**Calmels, 2004**).



**Figure 20** : Mécanismes moléculaires responsables de la déficience d'expression de molécules du CMHI (Khong, 2002).

### I.3.2 Perte d'expression des antigènes de surface

L'expression des antigènes tumoraux est souvent hétérogène, même au sein de tumeurs de même type. La diminution d'expression des antigènes dans le mélanome est souvent corrélée à une progression de la maladie

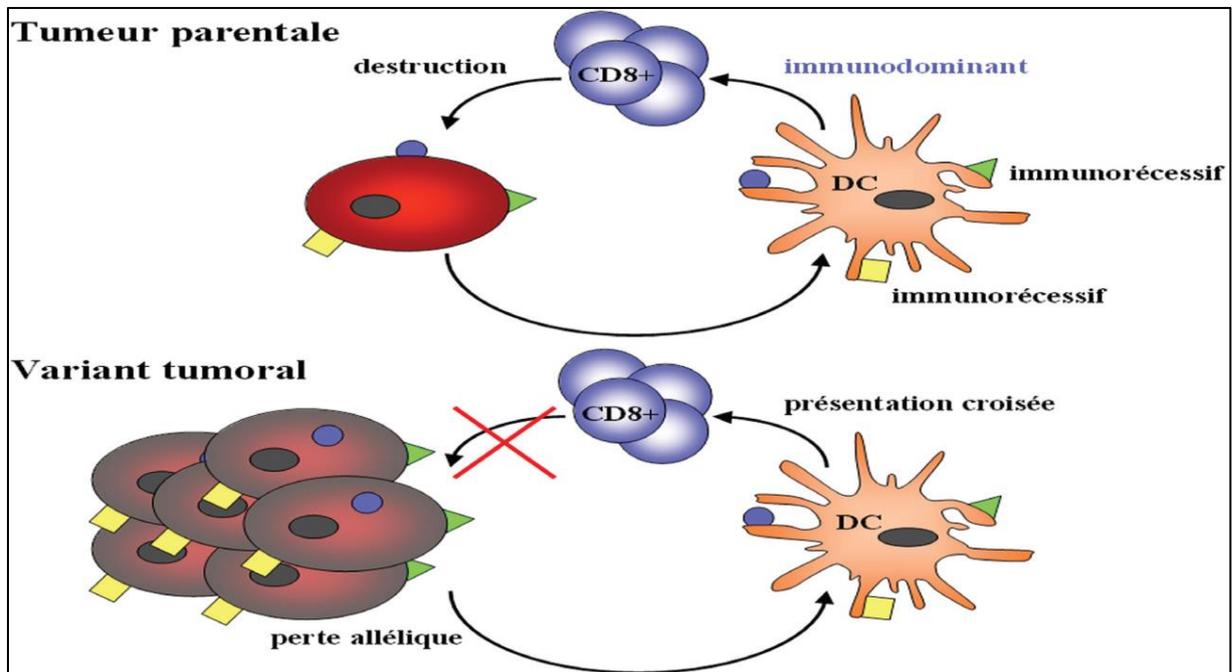
Cette perte d'expression peut être retrouvée après une vaccination peptidique. Par exemple, il a été montré que l'expression tumorale de l'antigène gp100 diminuait après une vaccination utilisant ce peptide, alors que l'expression d'un autre antigène tumoral, MART-1, restait inchangée (Riker, 1999). Les mécanismes contrôlant la diminution de l'expression de ces antigènes ne sont pas totalement élucidés, mais ils pourraient être facilités par le concept d'immunodominance des épitopes (Figure 21).

Cette théorie est basée sur la reconnaissance « prioritaire » d'un épitope parmi la totalité de ceux exprimés par la cellule tumorale.

Cet épitope présent sur les populations tumorales parentales va entraîner une réponse immunitaire anti-tumorale spécifique.

Après destruction de la population parentale, une nouvelle hiérarchie s'établit entre les variants résistants, aboutissant à la transformation d'épitope immunorecessif en épitope immunodominant. Cependant, l'épitope immunodominant parental peut continuer à être

présenté *via* les DC aux LT CD8+, maintenant ainsi une réponse immunitaire contre une cible « fantôme », au détriment de réponses dirigées contre les autres épitope.



**Figure 21** : Concept d'immunodominance (Schreiber, 2002).

### I.3.3 Dérégulation des signaux d'apoptose

Appelée aussi mort cellulaire programmée, l'apoptose correspond aux phénomènes qui conduisent normalement à la mort cellulaire, indispensable à l'homéostasie de l'organisme. Les molécules FasL et TRAIL, 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 activés, ces récepteurs possèdent des séquences intra-cytoplasmiques responsables de la transmission de signaux apoptotiques.

L'interaction Fas/FasL se traduit par l'activation d'une cascade de caspases, impliquant notamment la caspase-8.

Certaines tumeurs expriment un inhibiteur de la caspase-8, la protéine cFLIP (cellular FLICE-inhibitory protein), les rendant ainsi résistantes à l'apoptose induite par Fas.

Des mutations, voire une perte du gène codant Fas, ont également été décrites dans le myélome multiple et le mélanome. L'activité apoptotique 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.

Enfin, l'oncogène Bcl-2 codant la protéine anti-apoptotique Bcl-2 est souvent surexprimé dans les lymphomes folliculaires (**Vaux, 1988**).

