

L'immunothérapie dans le traitement du cancer

Immunotherapy in the treatment of cancer

Youssef Moutaouakkil, Hicham Fettah, Sara Rharrit, Sanaa Lhajoui, Jamal Elmssaouri, Ahmed Bennana, Sanaa Makram

Pole Pharmacie, HMIMV-
Faculté de Médecine et de
Pharmacie, Université
Mohammed V – Rabat.

Correspondance à :

Youssef MOUTAOUAKKIL
youssef-mb9@hotmail.fr

DOI :

<https://doi.org/10.48087/BJMSra.2015.2210>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

L'immunothérapie est un traitement qui consiste à administrer des substances qui vont stimuler les défenses immunitaires de l'organisme afin de lutter contre différentes maladies, en particulier certains cancer hématologiques (autrement dit, du sang), les maladies dégénératives et les maladies de système. Par extension, l'immunothérapie désigne également toute thérapie utilisant des protéines produites par les cellules du système immunitaire, en particulier les immunoglobulines, sans que l'objectif de cette thérapie soit nécessairement la stimulation de l'immunité. Les premiers essais d'immunothérapie remontent aux années 1970 et utilisaient des anticorps polyclonaux. Actuellement différentes molécules sont utilisées, en premier lieu les immunoglobulines monoclonales, les interférons et les interleukines. On distingue deux types d'immunothérapies : l'immunothérapie locale dont les applications sont peu fréquentes et l'immunothérapie générale beaucoup plus fréquente.

Mots clés : immunothérapie ; cancer ; anticorps

ABSTRACT

Immunotherapy is a treatment that involves administering substances that will stimulate the immune system of the body to fight against various diseases, particularly certain blood cancers, degenerative diseases and systemic diseases. By extension, immunotherapy also means any therapy using proteins produced by cells of the immune system, in particular immunoglobulins, not necessarily aiming the stimulation of immunity. The first immunotherapy trials have taken place during the 1970s and used polyclonal antibodies. Currently, different molecules are used, firstly the monoclonal immunoglobulins, interferons and interleukins. There are two types of immunotherapies: local immunotherapy, which applications are infrequent and general immunotherapy, which is more commonly used.

Keywords: immunotherapy; cancer; antibodies

العلاج المناعي للسرطان

المخلص:

العلاج المناعي هو العلاج بواسطة مواد تحفز الجهاز المناعي للجسم لمحاربة الأمراض المختلفة، وسرطان الدم بشكل خاص، والأمراض التنكسية والأمراض الجهازية. استطرادا، العلاج المناعي يعني أيضا أي علاج باستخدام بروتينات تنتجها خلايا الجهاز المناعي، دون أن يكون الهدف من هذا العلاج هو بالضرورة تحفيز المناعة. التجارب السريرية الأولى للعلاج المناعي تعود إلى 1970 والأجسام المضادة المستخدمة متعددة النسيلة. حاليا تستخدم جزيئات مختلفة: أولا وحيدة النسيلة المناعية، الأنترفيرون والأنترلوكين. هناك نوعان من العلاج المناعي: العلاج المحلي ذو التطبيقات النادرة والعلاج العام الأكثر شيوعا.

الكلمات الأساسية: العلاج المناعي. السرطان. الأجسام المضادة

INTRODUCTION

L'organisme humain est une hiérarchie de cellules fonctionnelles dynamiques composées « d'unités cellulaires » morphologiquement individualisées ; ces cellules qui s'agencent en tissus, de tissus en organes et d'organes en systèmes qui présentent de nombreuses relations avec l'environnement. L'organisme est un système ouvert qui est régi par des réactions complexes, mais coordonnées, maintenant un « état stationnaire » normal : l'état homéostatique. Afin de réguler et de coordonner ses métabolismes et métabolites, en les adaptant à ses besoins comme à ceux de l'individu, toute cellule de l'organisme est à même de maintenir, adapter, renouveler, supprimer, de manière programmée, tout ou partie de ses constituants tant structuraux que fonctionnels [1].

