

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-Chimique
Filière : Sciences biologiques
Option : Biochimie Fondamentale



Réf :

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme de Master

Thème

Stratégies d'immunothérapies anti-cancéreuses

Présenté par :

Ayoub Hannachi

Soutenu le : Jeudi 15 Septembre 2022

Devant le jury composé de :

Mme SEBAIHI-HARZOUNE.S	MCB	Présidente
Mme BENSALÉM-BOURNINE.S	MCA	Examinatrice
Mr GHIDOUCHE.A	MCA	Promoteur

Année universitaire : 2021 / 2022

Sommaire

INTRODUCTION	1
1. Les tumeurs	8
2- Typologie	9
2.1- Par type tissulaire	9
2.2- Par organe	9
2.3- nomenclature des tumeurs	9
3. Etiologie	10
3.1- Facteurs de risques connus	10
3.2. Facteurs exogènes	10
3.3. Facteurs physiques	10
3.4. facteur biologique	10
3.5. Facteur endogènes	11
4. Néoplasies	11
4.1. Caractéristiques acquise des cellules néoplasiques	11
5. Manifestations cliniques du cancer	12
5.1. Manifestation locales	12

5.2. Manifestations générales et syndromes constitutionnelles.....	12
5.3. Manifestations à distance	12
6. concept de l'immunosurveillance	13
6.1. Théorie des trois E _s	14
7. Les cellules immunitaire et leur dans l'immunosurveillance du cancer.....	17
7.1. Les lymphocytes B	17
7.2. Les lymphocytes T.....	17
7.2.1. Lymphocyte T auxiliaire CD4+.....	17
7.2.2 Lymphocyte T cytotoxique CD8+.....	17
7.2.3. Lymphocytes T $\gamma\delta$	18
7.2.4. Les cellules dendritique.....	18
7.2.5. Les cellules NK.....	18
7.2.6. Les cellules NKT.....	20
7.2.7. Les cellules microgliales.....	21
8. Les molécules immunitaire et leur rôle dans l'immunosurveillance du cancer	21
8.1. Les antigènes.....	22
8.2. Les chimiokines.....	23
8.3. Les INF γ /INF δ	23
9. Traitements du cancer.....	24
9.1. La chirurgie.....	24
9.2. La radiothérapie.....	25

9.3.La chimiothérapie.....	25
9.4.Les traitements ciblés.....	26
9.5.l'hormonothérapie.....	26
9.6.L'immunothérapie et ces stratégie	27
9.6.1.l'immunothérapie passive.....	27
9.6.1.1.Immunothérapie en utilisant les anticorps thérapeutique	31
9.6.1.2. Immunothérapie par transfère de lymphocyte T et des cellules dendritique	31
9.6.2.l'immunothérapie active	31
9.6.2.1. Les modulateurs du système immunitaire	31
9.6.2.2.Les vaccins anti-cancéreux.....	32
9.6.2.3. Les modulateurs de point de contrôle immunitaire.....	32
9.6.2.4.Les molécules immunostimulantes.....	32

Liste des Abréviations

- ADN** : Acide DésoxyriboNucléique
- ADNc** : ADN complémentaire
- ADCC** : Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity
- APC** : Antigen-Presenting Cell
- ARN** : Acide RiboNucléique
- ATP** : Adénosine TriPhosphate
- CCR5** : C-C chemokine Receptor type 5
- CD** : Cluster de Différenciation
- CIK** : Cytokine-Induced Killer cell
- CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- CLR** : C-Type Lectin Receptor
- CMP** : Cytidine MonoPhosphate
- Fc** : Fragment cristallisable
- HER2** : Human Epidermal growth factor Receptor 2
- HLA** : Human Leukocyte Antigen
- HPLC** : High Performance Liquid Chromatography
- IFN** : Interféron
- IgG** : Immunoglobuline de type G
- IL** : InterLeukine
- ILT** : Immunoglobulin Like Transcript
- NK** : Natural Killer
- NKG2D** : Natural-Killer Group 2, member D
- NKT** : Natural Killer T

Th : lymphocyte T helper

TILs : Tumor-Infiltrating Lymphocytes

TLR : Toll Like Receptor

Liste des Figures

• Figure 1 : tumeur bénigne versus tumeurs maligne	10
• Figure 2 : les facteur de risque les plus connu qui provoque le cancer	12
• Figure 3 : facteurs biologique qui provoquent le cancer	13
• Figure 4 : exemple de Néoplasie prostatique intraépithéliale.....	13
• Figure 5 :cycle immunitaire anti-tumorale	16
• Figure 6 : schéma représentant le cycle des trois E _s	20
• Figure 7 :les cellules T cytotoxique et les cellules cancéreuse.....	23
• Figure 8 :action des cellules NK sur les cellule tumorale.....	25
• Figure 9 : immunothérapie dans les cancers digestifs en utilisant les antigènes.....	27
• Figure 10 :action des chimiokines sur les cellules tumorales.....	28
• Figure 11 : chirurgie d'extraction d'un cancer pulmonaire	30
• Figure 12 :radiothérapie en traitement du cancer de sein.....	30
• Figure 13 : photo d'un patient lors de la séance chimiothérapie	31
• Figure 14 : schéma qui représente les acteurs de l'hormonothérapie.....	33
• Figure 15 : schéma qui représente les acteurs de l'hormonothérapie.....	34
• Figure 16 : Mécanisme d'action des anti-corps monoclonaux à Usage thérapeutique.....	36
• Figure 17 : vaccin anti-cancéreux universel et personnalisé	40

Introduction

Le cancer est une maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façons excessives et non contrôlée. Les cellules cancéreuses ont tendance à envahir les tissus voisins et à se détacher de la tumeur initial, elles migrent alors par les vaisseaux sanguins et lymphatiques pour former une autre tumeur dans un tissu autre que celui d'origine (métastase).

Ce dernier résulte de l'anomalie de prolifération, de différenciation et de la survie des cellules qui finit par mettre en danger l'intégrité structurelle et la survie de l'individu.

En Algérie estime l'incidence du cancer (colorectale) à plus de 41000 cas par an , et environ 18000 décès par annuels . (Hamdi Cherif et *al.*, 2015).

I. Les tumeurs

C'est un phénomène macroscopique qui implique l'élargissement dérivé d'un organe sans références et il existe deux types de tumeurs :

Tumeur bénigne

Souvent sans gravité, car elles ne peuvent pas donner lieu à des métastases, c'est pour cela on parle de tumeurs bien localisée. C'est le cas des grains de beauté, elle peut donner lieu à une ablation et peut entraîner des complication graves (compression , inflammation ...ect) par sanction mécanique. (Ducasse, A et *al.*,2016)

Tumeur maligne : souvent désigner sous le terme de cancer , elle attaque le tissus environnant et produit des tumeurs filles (métastase) qui se propage à travers le sang ou la lymphe .

Néoplasie : c'est la prolifération cellulaire, différenciation et survie altérée

Les cellules cancéreuses se propages sur un autre tissus contrairement au cas des de la tumeur bénigne qui ne possèdent pas cette capacité. .

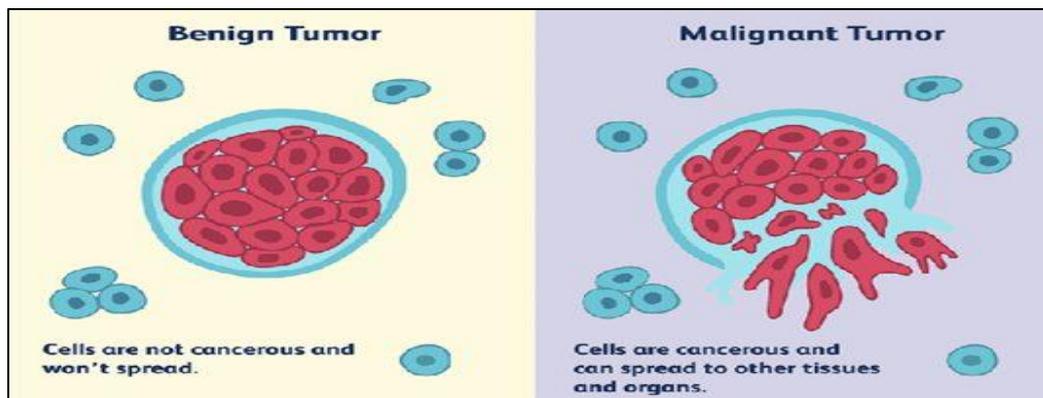


Figure 1 : tumeur bénigne versus tumeurs maligne. (Emmanuelle Mignaton.2021)

lympho (sys_lymphatique)

lymphome(néoplasie ciblé)

3. tiologie :

3.1.Facteur de risque connu :

- Tabac
- Ob sitt 
- Sédentarité
- Exposition aux UV
- Age
- Histoire familiale et présence de cas de cancer. (Merviel, P. et *al.*,2011).

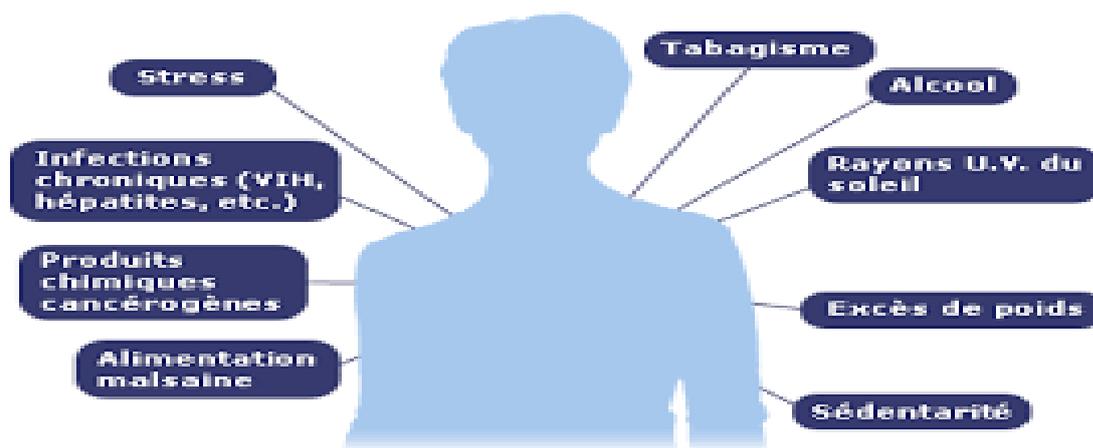


Figure 2 : les facteur de risque les plus connu qui provoque le cancer (dominic.L.,2021)

3.2.facteurs physique :

- Radiations ionisantes
- Produits chimiques : arsenic , benzène , tabac

3.3.facteurs biologiques :

- Bactérie (h licobade pylon)
- Virus (papillion virus humain)

Les facteurs biologiques (infectieux) (2)

Responsables dans **18%** des cas de **cancer** dans le monde

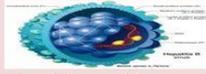
VIRUS			
EBV(ADN) Lymphotrope	HIV(rétrovirus) l'herpès virus humain 8 (HHV8)	PVH(ADN) Cancer du col utérin Type 16 et 18 d'HPV.	HBV(ADN) HVC(ARN)
			
Lymphome de Burkitt LNH (enfant 5-9 ans)	Sarcome de Kaposi 200 fois plus fréquents chez les Personnes infectés Par ce virus	700 millions de personnes sont infectés par ce virus (OMS)	Hépatome malin 350 millions de personnes sont infectés par ce virus (OMS)

figure 3 : facteur biologique qui provoque le cancer (Jean-Baptiste.2013)

3.5.facteurs endogènes :

L'apparition d'un cancer à une composante héréditaire induits par certains comportement transmis de génération en génération

- Rétinoblastome : tumeur magline de la rétine
- Syndrome de lynch : cancer colorectale
- Syndrome d'immunodéficience congénitale. (Sénéchal et *al.*,2015).