### I.3.4 Cytokines immunosuppressives

L'activation ou l'inhibition des LT reposent en grande partie sur la nature des cytokines qui composent le micro-environnement tumoral.

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 (Vascular Endothelial Growth Factor), sécrétée par de nombreuses tumeurs, est notamment responsable de l'angiogenèse tumorale. Elle possède également une activité inhibitrice sur la maturation et la différenciation des DC, en bloquant le facteur de transcription NF- $\kappa$ B (**Oyama, 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. Cette protéine est la cible de certaines stratégies thérapeutiques.

Un anticorps bloquant dirigé contre le VEGF (bevacizumab) permet, par exemple, de limiter la progression de la maladie chez des patients atteints de carcinomes rénaux. La cytokine IL-10 est fréquemment détectée dans le sérum de patients atteints de cancer. Elle peut avoir un effet inhibiteur sur la différenciation et la fonctionnalité des DC à partir des cellules souches hématopoïétiques. L'IL-10 inhibe la présentation antigénique, la production d'IL-12 et donc l'induction d'une réponse TH1 *in vivo*. Elle entraîne l'apoptose des DC en augmentant leur sensibilité à la lyse par les cellules NK autologues. L'IL-10 peut également protéger les tumeurs de la lyse par les populations CTL en diminuant l'expression des molécules du CMH de classes I et II ainsi que la protéine d'adhésion ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) à la surface des tumeurs.

Le facteur pro-inflammatoire PGE2 (prostaglandine E2) est une cytokine également exprimée par cellules tumorales. Elle va augmenter la production d'IL-10 par les lymphocytes et les macrophages et diminuer celle de l'IL-12. L'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme cyclo-oxygénase 2 (aspirine, rofecoxib ou celecoxib) permet de diminuer la production de PGE2 et augmente la réponse anti-tumorale. De fortes concentrations de cytokine TGF- $\beta$  (Transforming

Growth Factor- $\beta$ ) peuvent être retrouvées chez des patients, souvent associées à une progression de la maladie. Cette cytokine, produite par les cellules tumorales, peut également être sécrétée par des cellules apoptotiques. Le TGF- $\beta$  va inhiber l'activation, la prolifération et l'activité des lymphocytes *in vivo*.

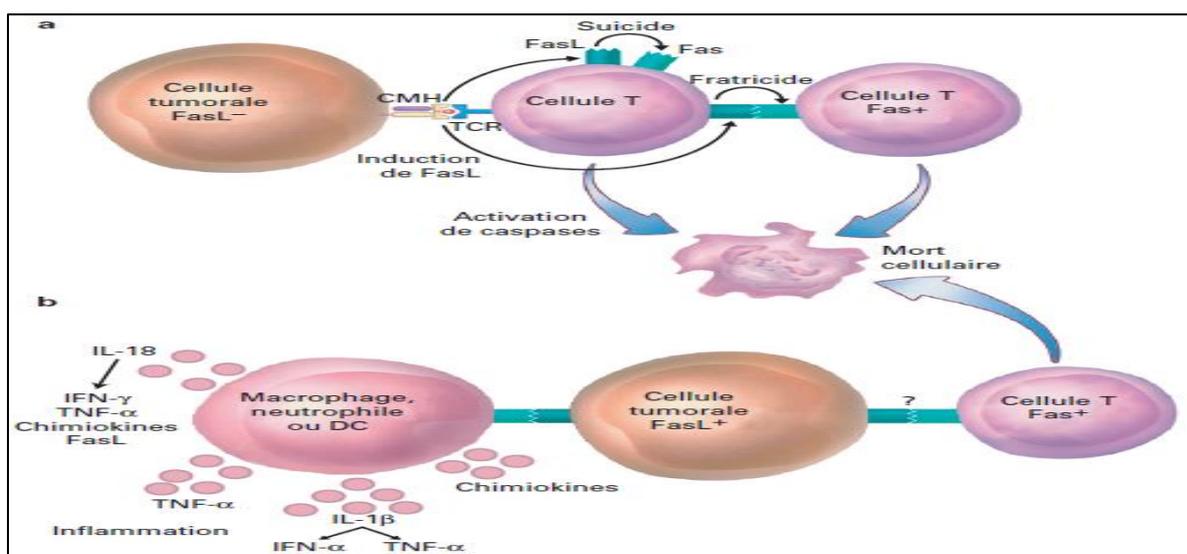
Des stratégies utilisant des anticorps neutralisants ou des oligo-nucléotides anti sens animaux.

### I.3.5 Apoptose des cellules T

Un des mécanismes les plus controversés de l'échappement tumoral est l'expression de FasL par les cellules tumorales. Certaines tumeurs expriment FasL, ce qui pourrait induire l'apoptose de cellules T infiltrant la tumeur (**Figure 22**).

Ce phénomène de « contre-attaque tumorale » n'est pas aujourd'hui un mécanisme d'échappement clairement établi. Cette hypothèse est étayée par le fait que dans certains cancers, comme celui du côlon, l'expression de FasL est corrélée à l'apoptose des LT infiltrants la tumeur. Par ailleurs, d'autres équipes ont clairement mis en évidence que le rejet de tumeurs FasL positives était dû à la présence de FasL et faisait notamment intervenir des neutrophiles. Un autre mécanisme, moins contesté, déclenché par l'interaction Fas-FasL, se traduit par le phénomène d'AICD (Activation-Induced Cell Death) des cellules T anti-tumorales (**Figure 22**).