La capacité de se diviser, de se spécialiser, mais aussi de mourir est inscrite dans le génome de chacune des cellules qui composent l'organisme humain. Le déclenchement et l'arrêt de la prolifération cellulaire, l'entrée dans un processus de différenciation ou dans un programme de mort cellulaire (apoptose) résultent de l'intégration au niveau cellulaire de multiples signaux, les uns positifs, les autres négatifs

DÉFINITIONS

Le cancer est une prolifération cellulaire anormale qui se déroule au niveau d'un tissu normal de l'organisme. Les cellules tumorales dérivent toutes d'un même clone, la cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques l'on permet de se différencier

Pour citer l'article :

Moutaouakkil Y, Fettah H, Rharrit S, et al.
L'immunothérapie dans le traitement du cancer. *Batna J Med Sci* 2015;2(2):147-152.
<https://doi.org/10.48087/BJMSra.2015.2210>

de façon et anarchiquement qui peuvent aboutir à des métastases. Le cancer concerne aussi les pathologies pour laquelle certaines cellules du corps humain se divisent d'une manière incontrôlée. Les nouvelles cellules résultantes peuvent former une tumeur maligne (un néoplasme) ou se propager à travers le corps et former des métastases (Figure1) [2].

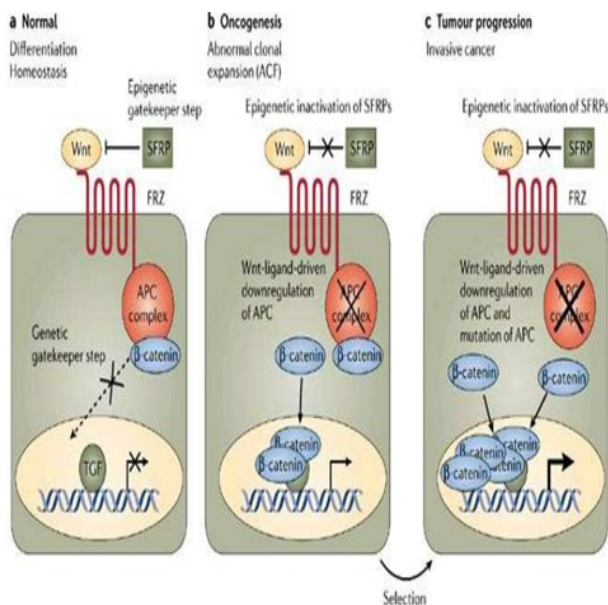


Figure 1 : Mécanisme de l'oncogenèse [3]

Les Cellules tumorales

Comme il était cité précédemment, Les tumeurs malignes sont des proliférations cellulaires anormales, éventuellement capables de se disséminer dans l'organisme sous forme de métastases. Ces cellules présentent certaines caractéristiques biologiques qui les distinguent des cellules normales homologues, qui étaient mises en évidence dans cultures *in vitro* :

- **Potentiel de répliation illimité** : En présence d'un milieu nutritionnel adéquat, les cellules tumorales sont capables de croître indéfiniment (immortalité).
- **Insensibilité aux signaux antiprolifératifs, perte de l'inhibition de contact** : La prolifération des cellules tumorales ne s'arrête pas suite au contact avec les cellules voisines. Les cellules malignes continuent de se multiplier pour former des colonies stratifiées.
- **Agressivité** : Les cellules cancéreuses possèdent un avantage prolifératif, elles détruisent les cellules saines et les remplacent.
- **Perte de la dépendance à l'ancrage** : Les cellules tumorales peuvent croître en l'absence de support solide pour s'attacher, et possèdent donc une mobilité accrue (invasion métastatique).
- **Autonomie de croissance** : Les cellules tumorales peuvent proliférer en l'absence de facteurs de croissance.
- **Altération de l'antigénicité** : Acquisition, perte ou diminution d'expression d'antigènes membranaires (marqueurs tumoraux).
- **Altération de la présentation antigénique** : Par exemple, perte ou diminution d'expression des molécules de CMH-I observée notamment dans le mélanome, le carcinome colorectal et le cancer du sein.
- **Angiogenèse accrue** : La tumeur induit la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des vaisseaux existants dans le tissu sain avoisinant, afin de faciliter sa

croissance et sa dissémination vers d'autres organes distants (métastases).