4.néoplasie :

Ce terme désigne une formation nouvelle qui se développe par prolifération cellulaire et qui présente une organisation structurale et une coordination fonctionnelle faible avec le tissu environnant. Le mot « néoplasme » terme utilisé pour désigner une tumeur ou un cancer.

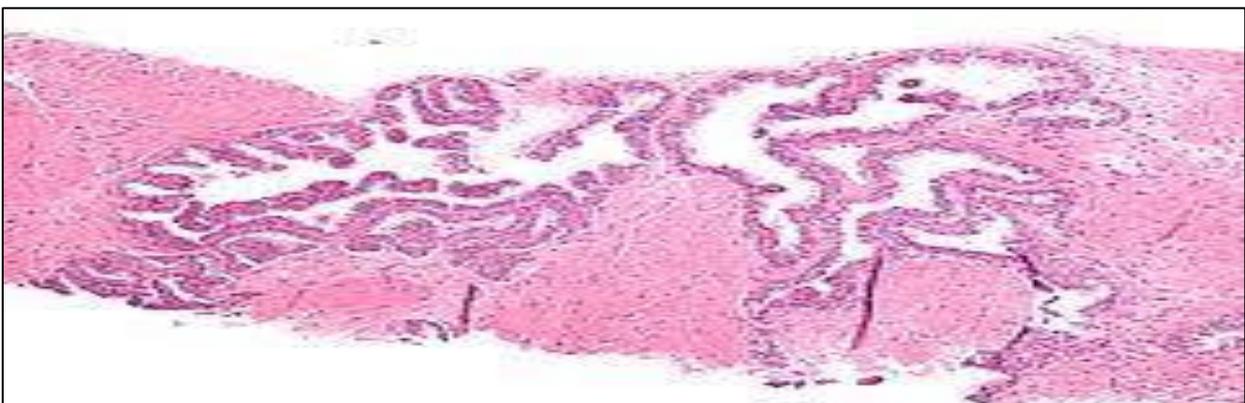


Figure 4 :exemple de Néoplasie prostatique intraépithéliale. (Wilt.TJ.,2006).

4.1 caractéristique acquises des cellules néoplasique :

.autosuffisance en signaux de croissance les cellules ont besoin de signaux disant de croître et de se multiplier sans ces signaux elles cessent de se reproduire

.instabilité aux signaux anti-prolifératifs contrairement aux cellules normale elle cessent de croître lorsque elles reçoivent ce genre de signale mais les cellules cancéreuse l'ignore

.échappement au mécanisme d'apoptose contrairement au cellule normale qui s'auto détruisent quand elle deviennent trop abimés mais les cellules cancéreuse ne suivent pas cette règle

.Invasion tissulaire : caractéristique des tumeurs maligne (capacité de migration des cellules cancéreuse ,capacité de former des métastase

.capacité d'échapper à la destruction par le système immunitaire. (Samassékou.O et *al.*,2011).

5.manifestation clinique du cancer

5.1.manifestation locale :

.Augmentation du volume et remplacement de la structure normale de l'organe

.Masse étrange

.Insuffisance fonctionnelle

.Création de conflits spatiaux

.Ulcération tumorale

5.2.manifestation générales et syndromes constitutionnelles :

.asthénie.anorexie et perte de poids , fièvre , hypercatabolisme , dénutrition

5.3.manifestation à distance :

.syndrome dérivés de la présence de métastase

.syndrome paranéoplasique : ensemble d'anomalies accompagnent certains tumeurs lors de leur évolution et disparaissent en cas de guérison et ce manifeste par des troubles : métabolique , rénaux , neurologique , cutanés, Exemple : Anémies , syndome de cushing , hypercalcémie , acromégalie .. (Meyer-Heim T, 2002.)

.syndrome de lyse tumorale : ensemble de complications métabolique observées dans certains pathologies néoplasique avec une masse tumorale volumineuse elle sont provoquées par la destruction massive des cellules cancéreuse et ce manifeste par : une hyperuricémie , hypocalcémie , insuffisance rénale aigue. (Gervaise, A., et *al.*, 2010).

6. concept de l'immunosurveillance du cancer :

C'est l'impact du système immunitaire sur l'apparition ou la progression du cancer , et c'est le concept selon lequel le système immunitaire peut reconnaître et éliminer les tumeurs primaires en développement en absence d'intervention thérapeutique externe Ce concept existe depuis plus de 100 ans, mais sa validité de ce concept a ce moment était difficile n'a pu être établi par manque de connaissance sur les mécanismes moléculaire et cellulaire . (Cramer D. et *al.*,2011).

Plus tard le domaine de l'immunologie se développe , ce concept à acquis son nom « immunosurveillance du cancer » et les tests expérimentaux sont devenus possibles mais non pas fourni de preuves de processus en utilisant le développement de ciblage génétique et les technologie de souris transgénique , au cours de ces dernières années l'utilisation de ces modèles améliorées de cancer in vivo a fourni des données convaincantes qui ont ravivé l'intérêt pour l'hypothèse de l'immunosurveillance du cancer . (Dunn, et *al.*, 2004)

ce processus comporte 3 phases désignée par les 3 Es de L'immuno-édition du cancer : Elimination , Equilibre , Evasion , Burnet et thomas ont prédit que les lymphocytes étaient responsable d'éliminer les cellules transformée naissante qui apparaissent régulièrement , cette prédiction été mise à l'épreuve expérimentale en utilisant des souris nues mais aucune épreuve convaincante d'un tel processus n'a été obtenue .(Biswas, S.et *al.*,2010).

En 1990, il ont démontré que $IFN\gamma$ produit de manière endogène protège l'hôte contre la croissance des tumeurs transplantées, et la formation de tumeurs induits chimiquement et spontanée, et que les souris dépourvues de perforines se sont avérées plus sensibles à la formation de tumeurs induits par le MCA et spontanée par rapport à leur homologue de type sauvage. et que la perforine est un composant des granules cytotoxiques des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules NK qui joue un rôle important dans la destruction dépendante des lymphocytes. (Martine.F. et al., 2021)

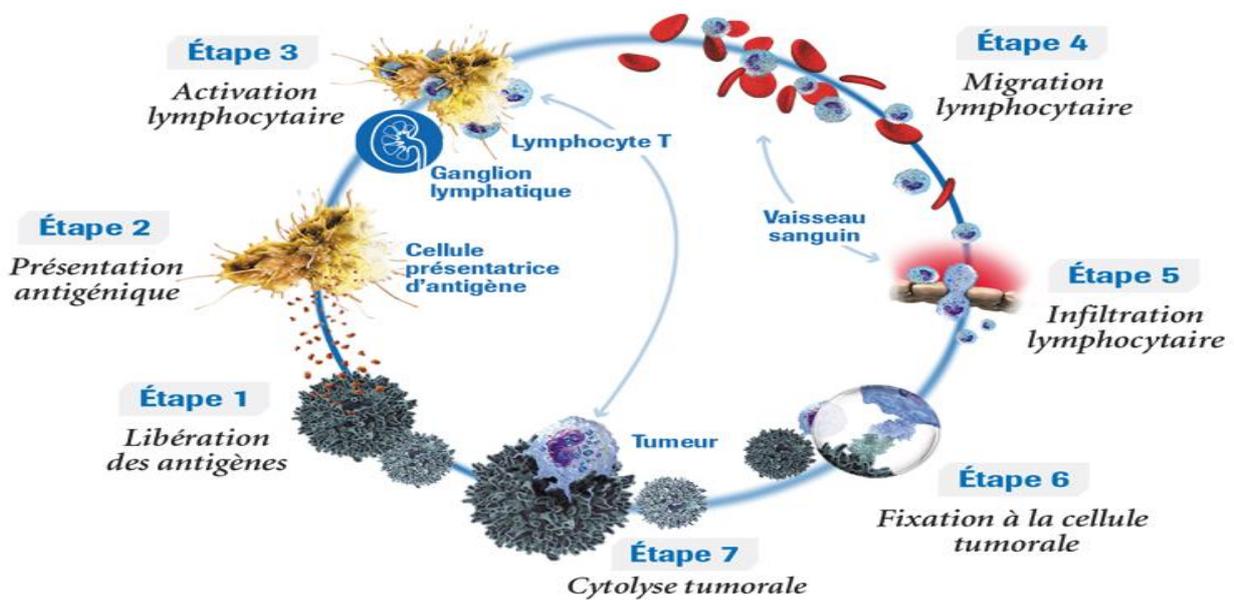


Figure 5 : cycle immunitaire Anti-tumorale (dan chen.,et al.2022)

La théorie des TROIS Es :

ELIMINATION : la phase d'élimination représente le concept originale de l'immunosurveillance du cancer , la réussite de cette phase éradique le développement de la tumeur , car il représente le processus d'immunoédition complète sans progression vers les phases suivante dans la première étape , le système innée est alerté de présence d'une tumeur en croissance , les cellules tumorales produit des chimiokines , cette dernière fait appelle au cellules du système immunitaire innée vers cette nouvelle source de danger (les cellule NKT ET les cellules TYO et les NK ou les macrophage). (Dunn, et *al.*,2004).

Les TYO et NKT via l'interaction du TCR avec les ligand NKG2D ou les complexes glycolipidique du CD1 , tous ces évènement mène a la progression de la réponse antitumorale (production de l IFN- γ). ((Dunn, et *al.*,2004).