Les cellules T activées par la reconnaissance spécifique des antigènes tumoraux vont exprimer fortement FasL à leur surface, ce qui va induire leur propre apoptose (suicide) ainsi que l'apoptose des cellules T voisines Fas positives (fratricide) (**Zaks, 1999**).



**Figure 22** : Apoptose des cellules T induite par FasL (**Khong, 2002**).

### I.3.6 Cellules T régulatrices

La stimulation du système immunitaire entraîne la croissance des effecteurs cellulaires et humoraux. Cette augmentation est qualitativement et quantitativement contrôlée pour parvenir à la mise en place d'une réponse immunitaire optimale. Les mécanismes d'homéostasie impliqués dans cette régulation sont nombreux et complexes.

Au cours des dernières années, les recherches se sont intensifiées sur les cellules T impliquées dans les phénomènes d'immunorégulation. Les travaux de Gershon au début des années 1970, démontrent que la stimulation du système immunitaire par des antigènes d'origine thymique aboutit à l'activation d'une population de LT qui inhibe la différenciation des cellules TH et CTL (**Gershon, 1970**). Ces observations sont considérées comme le point de départ du concept de cellules T suppressives régulant la réponse immunitaire.

- **Implication des cellules T régulatrices dans les mécanismes d'échappements tumoraux**

L'existence d'antigènes du soi présentés par les DC active les LTR. Au cours du développement d'une tumeur, les TAA exposés à la surface des DC participent à l'activation des LTR. Cette hypothèse est étayée par la présence de forts taux de LTR dans des tumeurs isolées de souris et de patients. De nombreuses études mettent en évidence le fait que la génération et l'activation des cellules T effectrices anti-tumorales sont entravées par la population des LTR. L'élimination des LTR permet, en effet, la mise en place d'une réponse immunitaire anti-tumorale efficace chez la souris.

L'administration d'un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule CD25 entraîne le développement d'une réponse immunitaire contre des tumeurs implantées dans les souris 4 jours après le traitement par l'anticorps. Des cellules T effectrices anti-tumorales ont été générées *in vitro* par déplétion des populations de LTR. Cette déplétion induit la prolifération de LT CD4+CD25- auto-réactifs produisant de forte quantité d'IL-2. Ces fortes concentrations d'IL-2 participent au développement de LT cytotoxiques CD4-CD8- qui présentent les caractéristiques de LAK.

L'utilisation d'un anticorps dirigé contre le récepteur CD25 présente l'inconvénient d'éliminer également les cellules T effectrices activées CD8+ et CD4+. Stimuler que la déplétion des cellules CD25+ chez des souris préalablement immunisées contre une tumeur de type mélanome B16 abolit totalement l'effet protecteur de la vaccination prophylactique.

Par ailleurs, Tanaka *et al.* ont développé une stratégie de déplétion des LTR avant un transfert cellulaire adoptif. Ils utilisent des cellules de ganglions lymphatiques drainant la tumeur, déplétées des LTR et activées *in vitro*. Ces cellules multiplient leur capacité proliférative par 2 ou 3 mais leur transfert adoptif ne permet pas de guérir totalement les animaux, malgré la mise en évidence d'une réponse anti-tumorale spécifique. La protéine CTLA-4, exprimée à la surface des LTR, est un autre candidat évalué dans des stratégies d'immunothérapie anti-tumorale. L'utilisation d'un anticorps bloquant du récepteur CTLA-4 entraîne une augmentation de l'immunité anti-tumorale et présente un effet synergique avec l'utilisation d'un anticorps bloquant la molécule CD25. Cependant, Read ont montré que des LTR issues de souris CTLA-4<sup>-/-</sup> conservent un faible effet suppresseur sur la réponse cellulaire T (**Read, 2000**).

# **CHAPITRE 03**

L'immunothérapie est une thérapie relativement nouvelle, elle vise à éliminer les cellules tumorales en stimulant le propre système immunitaire du patient cancéreux. En effet, les cellules tumorales sont des cellules du soi et de ce fait peu antigéniques ou pas reconnues par le système immunitaire d'où la nécessité de renforcer ce dernier pour qu'il détecte plus efficacement les cellules tumorales à détruire. Il existe différentes types d'immunothérapies : l'immunothérapie passive et l'immunothérapie active.

## **I. Immunothérapie passive :**

L'immunothérapie passive 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, soit sur le transfert de lymphocytes T dirigés directement contre les cellules tumorales.

### **I.1 Utilisation des anticorps thérapeutiques**

L'immunothérapie basée sur l'utilisation d'anticorps a beaucoup évolué depuis la première génération d'anticorps monoclonaux. En effet, les nouveaux anticorps synthétisés en laboratoire sont maintenant chimérisés et humanisés et de ce fait tolérés par les patients. Les anticorps monoclonaux ont plusieurs modes d'action. En effet, ils peuvent inhiber un récepteur ou cibler un antigène tumoral et être couplés à une toxine ou à un isotope radioactif pour respectivement provoquer la mort cellulaire ou mieux visualiser la tumeur. Ils peuvent être utilisés pour le cancer du sein, des lymphomes, des tumeurs ORL (Oto-Rhino Laryngologie)...