LES DÉFENSES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE CONTRE LES CELLULES CANCÉREUSES

Au début du XX^{ème} siècle, Paul Ehrlich a suggéré pour la première fois l'existence d'une surveillance immunitaire active contre les cellules cancéreuses. Selon cette théorie très controversée, des cellules transformées naissantes apparaissent continuellement dans notre corps, que le système immunitaire est capable de détecter et d'éliminer (ou de contrôler leur prolifération) avant qu'elles ne se manifestent cliniquement. Ce n'est que cinquante ans plus tard que le postulat de Paul Ehrlich resurgit, grâce à une meilleure compréhension du système immunitaire et à la description d'antigènes associés aux tumeurs [4]. Ces découvertes ont formé la base de l'immunosurveillance. Ces études ont été confirmées expérimentalement par Burnet et Thomas qui ont induit chimiquement chez des souris immunocompétentes ou immunodéficientes des modèles murins de tumeurs spontanées afin de prouver expérimentalement que les tumeurs pouvaient être réprimées par le système immunitaire. Prenant l'exemple des souris déficientes pour les gènes RAG (*Recombination Activating Gene*), totalement déficientes en lymphocytes T et B, présentent une fréquence accrue de tumeurs spontanées et de tumeurs chimio-induites par rapport à des souris normales.

Alors que Gavin Dunn et Robert Schreiber ont proposé de répartir le concept de *l'immunoediting* en trois étapes distinctes, dans lesquelles le système immunitaire interagit avec les cellules tumorales « La théorie des 3 E ».

ÉLIMINATION, ÉQUILIBRE ET ÉCHAPPEMENT [5,6]

L'élimination, ou immunosurveillance, est la phase initiale pendant laquelle l'immunité innée et l'immunité adaptative travaillent ensemble afin de détecter et détruire les cellules transformées naissantes, bien avant que ces dernières soient apparentes cliniquement.

Mais parfois ils s'avèrent que des variantes cellulaires tumorales ne soient pas totalement détruites lors de l'étape d'élimination, et entrent dans une phase d'équilibre dans laquelle le système immunitaire contrôle leur croissance en les maintenant à un stade non-détectable cliniquement. Cette phase est la plus longue des trois, et peut durer jusqu'à plusieurs années. C'est durant cette phase que se produit la sélection immune de variantes possédant une immunogénicité réduite.

La rupture de l'état d'équilibre conduit à la phase d'échappement durant laquelle les tumeurs d'immunogénicité réduite échappent au contrôle du système immunitaire, se mettent à proliférer progressivement, établissent un microenvironnement tumoral immunosuppresseur, et deviennent à terme cliniquement apparentes, conduisant au développement du cancer. Nous détaillerons dans la partie suivante les différents mécanismes d'échappement mis en place par les cellules tumorales afin d'échapper au système immunitaire.