2^{eme} étape : la libération d'une quantité initiale de l'IFN γ au site de la tumeur qui induit la production locale des chimiokines qui à son tour recrute plus de cellules de l'immunité innée à la suite de ces processus , une source d'AG tumoraux provenant de cellules tumorales mortes devient disponible le système immunitaire adaptatif est recruté dans le processus. (Dunn, et *al.*,2004).

3^{eme} étape : ces atigènes tumoraux entraine le développement d'un système immunitaire adaptatif spécifique à la tumeur , les cellules dendritique (CD) s'activent soit par exposition au milieu de cytokines soit par interactions avec la tumeur infiltrant les cellules NK , les CD matures activités migre vers la lymphne drainante nœud et induit l'activation CD4 + TH1 ensuite les cellules TH facilitent le developpement de CTL + CD8. ((Dunn, et *al.*,2004).

Dans la dernière étape de l'élimination, le développement de l'immunité adaptative spécifique à la tumeur fournit à l'hôte , la capacité d'éliminer complètement le développement de la tumeur , les lymphocytes T CD4 & CD8 spécifiques à la tumeur migrent au site de la tumeur ou ils participent à la destruction des cellules tumorales positives à l'antigène après la mort des cellules tumorales par des mécanismes directe et indirecte , les lymphocytes T CD8+ tuent de nombreuse cellules tumorales in vivo , ces cellules produiront de grande quantités d'IFN γ suite à l'interaction avec leur cible tumorale et devrait induire une cytostase et une destruction des cellules tumorales par les mécanisme dépendants de l'IFN- γ de l'inhibition du cycle cellulaire , de l'apoptose, l'angiostase et induction de l'activité tumoricide des macrophages . ((Dunn, et *al.*,2004).

EQUILIBRE :le système immunitaire de l'hôte et toute cellules tumorale qui ont survécu à la phase d'élimination entrent dans un équilibre dynamique , où les lymphocytes et les IFN γ exercent une pression de sélection puissante sur les cellules tumorale suffisante pour les contenir, mais pas les éliminer totalement bien que de nombreuses cellules tumorales sont détruites mais de nouvelles variantes apparaissent et portent des mutation qui leur confèrent une résistance accrue aux attaques immunitaire . (Dunn, et *al.*,2004).

- cette phase est probablement la plus longue des 3 phases car elle peut durer plusieurs années (intervalle de 2 ans voir plus) entre l'exposition initiale au cancérogène et la détection clinique de la tumeur , et durant cette période y a 2 principales raisons qui permettent aux cellules tumorales de résister éventuellement à l'attaque de l'hôte. (Dunn, et *al.*,2004).

- il à étai proposé que le phénotype mutateur de la cellule cancéreuse peut résulter des trois types d'instabilité génétique observer dans les cellules cancéreuses. le scénario clinique qui peut illustrer la phase d'équilibre chez l'homme c'est la transmission du cancer des donneurs de greffes au receveurs. (Dunn, et *al.*,2004).

ECHAPPEMENT :

les cellules tumorales sélectionnée à l'équilibre peut désormais se développer dans un environnement intacte , les défense immunitaire de l'hôte se produisent probablement lorsque des changement génétique et épigénétique dans les cellules tumorales confèrent une résistance à la détection ou à l'élimination immunitaire permettent aux tumeurs de se développer et de devenir cliniquement détectable et les tumeurs devraient contourner soit u ou les deux bras de l'immunité afin d'obtenir une croissance progressive , ces cellules tumorale -Peuvent utiliser plusieurs stratégie immuno- évatives pour échapper au puissante réponse immunitaire antitumorale innées et adaptatives intégrées à leur immunogène géniteur . (Dunn, et *al.*,2004).

De nombreux travaux ont récemment étai établi sur la définition des bases moléculaire de l'échappement tumoral où il est reconnu que les tumeurs peuvent entraver directement ou indirectement le développement de réponse immunitaire antitumoral soit par l'élaboration des cytokines immunosuppressive (TGF-B et IL10) ou via des mécanismes impliquant des cellules T avec des activités immunosuppressive (CT) régulatrice , l'évasion tumoral peut résulter des changement qui se produisant directement au niveau de la tumeur ceci peut inclure des altération qui affectent la reconnaissance de la tumeur par le système immunitaire des cellules

effectrices telle que la perte d'expression de l'antigène , la perte des composant du CMH , excrétion des ligands NKG2D et développement de l'instabilité à l'IFN- γ , le dysfonctionnement de la signalisation des récepteurs IFN- γ représente un autre mécanisme potentiel d'échappement immunitaire tumoral. (Pommier et *al.*,2003)

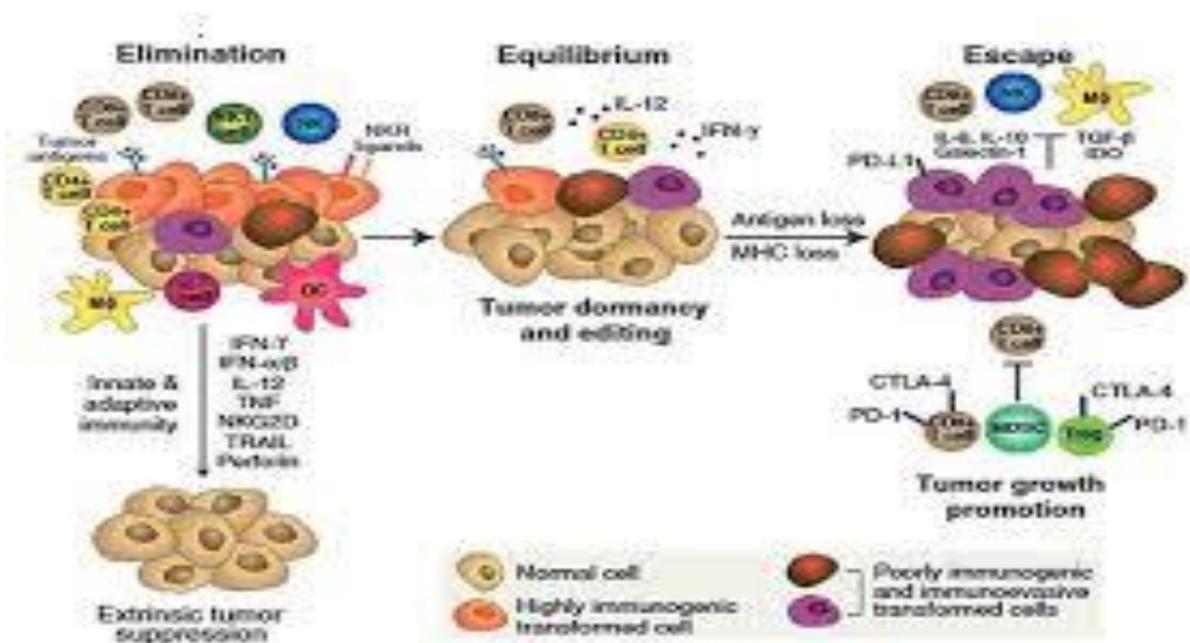


Figure 6 : schéma représentant le cycle des trois Es. (Rudrapanta.S. 2009).

7.les cellules immunitaire et leur role dans l'immunosurveillance du cancer :

7.1. les lymphocytes B : Les lymphocytes B , sont des globule blanc particuliers faisant partie des lymphocytes .Ce sont des cellules synthétisées dans la moelle osseuse , et qui circulent dans le sang et la lymphe pour participer aux défenses naturelles de l'organisme. Ils sont responsables de l'immunité humorale et fabriquent les immunoglobulines appelées anticorps. (Pers, J.O.et *al.*,2008).

.Le rôle des lymphocytes B dans la réponse immunitaire anti-tumorale est de jouer le rôle de cellules présentatrices d'antigènes, les LB intra-tumoraux expriment à leur surface des niveaux élevés de molécules de co-stimulation (comme par exemple CD40, CD80, CD86) et du CMH-II . Une fois l'interaction avec l'antigène spécifique accomplie, les cellules B sont activées et se divisent en cellules mémoire ou en plasmocyte, les anticorps combattent l'agent pathogène en se fixant directement sur l'antigène de la cellule et en empêchant le virus ou la tumeur,. Ils ont aussi la capacité de se lier directement au pathogène pour le détruire ou se lier ou activer les macrophages et lymphocytes NK pour être plus efficaces.(Stagg,et *al.*,2007)

7.2.les lymphocyte T :

7.2.1 . les lymphocytes T auxiliaire CD4+ :

C'est des lymphocytes T qui ne sont pas cytotoxique qui s'activent et prolifèrent après reconnaissance de l'antigène tumoral présente par le CMH-II , elles interviennent comme intermédiaires dans le système immunitaire , en sécrétant des cytokines (IL2) qui à leur tour activent d'autres cellules qui vont agir de manière directe sur l'élimination des pathogènes ou des cellules tumorales. Les lymphocytes T CD4+ se différencient et prolifèrent soit en cellule Th1 (cellule produisant de l'INF γ , IL-12) soit en cellule Th2 (produisant IL4-5-13) qui sont impliqués dans la réponse cellulaire et humoral et dans la réponse anti-tumoral en générale . (Siri, A.,et *al.*2012).

7.2.2.Les lymphocytes T cytotoxique CD8+ :

Dits cytotoxique car il peuvent lyser des cellules tumoral ou infectées , après l'interaction entre les lymphocytes T et les cellules cibles renforcée par la présence de la molécule CD8 et les molécules d'adhérence cellulaire , les CTL lysent les cellules tumorales après une stimulation par les cellules dendritique , extrêmement rapide et efficace ensuite y'aura libération de perforines et de granzymes qui se trouve dans les vésicule acide des CTL , la perforine crée des pores dans la membrane des cellules tumorales et permet l'entrée des granzymes qui vont cliver les protéines qui ce trouve dans le cytoplasme. (Ostroumov, Dmitrij, et *al.* 2018).

7.2.3. les lymphocytes T $\gamma\delta$:

Se différencient des lymphocytes conventionnelles possédant un TCR composé d'une chaîne γ et d'une chaîne δ et n'expriment pas des récepteurs CD4 ET CD8 , ces lymphocytes sont abondants dans les tissus épithéliale et dans tous les organes lymphoïdes où ils représentent jusqu'à 50% des lymphocytes T et 6% dans la circulation sanguine. (Catros V., et *al.*(2010).

Elle participe dans la réponse innée et adaptative , avec une fonction cytotoxique , ils sécrete des cytokines pro-inflamatoires (exemple IFN- γ) des molécules pro-apoptotique et lyser des cellules tumorale ou infectées agissent en tant que cellules cytotoxique (NK , CTL) en sécretent des molécules lytique . (Catros V., et *al.*(2010).