Les anticorps monoclonaux déclenchent une réponse immédiate (cellules NK, système du complément) mais transitoire, ils ne permettent donc pas de mettre en place une réponse mémoire. Les traitements basés sur les anticorps monoclonaux présentent d'autres inconvénients. Les anticorps ont en effet une efficacité limitée car ils pénètrent difficilement dans les tumeurs et comme les cellules tumorales peuvent avoir une faible expression antigénique, elles peuvent acquérir une résistance.

Enfin, les anticorps monoclonaux peuvent aussi cibler des antigènes exprimés sur des cellules normales, en plus des cellules tumorales (Aline, 2017).

## I.2 Transfert de lymphocytes T et de cellules dendritiques

L'immunothérapie basée sur le transfert de leucocytes se déroule en trois étapes. Tout d'abord, des cellules immunitaires du patient sont prélevées à partir de son sang ou d'un infiltrat de tumeurs puis ces cellules sont manipulées en laboratoire avant d'être réinjectées à ce même patient. Il est possible de transférer soit des lymphocytes T sans activité spécifique pour un antigène (Lymphokine-Activated Killer cell (LAK), Cytokine-Induced Killer cell (CIK)) qui attaquent donc les cellules cibles de façon non spécifique, soit des lymphocytes T spécifiques d'un antigène (Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) : cellules isolées d'une tumeur).

En effet, les lymphocytes T peuvent être modifiés *in vitro* en mettant en contact plusieurs fois des lymphocytes T du patient avec des cellules dendritiques présentant l'antigène tumoral présent dans la tumeur du receveur ou en transfectant directement les ADN ou ARN (Acide Ribo Nucléique) codant les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  d'un TCR spécifique de l'antigène tumoral. Une fois que les lymphocytes T reconnaissent l'antigène spécifique, ils sont amplifiés avant d'être réinjectés au patient. Ces lymphocytes T spécifiques d'un antigène tumoral présentent un phénotype uniforme favorisant l'efficacité de la réponse immunitaire et l'apparition d'une réponse mémoire.

La difficulté de cette technique est l'obtention d'un nombre suffisant de lymphocytes T pour chaque patient. Il est également possible d'injecter des cellules dendritiques obtenues à partir de monocytes du patient différenciés en cellules dendritiques activées et rendues matures après stimulation par des cytokines. Le traitement par transfert de lymphocytes donne de meilleurs résultats lorsqu'il est précédé d'une chimiothérapie.

En effet, celle-ci permet d'éliminer les cellules régulatrices et facilite ainsi l'expansion des cellules réinjectées. Ce type de traitement est déjà utilisé pour des patients atteints de cancers agressifs. Ainsi, il a été observé une régression du cancer chez 50% des patients atteints d'un mélanome métastatique après ce traitement (**Rosenberg *et al.*, 2008**).

## **II. Immunothérapie active**

L'immunothérapie active consiste à solliciter directement le système immunitaire du patient. Elle peut être spécifique (vaccins anti-cancéreux) ou non spécifique (injection de cytokines ou de produits extraits de micro-organismes pathogènes).

### **II.1 Modulateurs du système immunitaire**

Parmi les modulateurs du système immunitaire, les cytokines et certains facteurs de croissance peuvent favoriser ou inhiber la croissance tumorale. Les cytokines peuvent ainsi être utilisées pour le traitement de certains cancers.

En effet, l'IFN- $\gamma$  peut diminuer la prolifération des cellules tumorales, activer les réponses lymphocytaires T et les cellules dendritiques. L'IFN- $\gamma$  peut également être utilisé comme un adjuvant dans des vaccinations antitumorales. L'IL-2 et l'IFN- $\gamma$  sont administrés chez des patients atteints d'un adénocarcinome du rein métastatique et l'IFN- $\gamma$  dans certains cas de leucémies.

Enfin, l'IL-15 pourrait également être utilisé en immunothérapie avec un dosage progressif pour stimuler les cellules NK et les cellules CD8 T mémoires sans provoquer de graves effets secondaires. Malgré l'effet des cytokines sur le système immunitaire, la plupart des tumeurs solides, les leucémies, les lymphomes sont résistants à l'administration de cytokines (Aline, 2017).

### **II.2 Vaccins anticancéreux**

Les vaccins anticancéreux sont conçus soit pour empêcher le développement du cancer (vaccins prophylactiques), soit pour traiter le cancer (vaccins thérapeutiques).

#### **II.2.1 Vaccins prophylactiques**

Les vaccins prophylactiques permettent de prévenir des infections virales associées au développement du cancer. Ces vaccins composés d'antigènes de virus sont administrés chez des personnes en bonne santé, ils permettent de préparer le système immunitaire à lutter contre le virus avant qu'il ne cause une infection.

Il existe ainsi un vaccin contre le Virus du Papillome Humain (VPH) prévenant du cancer du col de l'utérus et un vaccin anti-hépatite B, infection pouvant être associée à certains cancers du foie.

## II.2.2 Vaccins thérapeutiques

Les vaccins thérapeutiques sont utilisés pour déclencher une réponse immunitaire (production d'anticorps, activation des lymphocytes T cytotoxiques) contre les cellules cancéreuses. Ils peuvent être composés soit de cellules tumorales, soit d'antigènes tumoraux, soit d'idiotypes (parties d'anticorps), soit de cellules dendritiques, soit d'ADN ou ARN codant pour une protéine tumorale.

Les agences de contrôle des médicaments aux Etats-Unis et en Europe ont approuvé, respectivement en 2010 et en 2013, le premier vaccin thérapeutique à base de cellules dendritiques (Sipuleucel-T) pour traiter le cancer de la prostate métastatique.