ECHAPPEMENT DES CANCERS AU SYSTEME IMMUNITAIRE

Pour le contrôle des processus tumoraux un système

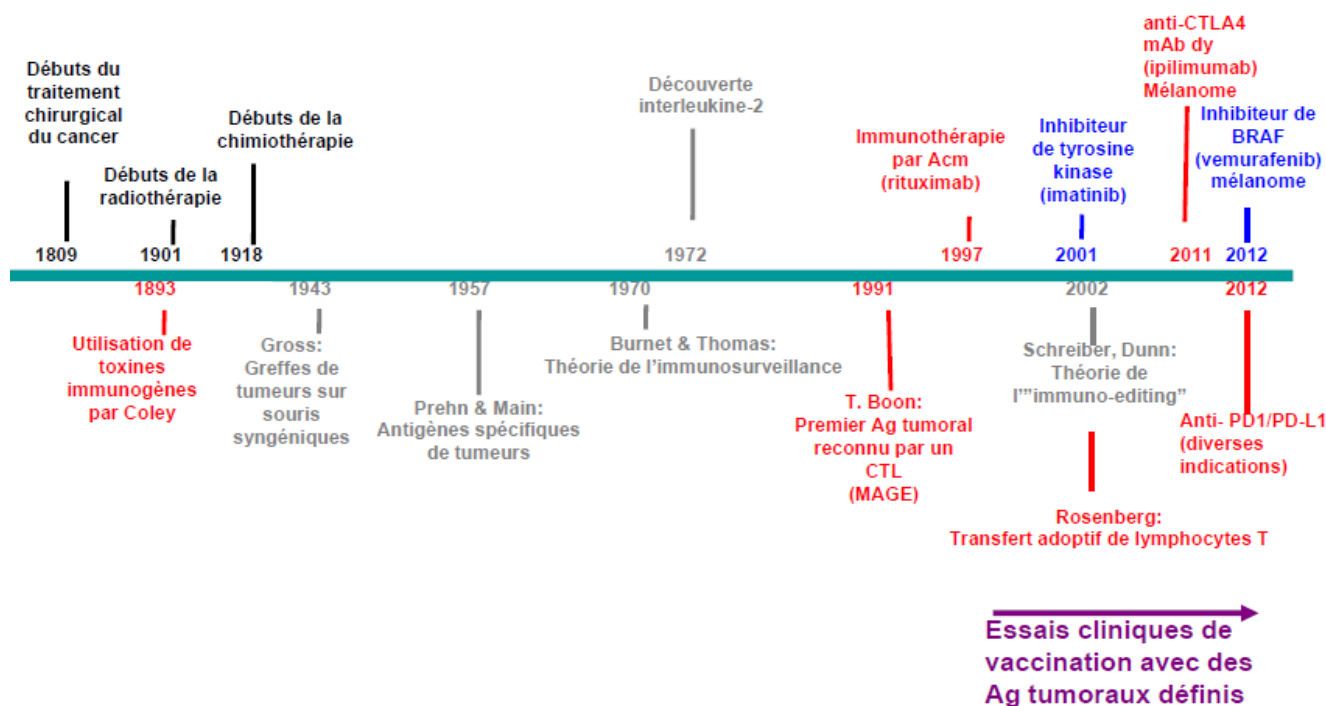


Figure 2 : historique des traitements du cancer.

immunitaire compétant est nécessaire grâce a une immunosuppression associée au cancer qui contribue à sa progression. Mais les tumeurs ont, en plus de cela, développé des stratégies pour échapper avec succès au système immunitaire de l'hôte, ce qui a poussé a identifier divers mécanismes moléculaires et cellulaires responsables de ce phénomène .

Bien qu'il existe l'hypothèse selon laquelle une diminution de la compétence immunitaire serait un facteur de risque de développer un cancer, par exemple une faible activité *Natural Killer* a été rapportée dans les cancers mammaires familiaux ; cependant, ce ne sont que des reports anecdotiques qui n'ont pas encore été acceptés comme preuve d'un déficit immunitaire. Dans les études effectuées sur des modèles animaux, on a tout de même pu mettre en évidence le fait que les immunités innée et acquise sont importantes et nécessaires à la prévention du cancer.

Les Mécanismes d'échappement élaborés par la tumeur

- ✓ *Pouvoir immunogène faible des tumeurs et détournement de la Réponse immunitaire* : les antigènes des tumeurs possèdent un faible pouvoir immunogène, c'est-à-dire qu'ils suscitent peu l'activation des cellules immunocompétentes. La faiblesse du pouvoir immunogène est corrélée aux caractéristiques des antigènes associés aux tumeurs spontanées.
- ✓ *Altérer le fonctionnement du système immunitaire* : les tumeurs vont interférer directement avec le système immunitaire, et ce par deux moyens : elles vont libérer des facteurs qui modulent la fonction immunitaire (modulation de la réponse ou orientation vers l'induction de cellules T suppressives), ou vont induire l'apoptose des cellules immunitaires [7,8].

HISTORIQUE DES TRAITEMENTS DU CANCER

L'historique des différents traitements, indiqués par ordre chronologique, est montrée dans la figure 2.

Les immunothérapies peuvent se décliner selon 2 axes : actives/passives et spécifiques/ non spécifiques (figure 3).

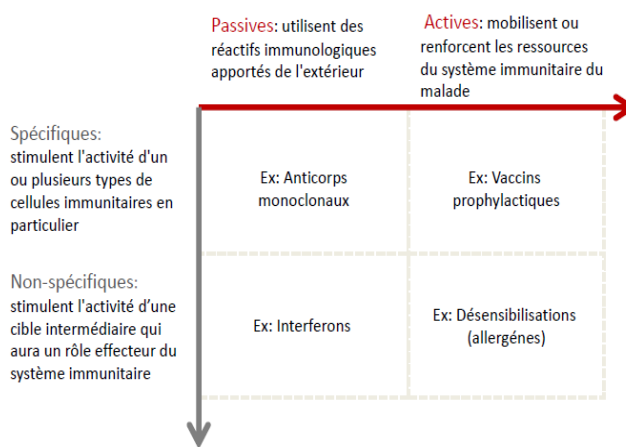


Figure 3 : axes de l'immunothérapie

L'IMMUNOTHÉRAPIE ACTUELLE CONTRE LE CANCER

Actuellement, les thérapies anticancéreuses englobent l'ensemble des traitements, comprenant la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et l'immunothérapie.