Elle joue aussi un autre rôle qui est la reconnaissance et la défense contre les cellules tumorales

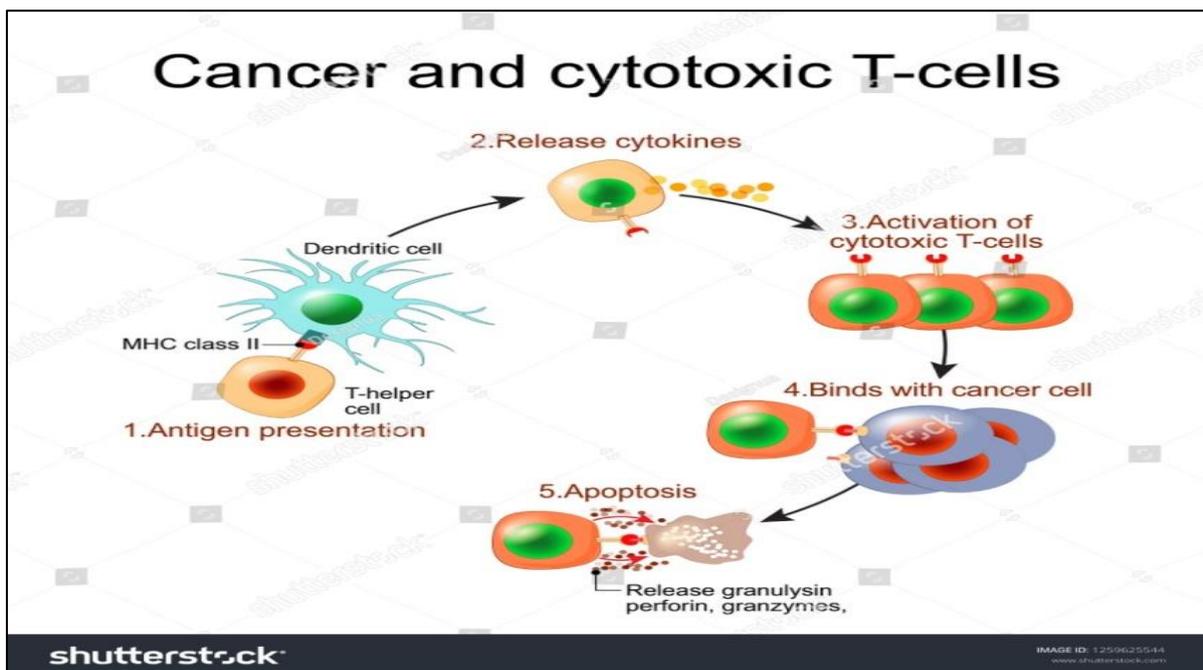


Figure 7 : les cellules T cytotoxique et les cellules cancéreuses (Mollet.L,2001).

7.2.4. Les cellules dendritiques:

les DC ressemblent aux macrophages, ce sont des phagocytes qui surveillent le tissu à la recherche de cellules infectées ou anormales ou de pathogènes, elles représentent un lien très important entre le système adaptatif et inné présentant les antigènes capturés et digérés via les 2 types de CMH à des lymphocytes cytotoxiques et auxiliaires, lorsque les NK et les macrophages arrivent pas à éliminer d'une manière suffisamment efficace tous les cellules tumorales les DC interviennent par différents mécanismes (macro-pinocytose, phagocytose, internalisation médiée par récepteur), les DC présentes dans le tissu à l'état immature peuvent capturer les antigènes provenant de corps apoptotiques des cellules tumorales après les exposer sur leur surface, puis les DC migrent vers les organes lymphoïdes secondaires et terminent leur maturation sous l'influence de différents chimiokines. (Van de Velde. et al., 2008).

après avoir présenté l'antigène par les molécules de CMH2 sur la surface des DC, les lymphocytes TCD4+ spécifiques de cet antigène le reconnaissent puis sécrètent des cytokines en particulier l'IL2 nécessaire à leur prolifération. (Van de Velde. et al., 2008).

les cellules dendritiques présentent les récepteurs membranaires CD4, B7, les molécules du CMH1 ET 2 et pratiquement tous les PRR membranaires : CLR, MMR, TLR (TLR9) exprimées dans les cellules dendritiques plasmocytoides chez l'homme et reconnaissant les motifs (cytosine-phosphate-guanine) présents dans l'ADN viral et bactérien. (Steinman, R. et al., 2003).

7.2.5. les cellules NK :

Cellules avec un pouvoir de lyse d'une façon très rapide les cellules tumorales n'expriment plus les molécules du CMH 1 OU des cellules infectées tout en respectant les cellules qui ne sont pas atteintes ou infectées avec une activité très bien régulée, en effet y'aura un équilibre qui s'établit entre différents signaux activateurs et inhibiteurs transmis par des récepteurs membranaires, les cellules NK expriment un récepteur de basse affinité pour le fragment Fc des IgG intervenant dans l'ADCC (anti-body dependant cellular cytotoxicity) qui est le CD16. Le CD56 qui est un antigène de surface qui caractérise les cellules NK des récepteurs inhibiteurs et activateurs. (Vivier, Eric., 2021)

les récepteurs inhibiteurs sont représentés par les récepteurs de la famille KIR (killer inhibitory receptor) et des récepteurs ILT (immunoglobuline like transcript) reconnaissent tous les deux les molécules du CMH1 et d'autres récepteurs CLR dont le ligand principal est la molécule

HLA_E (human leukocyte antigène) , l'absence des molécules du CMH1 a la surface des cellules tumorales lève l'inhibition des récepteurs KIR et l'expression de peptides présentés par le HLA_E module l'effet inhibiteur de CLR , par contre les récepteurs activateurs ont de nombreux ligands , ya les protéine de stress molécule d'alerte exprimées l'ors d'une infection , d'une transformation tumoral , lésions d'ADN parmi ces récepteur NCR (NKP46 , NKP44 , NKP30) , les CLR (NKG2D et NKP80) et le co-récepteur DNAM-1 , l'interaction de ces récepteurs avec leur ligands respectifs induit la lyse des cellules cibles. (Vivier, Eric.,2021)

les cellules NK expriment des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaire (PRR) comme les récepteurs TLR et le récepteurs du complément comme les récepteur CR3 permettent de reconnaître et de lier des molécules et des motifs moléculaire associés à des pathogènes avant de provoquer la phagocytose de ces pathogènes ou dans le cas de CR3 de provoquer la phagocytose des particules opsonisées par IC3B. (Nguyen, et al.,2021).

les cellules NK peuvent lyser les cellules tumorales par l'action de perforines libérées dans des granules soit en absence de molécules de CMH1 , soit en présence d'u signal de stress ou détruire les cellules recouvertes d'anticorps par des phénomènes d'adcc . une fois activées les cellules NK des récepteurs pour les cytokines (IL2R-5R-12R-18R-21R) vont activer plusieurs cascades de signalisation et sécretent différent cytokines : l'IFNY , GM-csf) Et d'autres membres de la familles des IFN qui stimulent l'activation des lymphocytes B. (Nguyen, et al.,2021)

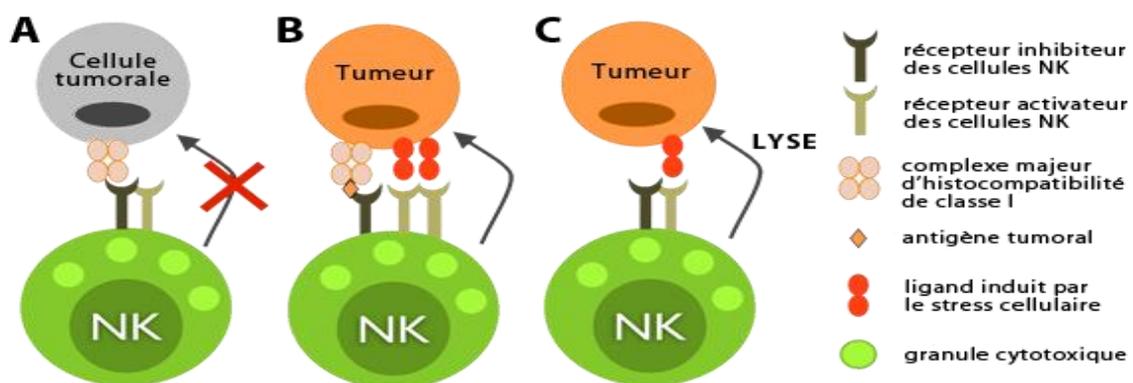


Figure 8 : action des cellules NK sur les cellule tumorale (Killer.L.1992)

7.2.6.les cellules NKT :

Les cellules NKT présentent des marqueurs des lymphocytes T et des cellules NK. Elles possèdent des récepteurs T (TCR) composés de la chaîne α V α 24-J α Q chez l'Humain et V α 14-

α 281 chez les souris et de chaînes β peu diversifiées. Les cellules NKT reconnaissent la molécule CD1d chez l'Humain et CD1.1 chez les souris, c'est une molécule apparentée aux molécules du CMH de classe I, se liant à des glycolipides contrairement aux molécules du CMH de classe I qui s'associent à des peptides (Lacave R et al., 2005). L'activité des cellule NKT antitumorale est similaire aux cellules NK, elles produisent différentes cytokines dont : l'IFN- γ , l'IL-4, TNF , GM-CSF.(Strominger, et al.,2003)

7.2.7.les cellules microgliales :

Les cellules microgliales représentent environ 10% de la population cellulaire du cerveau adulte et sont les principales sources de cytokines cérébrales . Elles sont considérées comme les macrophages résidents du cerveau ,elle participe lors de la reponse antitumorale dans le cas des tumeurs cérébrales comme macrophage , elle ont plusieurs fonction parmi ces fonctions.(Sennlaub, et al., 2010).

8.les molécules immunitaire et leur role dans l'immunosurveillance du cancer :

8.1.les antigènes :

C'est des substances étrangères à l'organisme susceptible de déclencher une réponse immunitaire spécifique visant à l'éliminer.

L'antigène provoque une réaction immunitaire "La présence d'antigènes dans une cellule provoque en réaction après leur reconnaissance, une réponse cellulaire médiée par les lymphocytes T ET B et dirigée d'une manière spécifique contre cet antigène : c'est ce que l'on appelle l'immunité spécifique ou acquise. Elle passe par deux réactions qui font intervenir les lymphocytes B qui produisent des anticorps et les cellules lymphocytes T . Cette réaction immunitaire spécifique est acquise, elle se développe tout au long de notre vie , au contact des millions d'antigènes que nous sommes censé rencontrer. Cette immunité comporte une mémoire : un antigène croisé une première fois sera reconnu plus rapidement la seconde fois que la première.(Catros, V. 2019).