D'autres vaccins thérapeutiques sont actuellement en phase d'essais cliniques pour traiter de multiples cancers dont le cancer du sein et du poumon.

- **Vaccins cellulaires**

Dans les vaccins cellulaires, les cellules injectées sont des cellules tumorales prélevées chez des patients cancéreux puis irradiées. Ainsi, les cellules tumorales expriment toujours des antigènes tumoraux à leur surface mais ces cellules ne sont plus capables de reformer des tumeurs.

- **Vaccins antigéniques et anti-idiotypes**

Les vaccins antigéniques contiennent directement un ou plusieurs antigènes tumoraux synthétiques ou obtenus par génie génétique stimulant la réponse immunitaire à médiation cellulaire et/ou humorale. Ces antigènes tumoraux peuvent en effet stimuler les lymphocytes T cytotoxiques via une présentation croisée du CMH de classe I et du CMH de classe II par les cellules dendritiques et ces CTL pourront ensuite reconnaître les cellules tumorales présentant naturellement les antigènes tumoraux sur les CMH de classe I. Les antigènes tumoraux peuvent être présentés aux lymphocytes T auxiliaires par toutes les APC via le CMH de classe II et ainsi déclencher la réponse humorale. De plus, ces antigènes tumoraux peuvent être combinés avec

des adjuvants (exemple: cytokines, oligonucléotides de type CpG...) pour obtenir une meilleure efficacité du traitement.

Les vaccins anti-idiotypes déclenchent le même type de réponse que les vaccins antigéniques. Un anti-idiotype est un anticorps qui sert à imiter l'antigène spécifique contre lequel le système immunitaire devra lutter.

Les chercheurs tentent également d'améliorer l'efficacité du traitement (en activant plus les cellules cytotoxiques) en synthétisant des peptides/protéines dérivés d'antigènes tumoraux plus immunogènes capables de mieux se lier aux molécules du CMH (**Rosenberg *et al.*, 1998**).

- **Vaccins à base de cellules dendritiques**

Les vaccins à base de cellules dendritiques comme Sipuleucel-T sont constitués de cellules dendritiques et de cellules ou protéines tumorales. Les cellules dendritiques sont prélevées chez le patient cancéreux, puis activées en les mettant en contact avec l'antigène de cellules tumorales, avant d'être amplifiées en présence de cytokines GM-CSF et réinjectées chez ce même patient.

L'inconvénient de l'ensemble de ces vaccins est la diminution de leur effet au fil du temps. En effet, le système immunitaire revient progressivement à son état habituel d'activité.

- **Thérapie génique**

La thérapie génique consiste quant à elle à faire pénétrer de l'ADN ou de l'ARN dans les cellules d'un patient. Ce type de thérapie est appliqué pour traiter certaines maladies génétiques et pour lutter contre le cancer. Ces acides nucléiques sont soit transportés grâce à des vecteurs rétroviraux, lentiviraux, adénoviraux, adénoviraux-associés, des liposomes, soit injectés directement sous forme de plasmide (vaccin à ADN). Les vecteurs viraux utilisés dans le traitement du cancer doivent être non répliatifs et sécuritaires pour le patient et l'environnement. Le choix du vecteur dépend de la taille du gène et des différentes caractéristiques qu'ils présentent : mode d'expression, efficacité de transduction et taux de production. En effet, leur expression dans les cellules peut être persistante ou non persistante et ils peuvent être intégratifs ou non intégratifs. Dans les stratégies anti-cancéreuses, la thérapie génique permet soit d'éliminer les cellules tumorales en insérant un gène les sensibilisant à une drogue, soit de stimuler le système immunitaire du patient (lymphocytes T ou DC) avec un gène codant une protéine impliquée dans la reconnaissance des cellules tumorales ou dans leur

destruction (antigènes tumoraux, surexpression de cytokines, surexpression de p53 (facteur de transcription régulant la mitose ou la mort cellulaire).

Si l'un des avantages des vaccins à ADN et des vecteurs intégratifs est la possibilité de maintenir l'activation du système immunitaire, le désavantage majeur est que l'on ne maîtrise pas le lieu d'intégration. Ce type de manipulations génétiques a déjà causé dans deux essais cliniques, l'apparition de leucémies par l'utilisation de vecteurs rétroviraux murins pour modifier des cellules hématopoïétiques.

Très récemment, des vaccins à ARN ont été également développés amenant les cellules dendritiques à exprimer une protéine de la tumeur codée par l'ARN injecté et à activer les lymphocytes T (**Kranz et al., 2016**).

Actuellement, seulement deux médicaments de thérapie génique sont commercialisés : le Gendicine (autorisé uniquement en Chine), un adénovirus véhiculant le gène suppresseur de tumeur p53 utilisé pour le traitement de carcinome de la tête et du cou et le Glybera (autorisé en Europe) indiqué uniquement chez les patients présentant un déficit en lipoprotéine lipase.

### II.3 Modulateurs de point de contrôle immunitaire

Les protéines nommées protéines de point de contrôle immunitaire permettent de moduler la force et la durée des réponses immunitaires pour éviter d'éliminer les cellules saines. Ces protéines réduisent la réponse immune naturelle ou thérapeutique contre le cancer.