Le but de l'immunothérapie anticancéreuse est de se servir du système immunitaire et de le stimuler afin d'aider à l'éradication sélective de la tumeur, sans nuire au patient,

Les principales stratégies utilisées ont pour objectif de fournir des effecteurs antitumoraux (anticorps, lymphocytes T, cellules dendritiques...) aux patients, de les immuniser activement contre leurs tumeurs en stimulant leurs réponses immunitaires anti tumorales.

Nom	Forme de l'anticorps	Antigène cible	Mécanisme d'action*	Indication clinique**	Date d'utilisation clinique***
Rituximab (Rituxan®) (Mabthera®)	IgG1 Chimérique	CD20	ADCC, CDC, induction directe de l'apoptose.	LNH	26 Nov. 1997
Trastuzumab (Herceptin®)	IgG1 humanisé	HER2	Inhibition de la prolifération et de la migration cellulaire médiées par HER2.	Cancer du sein métastatique	25 Nov. 1998
Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®)	IgG4 humanisé lié à la calicheamicin	CD33	Délivrance de la calicheamicin, inducteur de cassure des brins d'ADN et apoptose.	LAM	17 mai 2000
Alemtuzumab (Cimprid®)	IgG1 humanisé	CD52	ADCC, CDC.	LLC	1er Juil.2001
Tositumomab (Bexxar®)	IgG2 murin Conjugé à ¹³¹ I	CD20	Délivrance de radiation cytotoxique, ADCC, CDC, apoptose.	LNH résistant rituximab	02 sept.2002
Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin™)	IgG1 murin Conjugé à ⁹⁰ Y et ¹¹¹ In	CD20	Délivrance de radiation cytotoxique, ADCC, CDC, apoptose.	LNH résistant	27 juin 2002
Cetuximab (Erbix®)	IgG1 chimérique	HER1 (EGFR)	Prévient l'interaction de l'EGF avec son récepteur	Cancer du colon métastatique	12 Fev.2004
Bevacizumab (Avastin™)	IgG1 humanisé	VEGF	Prévient l'interaction du VEGF avec son récepteur	Cancer du colon métastatique	26 Fev.2004
Panitumumab (Vectibix®)	IgG2 humain	HER1 (EGFR)	Prévient l'interaction de l'EGF avec son récepteur	Cancer du colon métastatique	27 Sept.2006
Catumaxomab (Removab®)	IgG2a de souris et IgG2b de rat	EpCAM et CD3	ADCC	Ascite malin	20 Avr.2009
Ofatumumab (Arzerra™)	IgG1 humain	CD20	ADCC, CDC, induction directe de l'apoptose.	LLC réfractaire à fludarabine et alemtuzumab	26 Oct.2009
Ipilimumab Yervoy	IgG1 humain	CTLA-4	Bloque l'interaction B7/CTLA-4	Mélanome	25 mars 2011
Brentuximab vedotin	IgG1 chimérique	CD30	ADCC/CDC	Lymphole anaplasique à grandes cellules et Hodgkin	19 Aout 2011
Pertuzumab (Omnitarg®) Perjeta™)	IgG1 humanisé	HER2 (domaine de dimérisation)	Inhibition de l'hétérodimérisation Inhibition de la prolifération et de la migration cellulaire médiées par HER2.	Cancer du sein métastatique	8 juin 2012
Denosumab (XGEVA®)	IgG2 humain	RANKL	Inhibition de RANKL, médiateur de la destruction osseuse	Métastases osseuses de tumeurs solides	15 juillet 2012

Tableau 1 : Anticorps Monoclonaux Utilisés en Clinique pour le Traitement de Cancers. *: ADCC : cytotoxicité cellulaire dépendante de l'anticorps, CDC : cytotoxicité dépendante de complément. **: LNH : lymphome non-hodgkinien, LAM : leucémie aigue myéloïde, LLC : leucémie lymphoïde chronique. *** : Date d'approbation aux USA par la FDA ou par la commission européenne (EMA).

Il existe deux types d'immunothérapie :

- ✓ *l'immunothérapie passive*, qui utilise des agents immunologiques qui, après transfert, vont directement cibler les cellules tumorales sans passer par l'activation du système immunitaire.
- ✓ *l'immunothérapie active*, qui va, au contraire, non pas interférer avec les cellules tumorales directement, mais inciter le système immunitaire à le faire, et donc stimuler une réponse immunitaire endogène.