Les deux première étapes du cycle immunitaire anti-tumoral sont :

1.Libération des antigènes tumoraux :

Les cellules tumorales expriment a leur surface des protéines anormales appelées « antigènes tumoraux ». Lorsqu'une cellule tumorale meurt, ces antigènes tumoraux sont libérés dans la circulation sanguine et vont être captures et dégradés par des cellules du système immunitaire.(Wantz, M.et *al.*, 2010).

2.Présentation des antigènes tumoraux aux lymphocytes T :

Les cellules présentatrices de l'antigène migrent dans les ganglions lymphatiques pour présenter ces antigènes tumoraux aux les lymphocytes T. (Wantz, M.et *al.*, 2010).

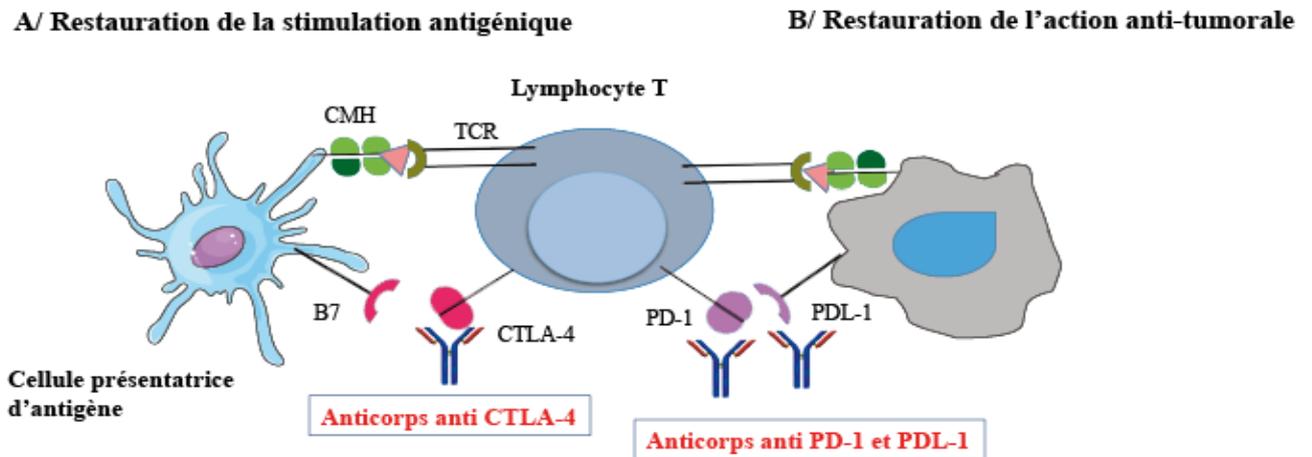


Figure 9 : immunothérapie dans les cancers digestifs en utilisant les antigène.
(chinnasamy.N.,2006)

8.2.les chimiokines :

sont des cytokines dont le premier rôle est l'activation cellulaire et stimule la migration des leucocytes. C'est en interagissant avec des récepteurs, exprimés à la surface cellulaire puis couplés aux protéines G , Elles sont en effet impliquées dans la régulation de plusieurs processus biologiques comme l'apoptose, la prolifération, l'angiogenèse, l'hématopoïèse et l'organogenèse. Elles maintiennent l'homéostasie du coté des lymphocyte et coordonnent le fonctionnement du système immunitaire. Autrement , les chémokines et leurs récepteurs constituent des cibles parfaite pour certains virus. On constate que de nombreux cancers sont

caractérisés par un dérèglement soit dans l'expression ou dans l'activité. (Marfaing-Koka A.,1998.)

Les chimiokines sont impliquées dans plusieurs mécanismes pathologiques, comme le développement de tumeurs et métastase elles sont également impliquées dans le développement de métastases, les cellules tumorales modifient généralement l'expression de leurs récepteurs à chimiokines. Alors que certains récepteurs à chimiokines voient leur expression diminuée ou inhibée, d'autres sont surexprimés. Ainsi, la migration des métastases est déterminée par les récepteurs qu'elles expriment et donc par le type de cancer dont elles proviennent (Tanaka *et al.*, 2005). D'une manière générale, CXCR4 est le récepteur à chimiokine le plus fréquemment exprimé par les cellules cancéreuses (cancers du poumon à petites cellules, du pancréas, myélomes ou lymphomes à cellules B. (Kim *et al.*, 2006).

Pour finir les chimiokines et leurs récepteurs participent au développement de diverses pathologies et constituent une cible privilégiée pour les virus. Elles sont donc d'un intérêt majeur pour la recherche et le développement de nouvelles voies thérapeutiques, notamment dans la lutte contre les cancers. (Kim *et al.*, 2006).

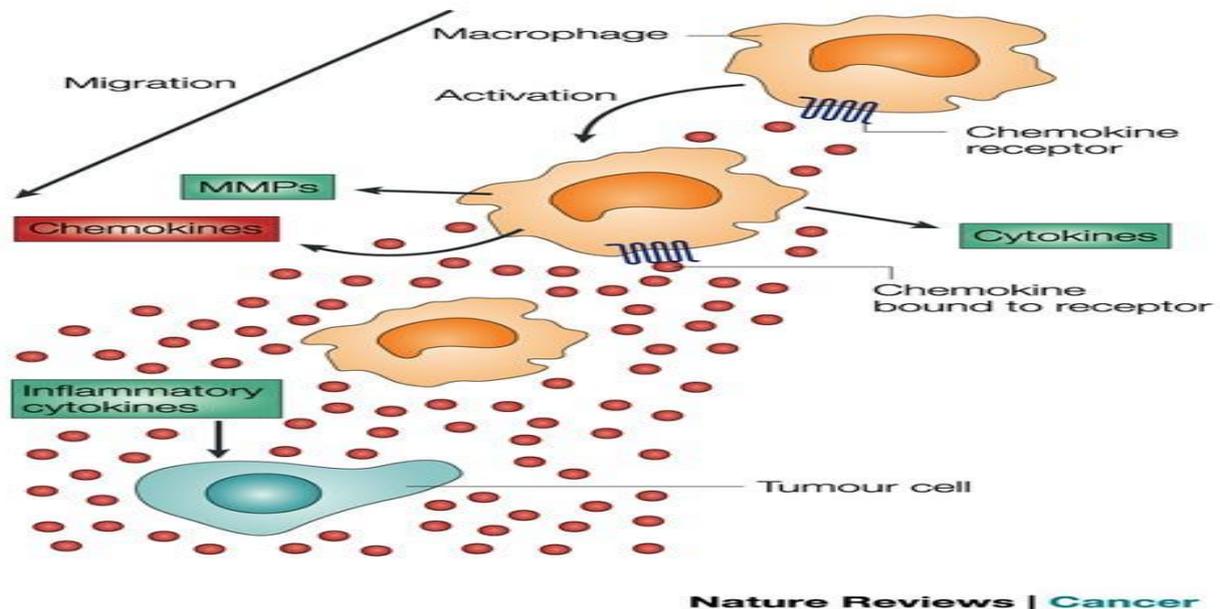


Figure 10 :action des chimiokines sur les cellules tumorales (Zlotnik, A. 2006).

8.3.Les INF γ /INF δ :

.L'INF γ , ou interféron de type II, est une cytokine essentielle à l'immunité innée et adaptative contre les infections virales, certaines bactéries et certains agents pathogènes . L'INF γ est un activateur des macrophages et induit l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité(CMH) de classe II. .L'expression anormale d'INF γ associée à un certain nombre de maladies auto-inflammatoires et auto-immunes. L'importance de l'INF γ dans le système immunitaire est dans sa capacité à inhiber directement la réplication virale, et de ses effets immunostimulants et immunomodulateurs. L'INF γ est produit principalement par les cellules (NK) et les lymphocytes T et les cellules (NKT)lors de la réponse immunitaire innée, et par les cellules T effectrices des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) CD4 Th1 et CD8 une fois que l'immunité spécifique à l'antigène se développe lors de la réponse immunitaire adaptative. (Vilquin et *al.*,2015)

9.traitement contre le cancer :

Il existe plusieurs types de traitement contre le cancer tels que la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, les traitements ciblés et l'immunothérapie. Ils sont utilisés soit en monothérapie, soit en combinaison pour éliminer les cellules cancéreuses plus efficacement. Le type de traitement choisi dépend de chaque individu, du type de cancer, de son évolution et de l'état général de l'individu. (Lamblin, F.,et *al.*2008)

9.1.la chirurgie :

La chirurgie est le traitement local le plus utilisé pour traiter le cancer, elle peut être curative, palliative ou plus rarement préventive. L'opération curative consiste à retirer entièrement la tumeur, une part des tissus avoisinants, les ganglions lymphatiques voisins et les métastases éventuelles. Si la tumeur est diagnostiquée précocement et que celle-ci est bénigne, l'exérèse de la tumeur permet la guérison. La chirurgie est surtout pratiquée pour Introduction 17 soigner les cancers du sein, de l'estomac, du côlon, du poumon, des os et pour les tumeurs des parties molles (tissus conjonctifs et de soutien, muscles, tendons, bourses séreuses) , et peut être combiner à d'autre traitement (Kole, et *al.*,2022)

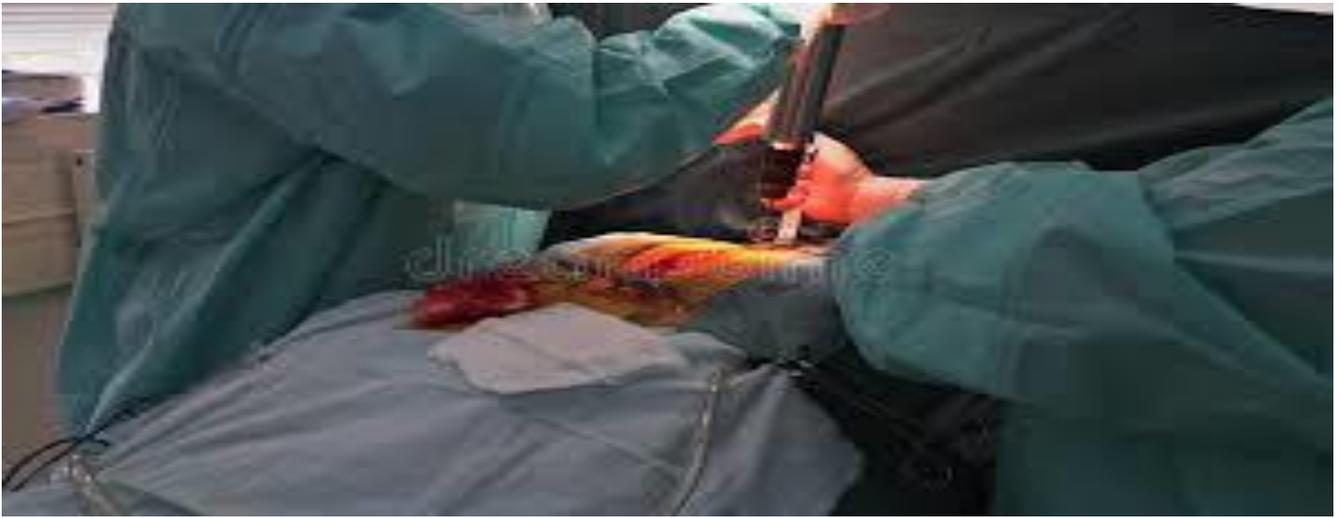


Figure 11 : chirurgie extraction d'un cancer pulmonaire (Thomas, Q. D.2022)