L'une des stratégies d'immunothérapie consiste à inhiber l'activité de ces protéines de point de contrôle immunitaire pour restaurer ou augmenter une réponse immunitaire. Plusieurs inhibiteurs de point de contrôle immunitaire ont été approuvés par la FDA (Food Drug Administration) dont l'Ipilimumab qui bloque l'activité de CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) exprimé sur la surface des lymphocytes T cytotoxiques et qui est utilisé pour le traitement du mélanome avancé et le Nivolumab ciblant la protéine PD-1 (Programmed cell Death 1) présente sur les cellules T activées.

Ces inhibiteurs de point de contrôle sont souvent associés à des formulations de vaccins contre certains cancers comme le mélanome avancé ou le cancer du poumon avancé ou encore Sipuleucel-T contre le cancer de prostate (**Aline, 2017**).

## II.4 Molécules immunostimulantes

La stimulation du système immunitaire par différentes molécules et protéines sans cibler spécifiquement des antigènes tumoraux a été observée dès les années 1880 par le docteur Coley. En effet, les médecins ont constaté que certains patients cancéreux présentaient une régression de leur tumeur lorsqu'ils avaient contracté une infection bactérienne aiguë. Depuis, des injections de produits bactériens se sont développées pour traiter les patients cancéreux. Maintenant, les instillations intravésicales du Bacille de Calmette de Guérin (BCG) sont un traitement classique pratiqué pour certains cancers précoces de la vessie.

Les recherches se sont intensifiées pour mieux comprendre le rejet des tumeurs en présence de produits bactériens. Les bactéries expriment des agents immunostimulants non spécifiques qui déclenchent une réponse immunitaire. Par exemple, le BCG entraîne une réponse inflammatoire (sécrétion de cytokines pro-inflammatoires), activant tout d'abord les cellules de l'immunité innée (macrophages, neutrophiles, cellules NK) puis les cellules de l'immunité acquise (lymphocytes T CD4+ et CD8+). Les cellules tumorales sont ainsi détruites. Certaines molécules présentes dans les bactéries, les levures et les plantes possèdent en effet un fort potentiel immunostimulant intéressant à exploiter pour des traitements anticancéreux (Aline, 2017).

# CONCLUSION

## Conclusion

De nombreux progrès en matière d'immunobiologie des tumeurs et du fonctionnement du système immunitaire ont été réalisés au cours des dernières années. La démonstration que des tumeurs peuvent régresser parfois complètement sous stimulation immunitaire appropriée confirme qu'il est possible de traiter les cancers par la manipulation du système immunitaire.

Néanmoins, ces résultats restent rares et les échecs peuvent être dus à l'inadéquation des méthodes utilisées (nombre insuffisant de lymphocytes dans les tumeurs, nécessité de générer à la fois des lymphocytes CD4 et CD8, la survie et l'efficacité de ces derniers nécessitant des facteurs sécrétés par les CD4) mais aussi aux capacités d'échappement des cellules cancéreuses.

Cependant, bien que les efforts en immunothérapie cellulaire s'orientent vers le renforcement de la réponse cytotoxique effectrice ou la correction de ses défaillances, cette réponse reste malheureusement le plus souvent inefficace pour un grand nombre de tumeurs. En effet, l'instabilité génétique des cellules tumorales, combinée à la pression de sélection exercée par le système immunitaire, conduisent à l'émergence au sein des tumeurs de variants résistants à la réponse immune. De nouvelles approches sont donc nécessaires afin d'améliorer la réponse immunitaire anti tumorale.

## Références bibliographiques

- Abbas, AK., Murphy, KM., Sher, A. (1996).** Functional diversity of helper T lymphocytes; *Nature* **383**: 787-93.
- Aguirre-Ghiso, J.A. (2007).** Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy; *Nat Rev Cancer* **7**: 834-46.
- Aline, M. (2017).** Une nouvelle stratégie d'immunothérapie : cibler directement des immunostimulants à la surface des cellules tumorales par ligation bio-orthogonale. Biologie cellulaire. *Université d'Orléans*.
- Ashkenazi, A. (2002).** Targeting death and decoy receptors of the tumour-necrosis factor superfamily; *Nat Rev Cancer* **2**: 420-30.
- Banchereau, J., Briere, F., Caux, C. (2000).** Immunobiology of dendritic cells; *Annu Rev Immunol* **18**: 767-811.
- Banchereau, J., Steinman, R.M. (1998).** Dendritic cells and the control of immunity; *Nature* **392**: 245-52.
- Bauer, S., Groh, V., Wu, J. (1999).** Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA; *Science* **285**: 727-9.
- Boulle, N. (2010).** Mécanismes moléculaires de l'oncogenèse; *Faculté de Médecine MontpellierNîmes*.
- Brady, J., Hayakawa, Y., Smyth, M.J. (2004).** IL-21 induces the functional maturation of murine NK cells; *J Immunol* **172**: 2048-2058.
- Calmels, B. (2004).** Immunologie et cancer. 1re partie : réponse immunitaire anti-tumorale; *Springer* **6**: 467-476.
- Cella M, Salio, M., Sakakibara, Y. (1999).** Maturation, activation, and protection of dendritic cells induced by double-stranded RNA; *J Exp Med* **189**: 821-9.
- Costes, C., Marty-Double, C. (2004).** Anatomie Pathologique des tumeurs, la cellule cancéreuse - phase locale du cancer; *Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes* 1-7.
- Diefenbach, A., Jamieson, A.M., Liu, S.D. (2000).** Ligands for the murine NKG2D receptor: expression by tumor cells and activation of NK cells and macrophages; *Nat Immunol* **1**: 119-26.