L'immunothérapie passive

L'immunothérapie passive consiste à injecter, dans l'organisme du patient atteint du cancer, des protéines produites par les cellules du système immunitaire sans que l'objectif de la thérapie soit nécessairement la stimulation de l'immunité.

L'immunothérapie passive par anticorps consiste à injecter au patient des immunoglobulines dirigées contre les cellules

cancéreuses. On utilise le plus souvent des anticorps monoclonaux (AcM) dirigés contre différents antigènes tumoraux, et parfois couplés à des toxines puissantes, qui avaient démontré leur efficacité dans le traitement de nombreuses formes de cancers. Les AcM ainsi vont de se lier aux molécules cibles exprimées par les cellules cancéreuses (généralement en surface) et ils agissent, soit en activant les mécanismes effecteurs de l'hôte (phagocytes, système du complément), Soit en délivrant les toxines directement aux cellules cancéreuses. Il s'agit donc d'une immunothérapie passive, car les anticorps ont une action immédiate mais transitoire, ils n'ont pas d'effet mémoire. On peut citer par exemple le Trastuzumab, un AcM dirigé contre le produit de l'oncogène.

L'administration de cellules immunitaires : L'administration passive de cellules effectrices actives est aussi appelée « transfert adoptif », les cellules pouvant avoir ou non une spécificité antigénique. Deux populations de cellules à activité non spécifique peuvent être utilisées : les Lymphocytes Activated Killer (LAK, qui sont des cellules NK

activées), et les *Cytokines Induced Killer* (CIK : sous population de cellules T avec des propriétés NK). Leur activité n'est pas restreinte par le CMH et elles attaquent les cellules cibles de façon non spécifique.

L'immunothérapie active (tableau 2) :

Immunothérapie non spécifique

Avec des bactéries ou des composants bactériens. Les prémices de l'immunothérapie consistait en une stimulation du système immunitaire par des bactéries vivantes ; dès le début des années 80, le Dr Coley remarqua que certains patients cancéreux présentaient une régression de leur tumeur lorsqu'ils contractaient une infection bactérienne aiguë, alors il commença par injecter des bactéries vivantes chez un patient avec un cancer avancé, puis ensuite il mit au point un mélange de bactéries plus sûr et plus efficace pour le traitement des patients cancéreux. C'est ainsi que les mécanismes de rejets tumoraux induits par des agents immunostimulants non spécifiques. Sont les plus élucidés et les utilisés en clinique actuellement [9].

Par injection de cytokines recombinantes. Comme vu précédemment, les cytokines peuvent, suivant leur nature et le type tumoral, favoriser ou inhiber la croissance tumorale. Les interférons présentent une activité antinéoplasique in vitro et in vivo et on a constaté que les souris *knock out* pour le récepteur aux interférons présentaient un développement tumoral plus important. Les effets anti-tumoraux des interférons semblent impliquer des mécanismes directs et indirects incluant une augmentation de l'expression des molécules du CMH, l'augmentation de la cytotoxicité cellulaire, et une activité anti-angiogénique [10].

Immunothérapie spécifique

La vaccination anti-tumorale

L'absence de réponse efficace contre les cellules cancéreuses chez le patient représente une grande défaillance au concept d'immunosurveillance. La présentation des antigènes tumoraux aux lymphocytes T semble être l'une des étapes déficientes expliquant cet échappement immunologique des tumeurs d'où l'intérêt d'apporter une présentation antigénique correcte par des méthodes de vaccination, afin d'obtenir une meilleure efficacité.

Principe : la vaccination anti-cancéreuse consiste à administrer des antigènes tumoraux à un patient cancéreux, dans le but d'induire une réponse cellulaire spécifique. Le principal objectif de la vaccination anticancéreuse est d'obtenir une réponse cellulaire T, spécifique de la tumeur. Un vaccin anti-cancéreur peut être administré au patient sous forme de cellules entières ou de lysats de cellules tumorales (seules ou chargées par des CPA), de peptides dérivés d'antigènes tumoraux (seuls ou chargés par des CPA) par l'intermédiaire d'un vecteur viral ou plasmidique. Il est souvent administré en association avec un adjuvant immunomodulateur tel que le BCG, l'hémocyanine de patelle, ou des cytokines.