9.2.la radiothérapie :

La radiothérapie est un traitement également fréquemment pratiqué pour éliminer les cellules tumorales par l'application de radiations ionisantes tout en préservant autant que possible les tissus sains et organes environnants. Les rayonnements provoquent des lésions au niveau de l'ADN surtout dans les cellules en division et encore plus dans les cellules tumorales qui ont une capacité réduite à réparer leur ADN. Ces nouvelles mutations empêchent les cellules de se multiplier et entraînent leur mort par apoptose ou nécrose. Les cellules tumorales sont ainsi éliminées par les phagocytes et les macrophages environnants. Il existe trois types de radiothérapie : la téléradiothérapie, la curiethérapie et la radiothérapie métabolique. Chaque radiothérapie est personnalisée, elle dépend du patient et de la localisation de la tumeur (tumeur profonde ou superficielle) ,(Giraud, P et *al .* , 2016).



Figure 12 : radiothérapie en traitement du cancer de sein.(Schaue, D.2015).

9.3.la chimiothérapie :

La chimiothérapie classique consiste à administrer des produits chimiques cytotoxiques pour empêcher la division cellulaire ou bloquer le cycle de croissance des cellules tumorales. Les cellules tumorales sont ainsi éliminées par les cellules du système immunitaire. Comme pour la radiothérapie, l'inconvénient de ce traitement est qu'il n'est pas ciblé. De plus, les agents de chimiothérapie diffusent dans tout le corps et agissent sur toutes les cellules même sur les cellules saines en division (exemple : cellules de la moelle osseuse) ce qui peut provoquer d'importants effets secondaires. Les agents chimiothérapeutiques sont ainsi sous-dosés pour limiter ces effets non désirés. Il existe plusieurs types de chimiothérapies : la chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante quand celles-ci sont utilisées en association avec la chirurgie ou la radiothérapie, la chimiothérapie curative et la chimiothérapie palliative.(Barhoumi, M.,et *al.*2011).



Figure 13 : photo d'un patient lors d'une séance de chimiothérapie.(Heron. J.,et *al.*1995)

9.4. Les traitements ciblés :

Les traitements ciblés sont de nouveaux traitements possibles pour lutter contre le cancer ; ils se sont développés suite à une meilleure connaissance des mécanismes de fonctionnement des cellules cancéreuses. Ce type de traitement est plus efficace que la chimiothérapie classique en provoquant moins d'effets secondaires car il cible des molécules exprimées uniquement par les cellules tumorales ou hyperactives dans le cancer, sans trop affecter les cellules saines. Parmi les différents traitements ciblés, nous pouvons notamment citer le Trastuzumab ciblant la protéine HER2 (Human Epidermal growth Factor Receptor 2) indiqué dans le traitement des cancers du sein surexprimant HER2 ; l'Imatinib ciblant le BCR-ABL (Breakpoint Cluster Region ABLon tyrosine kinase) traitements des leucémies myéloïdes chroniques ; le Cetuximab ciblant l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) traitement des cancers colorectaux et ORL (Oto-Rhino Laryngologie) et le Bevacizumab ciblant le VEGF traitement de différents cancers dont le cancer du sein (Wurz GT et al., 2016).

9.5. L'hormonothérapie :

L'hormonothérapie est un traitement mis en place pour les cancers hormonodépendants comme certains cancers du sein et de la prostate. Cette méthode consiste soit à bloquer la production de l'hormone nécessaire à la multiplication des cellules cancéreuses, soit à bloquer son action en utilisant des anti-hormones reconnues par les récepteurs hormonaux des cellules, soit d'agir sur les deux à la fois. L'objectif de l'hormonothérapie est de réduire la prolifération des cellules. Par exemple, le Tamoxifène est utilisé pour le cancer du sein, il se fixe sur les récepteurs des œstrogènes et inhibe ainsi l'action des oestrogènes et le développement des cellules cancéreuses. L'hormonothérapie est souvent associée à la chirurgie ou à la radiothérapie. (Delozier.T. et al., 2010).

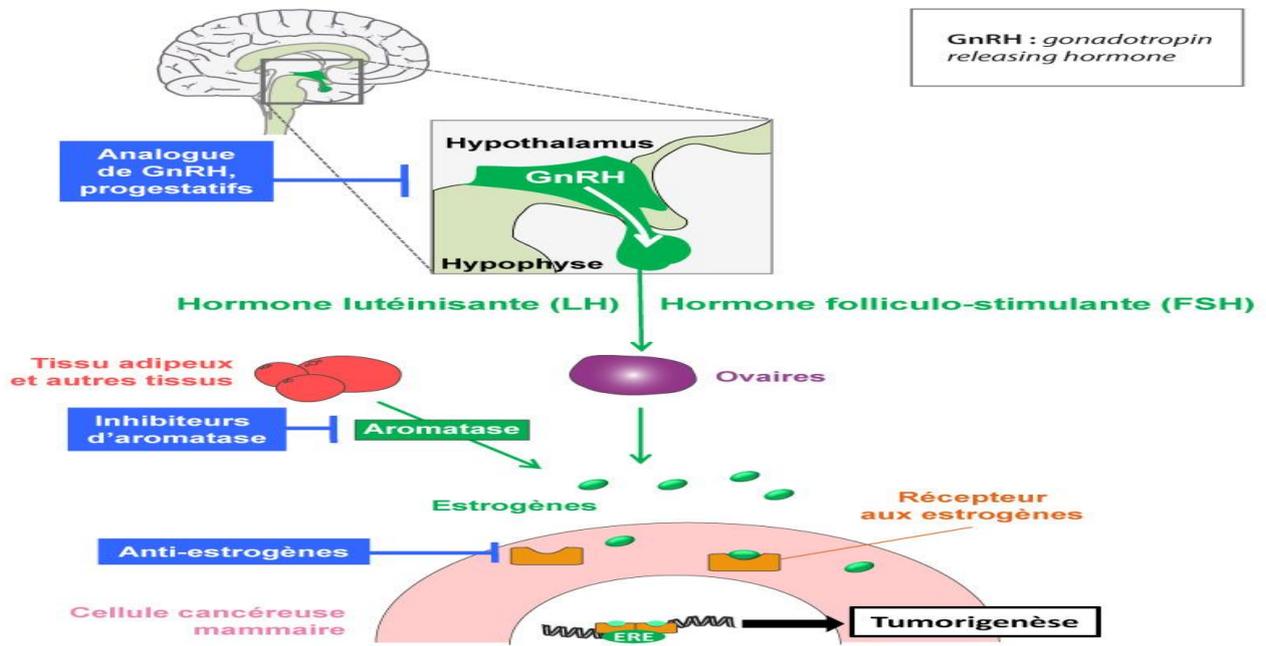


Figure 14 : schéma représentant les acteurs de L'hormonothérapie (Clere, et al., 2018)

9.6.l'immunothérapie et ces stratégies :

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. (Granier, C. et al., 2016)

9.6.1.L'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. (Till, S et al., 2004)

9.6.1.1.Immunothérapie en utilisant les anticorps thérapeutique

Depuis la première génération d'anticorps monoclonaux l'immunothérapie a beaucoup évolué en effet les nouveaux anticorps synthétisés au laboratoire sont maintenant chimérisés et humanisés et de ce fait tolérés par les patients. Les anticorps monoclonaux déclenchent une réponse immédiate (cellule NK, système du complément mais transitoire c'est-à-dire qui ne permet pas de mettre en place une réponse mémoire). Ils peuvent aussi cibler les antigènes exprimés sur les cellules normales en plus des cellules tumorales tous les traitements basés sur les

anticorps monoclonaux ont d'autres inconvénients, exemple 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. (Bellet, D et al., 2005)

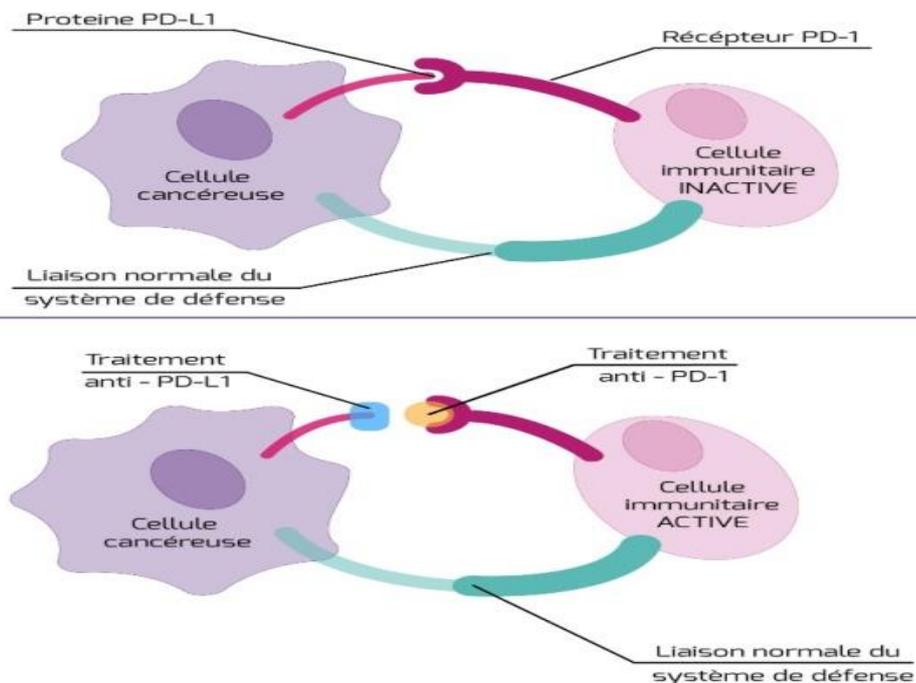


Figure 15 : exemple du mode d'action de l'immunothérapie (Du, Wenwen, et al., 2017)

mode d'action des AcM antitumoraux :