- Diefenbach, A., Raulet, D.H. (2003).** Innate immune recognition by stimulatory immunoreceptors; *Curr Opin Immunol* **15**: 37-44.
- Dimitri, M. (2006).** Etude de nouvelles cibles moléculaires de cancer; *Thèse de doctorat*.
- Doly-Schweitzer, N. (1998).** Cancérologie clinique; Paris, Masson, *collection « Abrégés de médecine »*, 3eme édition, 434.
- Dominique, B., François, L., Hélène Moins, T., Franck, P. (2010).** Mécanismes de l'immunosurveillance anti-tumorale.
- Dranoff, G. (2004).** Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer*; **4**: 11-22.
- Dunn, G.P., Bruce, A.T., Ikeda, H. (2002).** Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape; *Nat Immunol* **3**: 991-8.
- Eliaou, J.F. (2008).** Immunopathologie / Réaction inflammatoire (Réponse immune antitumorale); *Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes* 1-4.
- Fehervari, Z., Sakaguchi, S. (2004).** Development and function of CD25 (+) CD4 (+) regulatory T cells; *Curr Opin Immunol* **16**: 203-8.
- Fernando, B. (2014).** Cancérogenèse et notion d'épidémiologie; *Institut Régional Fédératif Du Cancer*.
- François, G. (2013).** surveillance immune antitumorale et échappement; *Correspondances en Onco-Therapeutic* **2**(1).
- Frazer, I.H., Thomas, R., Zhou, J. (1999).** Potential strategies utilised by papillomavirus to evade host immunity; *Immunol Rev* **168**: 131-42.
- Gershon, R.K., Kondo, K. (1970).** Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymic lymphocytes; *Immunology* **18**: 723-37.
- Grégory, S. (2012).** Cancer: les mécanismes biologiques; *Futura-Sciences* **1453**: 1-33.
- Groh, V., Rhinehart, R., Secrist, H. (1999).** Broad tumor-associated expression and recognition by tumor-derived gamma delta T cells of MICA and MICB; *Proc Natl Acad Sci USA*; **96**: 6879-84.
- Hackstein, H., Thomson, A.W. (2004).** Dendritic cells: emerging pharmacological targets of immunosuppressive drugs; *Nat Rev Immunol* **4**: 24-34.
- Hanahan, D., Weinberg, R.A. (2000).** The hallmarks of cancer; *Cell* **100**: 57-70.
- Harris, C.C. (1996).** Structure and function of the p53 tumor suppressor gene: clues for rational cancer therapeutic strategies; *J Natl Cancer Inst* **88**: 1442-55.

- Hayakawa, Y., Takeda, K., Yagita, H., Van Kaer, L., Saiki, I., Okumura, K. (2001).** Differential regulation of Th1 and Th2 functions of NKT cells by CD28 and CD40 costimulatory pathways; *Journal of immunology* **166**(10): 6012-6018.
- Jamieson, A.M., Diefenbach, A., McMahon, C.W. (2002).** The role of the NKG2D immunoreceptor in immune cell activation and natural killing; *Immunity* **17**: 19-29.
- Julie, V. (2014).** Rôles des cellules myéloïdes suppressives et des infiltrats immunitaires dans le cancer; *Archives-ouvertes*.
- Kaech, S.M., Wherry, E.J., Ahmed, R. (2002).** Effector and memory T-cell differentiation: implications for vaccine development; *Nat Rev Immunol* **2**: 251-62.
- Khong, H.T., Restifo, N.P. (2002).** Natural selection of tumor variants in the generation of « tumor escape » phenotypes; *Nat Immunol* **3**: 999-1005.
- Koebel, C.M., Vermi, W., Swann, J.B. (2007).** Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state; *Nature* **450**:903-7.
- Kranz, L.M., Diken, M., Haas, H., Kreiter, S., Loquai, C., Reuter, K.C., Meng, M., Fritz, D., Vascotto. (2016).** Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy; *Nat Letter*.
- Lin, E.Y., Nguyen, A.V., Russell, R.G., Pollard, J.W. (2001).** Colony-stimulating factor 1 promotes progression of mammary tumors to malignancy; *J Exp Med* **193**: 727-40.
- Liotta, L.A., Kohn, E.C. (2001).** The microenvironment of the tumour-host interface; *Nature* **411**: 375-9.
- Loza, M.J., Zamai, L., Azzoni, L. (2002).** Expression of type 1 (interferon gamma) and type 2 (interleukin-13, interleukin-5) cytokines at distinct stages of natural killer cell differentiation from progenitor cells; *Blood* **99**: 1273-81.
- Moretta, A. (2002).** Natural killer cells and dendritic cells: rendezvous in abused tissues; *Nat Rev Immunol* **2**: 957-64.
- Morita, M., Motoki, K., Akimoto, K., Natori, T., Sakai, T., Sawa, E. (1995).** Structure-activity relationship of alpha-galactosylceramides against B16-bearing mice; *J Med Chem* **38**(12): 2176-2187.
- Moser, B., Loetscher, P. (2001).** Lymphocyte traffic control by chemokines; *Nat Immunol* **2**: 123-8.

- Ochsenbein, A.F. (2002).** Principles of tumor immunosurveillance and implications for immunotherapy; *Cancer Gene Ther* **9**: 1043-55.
- Oyama, T., Ran, S., Ishida, T. (1998).** Vascular endothelial growth factor affects dendritic cell maturation through the inhibition of nuclear factor-kappa B activation in hemopoietic progenitor cells; *J Immunol* **160**: 1224-32.
- Pollard, J.W. (2004).** Tumour-educated macrophages promote tumour progression and Metastasis; *Nat Rev Cancer* **4**: 71-8.
- Read, S., Malmstrom, V., Powrie, F. (2000).** Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 plays an essential role in the function of CD25 (+) CD4 (+) regulatory cells that control intestinal inflammation; *J Exp Med* **192**: 295-302.
- Riker, A., Cormier, J., Panelli, M. (1999).** Immune selection after antigen-specific immunotherapy of melanoma; *Surgery* **126**: 112-20.
- Rosenberg, S.A., Restifo, N.P., Yang, J.C., Morgan, R.A., Dudley, M.E. (2008).** Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy; *Nat Rev Cancer* **8**(4):299-308.
- Rosenberg, S.A., Yang, J.C., Schwartzentruber, D.J., Hwu, P., Marincola, F.M., Topalian, S.L., Restifo, N.P., Dudley, M.E., Schwarz, S.L., Spiess, P.J., Wunderlich, J.R., Parkhurst, M.R., Kawakami, Y., Seipp, C.A., Einhorn, J.H., White, D.E. (1998).** Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma; *Nat Med.* **4**(3):321-7.
- Rouessé, J., Turpin, F. (1994).** Oncologie; Paris, Masson, *collection « Abrégés de médecine »*, 3eme édition, 360.
- Sallusto, F., Lanzavecchia, A. (1999).** Mobilizing dendritic cells for tolerance, priming, and chronic inflammation; *J Exp Med* **189**: 611-4.
- Sallusto, F., Lenig, D., Forster, R. (1999).** Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions; *Nature* **401**: 708-12.
- Sallusto, F., Mackay, C.R., Lanzavecchia, A. (2000).** The role of chemokine receptors in primary, effector, and memory immune responses; *Annu Rev Immunol* **18**: 593-620.
- Sallusto, F., Palermo, B., Lenig, D. (1999).** Distinct patterns and kinetics of chemokine production regulate dendritic cell function; *Eur J Immunol* **29**: 1617-25.

- Schalken, J.A. (1992).** Les bases moléculaires de la progression tumorale dans le cancer de la prostate; *Progrès en Urologie* **2**: 551-555.
- Schreiber, H., Wu, T.H., Nachman, J., Kast, W.M. (2002).** Immunodominance and tumor escape; *Semin Cancer Biol* **12**: 25-31.
- Schreiber, R.D., Old, L.J., Smyth, M.J. (2011).** Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion; *Science* **331**(6024): 1565-1570.
- Sharpe, A.H., Freeman, G.J. (2002).** The B7-CD28 superfamily; *Nat Rev Immunol* **2**: 116-26.
- Smyth M.J, Hayakawa, Y., Takeda, K., Yagita, H. (2002).** New aspects of natural-killer-cell surveillance and therapy of cancer; *Nat Rev Cancer* **2**: 850-61.
- Snijdewint, F.G., Mensdorff-Pouilly, S., Karuntu-Wanamarta, A.H., Verstraeten, A.A., Livingston, P.O., Hilgers, J. (2001).** Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity can be induced by MUC1 peptide vaccination of breast cancer patients; *International journal of cancer Journal international du cancer* **93**(1): 97-106.
- Tambourin, P. (1990).** Oncogènes et oncogenèse; *Médecine/sciences* **6**: 340-342.
- Terabe, M., Berzofsky, J.A. (2007).** NKT cells in immunoregulation of tumor immunity: a new immunoregulatory axis; *Trends Immunol* **28**(11): 491-496.
- Van den Eynde, B.J., Bruggen, P. (1997).** T cell defined tumor antigens; *Curr Opin Immunol* **9**: 684-93.
- Vaux, D.L., Cory, S., Adams, J.M. (1988).** Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells; *Nature* **335**: 440-2.
- Veiga-Fernandes, H., Walter, U., Bourgeois, C. (2000).** Response of naive and memory CD8+ T cells to antigen stimulation *in vivo*; *Nat Immunol* **1**: 47-53.
- Velders, M.P., van Rhijn, C.M., Oskam, E., Fleuren, G.J., Warnaar, S.O., Litvinov, S.V. (1998).** The impact of antigen density and antibody affinity on antibody-dependent cellular cytotoxicity: relevance for immunotherapy of carcinomas; *British journal of cancer* **78**(4): 478-483.
- Viola, A., Lanzavecchia, A. (1996).** T cell activation determined by T cell receptor number and tunable thresholds; *Science* **273**: 104-6.

- Zaks, T.Z., Chappell, DB., Rosenberg, S.A., Restifo, N.P. (1999).** Fas-mediated suicide of tumorreactive T cells following activation by specific tumor: selective rescue by caspase inhibition; *J Immunol* **162**: 3273-9.
- Zhang, B., Zhang, J., Tian, Z. (2008).** Comparison in the effects of IL-2, IL-12, IL-15 and IFNalpha on gene regulation of granzymes of human NK cell line NK-92; *Int Immunopharmacol* **8**: 989-996.