Les ACM agissent par des mécanismes distincts : les effets anti-tumoraux directs dépendant du Fab liés à la fixation de l'AcM sur sa cible, les effets anti-tumoraux indirects qui reposent sur la région Fc impliquant le recrutement de cellules du système immunitaire exprimant des RFcy, les effets immunomodulateurs dépendant de la région Fc à l'origine des effets vaccinaux, ciblage des mécanismes de prolifération cellulaire et les principales cibles sont :

- récepteur de l'épidermal growth factor (EGFR)
- récepteur 2 humain de l'épidermal growth factor (Her 2)
- récepteur de l'insuline-like growth factor. (Hamblett., et al. 2004)

les anticorps monoclonaux peuvent aussi inhiber un récepteur ou cibler un antigène tumoral et être couplé à une toxine ou un isotope radioactif pour provoquer la mort cellulaire ou mieux visualiser la tumeur, peut être utilisé pour le cancer du sein, des lymphomes et des tumeurs ORL. (Kevin J. et al., 2004).

l'impacte thérapeutique des AcM antitumoraux peut s'étendre à l'activation de lymphocytes T spécifiques et à la mise en place d'un effet vaccinal, l'induction d'une immunité adaptative après une administration de courte durée d'un AcM EST observées dans le modèle de leucémie avec le développement d'une réponse mémoire humorale, et cellulaire impliquée dans des effets protecteurs à long terme. (Kevin J. et al., 2004).

mode de stratégie pour l'utilisation des anticorps qui reposent sur les fragments Fc :

le rituximab est le plus utilisé des AcM il cible les CD20 sur les cellules B normales et tumorales, d'autres AcM agissent en ciblant les cellules malignes induisant la mort des cellules tumorales par ADCC ou CDC, les AcM sont utilisés aussi dans le blockage des points de contrôle : de nombreuses études concernant les points de contrôle ont montré l'efficacité des anticorps ciblant modifiant de sorte que le paradigme historique qui était de cibler directement les récepteurs de cellules tumorales avec des anticorps, 25 ans de recherche en montrent que l'immunothérapie antitumorale est également efficace en stimulant le système immunitaire lui-même. (Zhuang, et al., 2021).

les anticorps sont aussi utilisés dans les maladies auto-immunes et inflammatoires, ils sont différenciés selon leur mécanisme d'action thérapeutique. Exemple : infliximab qui est utilisé pour le traitement de la maladie de Crohn. (Zhuang, et al., 2021).

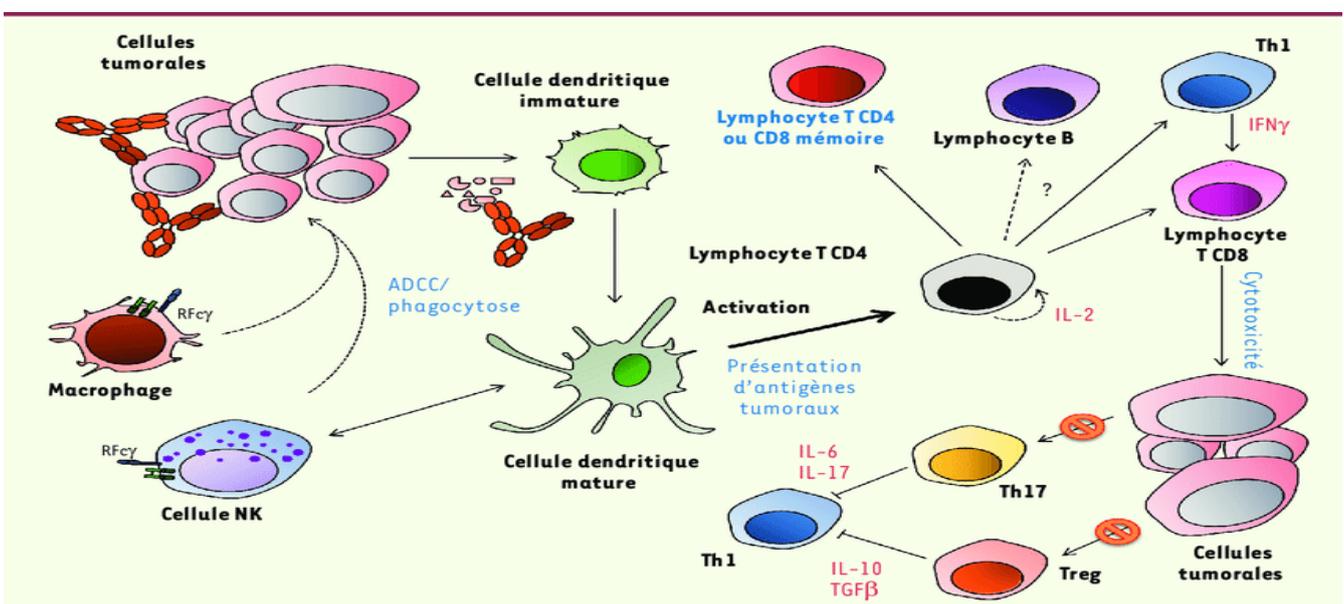


Figure 16 : Mécanisme d'action des anti-corps monoclonaux à Usage thérapeutique.

(Bardet, et *al.*, 2013).

9.6.1.2. Immunothérapie par transférent des lymphocyte T et des cellules dendritique :

L'immunothérapie basée sur le transfert des leucocytes se fait en trois étapes : .prélevation des cellules immunitaires des patients à partir du sang ou par un infiltrat de tumeurs puis manipulées dans les laboratoires puis réinjectées au patient après ya deux type de lymphocyte T qui sont transférer : Des lymphocyte T sans activité spécifique pour un antigène (LAK , CIK) qui attaque de facon non spécifique les cellules cible . d'autre lymphocyte T spécifique d'un antigène (TILS) cellules isolées d'une tumeur. (Chauchet, X. 2014).

les lymphocyte T Peuvent être modifié in-vitro en mettant en contacte à plusieurs reprise des lymphocytes présentant l'antigenes tumoral présent dans la tumeur du receveur ou en transefrant directement les ADN ou ARN , une fois que les lymphocytes T reconnaissent l'atigenes spécifique ils sont amplifié avant d'être reinjectés au patient .la difficulté de cette technique est l'obtention d'un nombre suffisant de lymphocyte T pour chaque patient .il est possible aussi d'injecter des cellules dendritique obtenue des monocytes du patient différenciés en cellules dendritique activées. (Chauchet, X. 2014).

le traitement par transfértde lymphocyte donne des résultat excellet lorsque il est procéder d'une chimiothérapie .cette dernière permet d'éliminer les cellules régulatrices et facilite l'expansion des cellules reinjectées puis utiliser pour des patient atteints de cancer agressifs est le resultat était régression du cancer chez 50% des patients atteints d'un mélanome métastatique . (Marotte, L.et *al.*,2021)

9.6.2.L'immunothérapie active : L'immunothérapie active consiste à solliciter directement le système immunitaire du patient. L'immunothérapie active peut être spécifique (vaccins anti-cancéreux) ou non spécifique (injection de cytokines ou de produits extraits de micro-organismes pathogènes). (Mathé.G.,et *al.*,1971)

9.6.2.1. Les 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- γ peut diminuer la prolifération des cellules tumorales, activer les réponses lymphocytaires T et les cellules dendritiques. L'IFN- γ peut également être utilisé comme un adjuvant dans des vaccinations antitumorales. L'IL-2 et l'IFN- γ sont administrés chez des patients atteints d'un adénocarcinome du rein métastatique et l'IFN- γ 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. (Sadallah, S et *al.*,2011).

9.6.2.2. Les vaccins anticancéreux : Les vaccins anticancéreux sont conçus soit pour empêcher le développement du cancer (=vaccins prophylactiques), soit pour traiter le cancer (=vaccins thérapeutiques). Blanc, Charlotte, Clémence Granier, and Éric Tartour). (Blanc.C,et *al.*,2017)

Les 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. (Hantz, S.,et *al.*,2006)

Les 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, Introduction 23 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. (Dietrich.,et *al.*,2020)

Les 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. (Precausta, P.,et *al.*1982)

Les 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. (Faure, S.,2013)



Figure 17 : vaccin anti-cancéreux universel et personnalisé (Kreiter, et *al.*,2010).

Les 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. (Blanc,C. et *al.*, 2017).

La 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. (Ducloyer, J.et *al.*,2020).

9.6.2.3. Les modulateurs de point de contrôle immunitaire :

.Les 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.(Bonnefoy, N., et *al.*2019).

9.6.2.4 Les 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. (Karaolis.D.et *al.*,2007).

Conclusion

grâce à l'arsenal immunologique, Les essais cliniques qui visent le traitement du cancer se sont multipliés , même si les résultats restent relativement limités . Tous les progrès accomplis et à venir dans le domaine de l'immunologie des cancers laissent présager que l'immunothérapie prendra une place croissante dans les thérapeutiques du cancer. Bien que les approches utilisées soient efficaces en termes d'induction d'une réponse immune chez les patients, la proposition de patients développant une réponse clinique objective reste insignifiante, Il est devenu clair, d'après les résultats obtenus, que la vaccination antitumorale n'en est qu'à ses débuts et pourrait constituer à terme une révolution, mais de nombreuses étapes restent à franchir avant qu'elle ne prenne une vraie place dans l'abord thérapeutique du cancer.

Les résultats cliniques encore décevants obtenus chez l'homme confirment la complexité du système tumoral. L'analyse dynamique et fonctionnelle du micro-environnement tumoral, dont notre connaissance aujourd'hui n'est que très hypothétique et fragmentaire . C'est dans ce contexte que, grâce à une approche multidisciplinaire, s'orientent les efforts visant un décryptage fin de l'interaction fonctionnelle entre le système immunitaire de l'hôte et le système tumoral, et une meilleure intégration de la biologie tumorale dans l'élaboration de nouvelles stratégies d'immunothérapie, seules ou en association avec les thérapeutiques conventionnelles.

Références bibliographique

- A Bhatia, Y Kumar - Cancer Immunology, 2015 - Springer
- Barhoumi, M., et al. "Locally advanced unresectable pancreatic cancer: Induction chemoradiotherapy followed by maintenance gemcitabine versus gemcitabine alone: Definitive results of the 2000-2001 FFCD/SFRO phase III trial; Cancer du pancreas localement evolue non resecable: chimioradiotherapie d'induction suivie de chimiotherapie par gemcitabine contre chimiotherapie exclusive par gemcitabine: resultats definitifs de l'etude de phase III 2000-2001 de la FFCD et de la SFRO." *Cancer Radiotherapie* 15 (2011).
- Bellet, Dominique, and Virginie Dangles-Marie. "Anticorps humanisés en thérapeutique." *M/S: médecine sciences* 21.12 (2005): 1054-1062.
- Biswas, S. K., & Mantovani, A. (2010). Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nature immunology*, 11(10), 889-896.
- Blanc, C., Granier, C., & Tartour, É. (2017). Vaccination antitumorale. *Innovations & Thérapeutiques en Oncologie*, 3(3), 149-157.
- Bonnefoy, N., Olive, D., & Vanhove, B. (2019). Les futures générations d'anticorps modulateurs des points de contrôle de la réponse immunitaire. *médecine/sciences*, 35(12), 966-974.
- Catros, V. (2019). Les CAR-T cells, des cellules tueuses spécifiques d'antigènes tumoraux- De nouvelles générations pour le traitement des tumeurs solides. *médecine/sciences*, 35(4), 316-326.
- Chauchet, X. (2014). *Développement d'un vecteur bactérien pour l'immunothérapie anti-tumorale active et spécifique et caractérisation de la réponse immune induite* (Doctoral dissertation, Université de Grenoble)
- Chinnasamy, N., Shaffer, J., & Chinnasamy, D. (2006). Targeted Immunotherapy of Muc1 Positive Carcinomas with Genetically Engineered Human T Cells.
- Clere, Nicolas, and Sébastien Faure. "L'hormonothérapie anticancéreuse." *Actualités Pharmaceutiques* 57.578 (2018): 8-11.
- Cramer, D. W., & Finn, O. J. (2011). Epidemiologic perspective on immune-surveillance in cancer. *Current opinion in immunology*, 23(2), 265-271.
- Delozier, T. "Hormonothérapie du cancer du sein." *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* 39.8 (2010): F71-F78.

- Dietrich, Pierre-Yves, and Valérie Dutoit. "Stratégies de vaccination thérapeutique dans le glioblastome." *médecine/sciences* 36.4 (2020): 319-322.
- Ducasse, A., et al. "Tumeurs de l'orbite de l'adulte." *Journal Français d'Ophthalmologie* 39.4 (2016): 387-399.
- Ducloyer, J. B., Le Meur, G., Cronin, T., Adjali, O., & Weber, M. (2020). La thérapie génique des rétinites pigmentaires héréditaires. *médecine/sciences*, 36(6-7), 607-615.
- Dunn, Gavin P., Lloyd J. Old, and Robert D. Schreiber. "The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting." *Immunity* 21.2 (2004): 137-148.
- Faure, Sébastien. "Vaccins (1/2)." *Actualités pharmaceutiques* 52.527 (2013): 57-60.
- F Martin - Immunothérapie des cancers au troisième millénaire, 2021 - degruyter.com
- Gervaise, A., et al. "Abscess splénique secondaire à une fistule colosplénique révélant un cancer colique: Splenic abscess secondary to a colosplenic fistula as the presenting manifestation of colon cancer." *Journal de Radiologie* 91.12 (2010): 1259-1262.
- Giraud, P., T. Lacornerie, and F. Mornex. "Radiothérapie des cancers primitifs du poumon." *Cancer/Radiothérapie* 20 (2016): S147-S156.
- Granier, C., et al. "Immunothérapie des cancers: rationnel et avancées récentes." *La revue de médecine interne* 37.10 (2016): 694-700.
- Hamblett, Kevin J., et al. "Effects of drug loading on the antitumor activity of a monoclonal antibody drug conjugate." *Clinical cancer research* 10.20 (2004): 7063-7070.
- Hamdi Cherif, M., et al. "Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014." *J Cancer Res Ther* 3.9 (2015): 100-104.
- Hantz, S., S. Alain, and F. Denis. "Vaccins prophylactiques antipapillomavirus: enjeux et perspectives." *Gynécologie obstétrique & fertilité* 34.7-8 (2006): 647-655.
- Heron, J. F., et al. "Standards, options et recommandations pour une bonne pratique en chimiothérapie." *Bulletin du cancer* 10.82 (1995): 823-834.
- Iltis, Charlène. Rôle de l'immunosurveillance des cellules sénescentes dans le cancer et le vieillissement. Diss. Université Côte d'Azur, 2020.
- Keller, L. H. (1992). Protection against reticuloendotheliosis virus—strain T tumours is associated with JMV-1 culture supernatant-enhanced natural killer cell activity. *Avian Pathology*, 21(3), 389-399.
- Karaolis, D. K., Means, T. K., Yang, D., Takahashi, M., Yoshimura, T., Muraille, E., ... & Malouin, F. (2007). Bacterial c-di-GMP is an immunostimulatory molecule. *The Journal of Immunology*, 178(4), 2171-2181.

- Kole, Christo, et al. "Immunotherapy in Combination with Well-Established Treatment Strategies in Pancreatic Cancer: Current Insights." *Cancer Management and Research* 14 (2022): 1043.
- Kreiter, Sebastian, et al. "Intranodal Vaccination with Naked Antigen-Encoding RNA Elicits Potent Prophylactic and Therapeutic Antitumoral Immunity." *Cancer research* 70.22 (2010): 9031-9040.
- Martin, François. "1. Les grands principes de l'immunosurveillance antitumorale." *Immunothérapie des cancers au troisième millénaire*. EDP Sciences, 2021. 1-18.
- Marotte, L. (2021). *Optimisation des approches de transfert adoptif de lymphocytes T dans le mélanome*: (Doctoral dissertation, Nantes).
- Marfaing-Koka, A. (1998). Les chimiokines. *Revue Française des Laboratoires*, 1998(308), 37-44.
- Merviel, P., et al. "Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein." *Gynécologie obstétrique & fertilité* 39.9 (2011): 486-490.
- Meyer-Heim, T., and M. Stäubli. "Syndromes paranéoplasiques." *Forum Med suisse*. Vol. 48. 2002.
- Mollet, L., and B. Autran. "Lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du virus de l'immunodéficience humaine." *Virologie* 5.1 (2001): 23-34.
- Nguyen, Stéphanie, Claire Lacan, and Damien Roos-Weil. "Les CAR-NK allogéniques: une alternative prometteuse aux CAR-T autologues—État de la question, sources de cellules NK, limites et perspectives." *Bulletin du Cancer* 108.10 (2021): S81-S91.
- Pers, J. O., Le Pottier, L., Devauchelle, V., Saraux, A., & Youinou, P. (2008). Les lymphocytes B dans le syndrome de Gougerot-Sjögren B Lymphocytes in Sjögren's syndrome. *La Revue de médecine interne*, 29, 1000-1006.
- Pommier, Yves, and Kurt W. Kohn. "Cycle cellulaire et points de contrôle en oncologie: nouvelles cibles thérapeutiques." *médecine/sciences* 19.2 (2003): 173-186.
- Sadallah, S., C. Eken, and J. A. Schifferli. "Ectosomes as modulators of inflammation and immunity." *Clinical & Experimental Immunology* 163.1 (2011): 26-32.
- Samassékou, O. (2011). *Dynamique des changements de la longueur des télomères individuels et de leur architecture nucléaire dans les cellules néoplasiques*. Université de Sherbrooke.

- Schaeue, Dörthe, and William H. McBride. "Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer." *Nature reviews Clinical oncology* 12.9 (2015): 527-540.
- Sennlaub, Florian, and Christophe Combadière. "La cellule microgliale rétinienne." *M/S-Medecine Sciences* 24.4 (2010): 365.
- Stagg, John, Ricky W. Johnstone, and Mark J. Smyth. "From cancer immunosurveillance to cancer immunotherapy." *Immunological reviews* 220.1 (2007): 82-101.
- Steinman, R. M. "The control of immunity and tolerance by dendritic cells." *Pathologie Biologie* 51.2 (2003): 59-60.
- Strominger, Jack L., Michael C. Byrne, and S. Brian Wilson. "Regulation of dendritic cell subsets by NKT cells." *Comptes Rendus Biologies* 326.10-11 (2003): 1045-1048.
- Thariat, Juliette, et al. "Diagnostic, pronostic et traitement des carcinomes nasosinusiens (hors mélanomes, sarcomes et lymphomes)." *Bulletin du Cancer* 107.5 (2020): 601-611.
- Till, Stephen J., et al. "Mechanisms of immunotherapy." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 113.6 (2004): 1025-1034.
- Vilquin, Paul, et al. "Nouvelles stratégies thérapeutiques dans le cancer du sein hormono-dépendant métastatique." *Bulletin du Cancer* 102.4 (2015): 367-380.
- Vivier, Eric. "Manipulation des cellules Natural Killer en immunothérapie des cancers." *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 205.4 (2021): 350-353.
- Wantz, M., et al. "Survie prolongée et régression tumorale spontanée au cours d'un mélanome de stade IV: rôles possibles de la surrénalectomie et de la libération massive d'antigènes tumoraux." *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Vol. 137. No. 6-7. Elsevier Masson, 2010.
- Zhuang, Qunchuan, et al. "Prognostic and immunological roles of Fc fragment of IgG binding protein in colorectal cancer." *Oncology Letters* 22.1 (2021): 1-12.
- Zlotnik, A. (2006). Chemokines and cancer. *International journal of cancer*, 119(9), 2026-2029.

Résumé:

L'immunothérapie des cancers a longtemps été considérée comme une approche thérapeutique séduisante mais peu efficace. Deux nouvelles approches d'immunothérapie, l'une vaccinale chez des patients atteints de cancers de la prostate ou de mélanomes, et l'autre utilisant un anticorps anti-CTLA4 qui cible les lymphocytes T de patients atteints de mélanomes, ont démontré leur efficacité dans des essais cliniques de phase III. La prise en compte de l'immunosuppression associée au cancer et la combinaison de l'immunothérapie avec les traitements conventionnels (chimiothérapie, traitement antiangiogénique) devraient encore améliorer cette approche, aussi bien dans son efficacité que dans ses indications cliniques.

Mots clés : immunotherapies , cancer , vaccins , lymphocyte T

Abstract :

Immunotherapy of cancer has long been considered as an attractive therapeutic approach but with no impact on clinical practice. Two clinical protocols of immunotherapy, one based on a cancer vaccine in patients with prostate cancer or melanoma and the other using an immunomodulator targeting T cells (anti-CTLA4 mAb) in melanoma patients, have demonstrated clinical efficacy in two phase III clinical trials. To improve these encouraging clinical results, biomarkers to better select patients which may benefit from this therapy are actively searched. In addition, immunosuppression associated with cancer has to be overcome to allow a better immunostimulation. In contrast to chemotherapy, clinical variables to monitor the efficacy of immunotherapy has to be revisited and overall survival appears to be a better endpoint than clinical response defined by the RECIST criteria. Combination of immunotherapy with conventional treatments (chemotherapy, anti-angiogenic, etc.) should further improve this approach both in its effectiveness and in its clinical indications .

Keywords: immunotherapies , cancer , vaccines , T lymphocyte