Nature de l'agent vaccinal : Immunisation à partir de cellules tumorales ou d'extraits tumoraux (peptides ou protéines entières) : Aux débuts des essais de vaccination on utilisait cette technique. Les cellules ou extraits tumoraux peuvent être utilisés seuls ou en association avec un adjuvant non spécifique (BCG ou adjuvant de Freund) qui a pour rôle de favoriser le développement d'une inflammation locale au site d'administration.

Avantage : On n'a pas besoin d'un préalable identifié des antigènes spécifiques tumoraux. Cela permet en outre la présentation d'antigènes naturels multiples, augmentant la probabilité d'activer une réponse dirigée contre des antigènes importants, et réduisant les possibilités d'échappement tumoral

Limite : Les vaccins autologues ont l'avantage d'être, par définition, compatibles avec le CMH du patient receveur. Cependant, cette méthode nécessite que le patient ait une tumeur accessible chirurgicalement, et assez grande pour fournir un nombre suffisant de cellules pour préparer le vaccin (soit 50 à 100 x 10⁶ cellules, en général une masse de 2,5 cm de diamètre suffit). En général ce critère est fortement susceptible d'être rempli après la résection chirurgicale de la masse

Des vaccins allogéniques peuvent être préparés à partir de lignées cellulaires sélectionnées pour fournir un grand nombre d'antigènes tumoraux et un large spectre d'expression de molécules du CMH. Ainsi les vaccins allogéniques sont plus immunogènes, et les réponses immunitaires dirigées contre les molécules du CMH étrangères peuvent induire une puissante réponse auxiliaire.

Vaccinations à partir de peptides de synthèse : De nombreux antigènes tumoraux ont été clonés, et donc, des peptides dont la séquence correspond à des épitopes reconnus par les cellules T, peuvent aujourd'hui être synthétisés. **Avantage :** On n'est pas obligé d'avoir des tissus tumoraux frais, rendant la vaccination anti-tumorale possible dans les situations où le tissu tumoral est réduit ou en cas de récurrence. De plus, les vaccins spécifiques d'antigène pourraient avoir une efficacité supérieure, et ils sont moins susceptibles d'induire une réaction auto-immune (par rapport aux vaccins avec cellules entières), et fournissent un marqueur pour surveiller la réponse.

Vaccination avec des antigènes glucidiques : Les antigènes glucidiques, surexprimés ou exprimés de façon aberrante au niveau des cellules tumorales, semblent constituer de futures cibles pour l'immunothérapie. En effet certaines ganglionites ont déjà été utilisés comme immunogènes dans certains cancers.

Vaccin à base d'ADN : une technique potentiellement plus sûre que l'utilisation de virus recombinants est d'utiliser de l'ADNc nu comme agent immunogène. Cette technique est en cours de développement, mais les premières études réalisées sur les animaux de laboratoire semblent avoir fourni des résultats intéressants.

Les antigènes tumoraux

Pour développer les techniques d'immunothérapie spécifiques vues précédemment, il est souvent nécessaire d'avoir défini au préalable les antigènes spécifiques de la tumeur.

En effet, les tumeurs vont présenter à leur surface des antigènes qui leur sont spécifiques et que le système immunitaire va pouvoir reconnaître pour éliminer les cellules tumorales de l'organisme. Ils apparaissent à la surface des cellules cancéreuses par deux mécanismes principaux : une mutation affectant en particulier des oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeur, ou une néoexpression de gènes silencieux dans les cellules normales

Les antigènes de rejet tumoral ont été étudiés principalement dans les mélanomes, mais ils sont plus ou moins exprimés dans la plupart des cancers humains sous la forme de peptides de 8 à 10 acides aminés présentés par une molécule de classe I du CMH.

Tableau 2 : Immunothérapie active contre les cancers actuellement en clinique

Nom	Type de vaccin	Indications cliniques	Date de mise sur le marché
TICE BCG	BCG	Cancer de la vessie	1989
TheralyS Immunolys	BCG	Cancer de la vessie	1990
Mévacine	Antigènes tumoraux allogéniques	Mélanome	1999
MVax®	Cellules tumorales autologues	Mélanome	2000
Oncovax	Cellules tumorales autologues	Cancer du colon	2000
Spituteucel T	Cellules dendritiques autologues modifiées par PAP et GM-CSF	Cancer de la prostate	2010

L'immunothérapie spécifique nécessite la mise en évidence de ces antigènes tumoraux et plus précisément des peptides issus de ces antigènes et qui vont être reconnus par les lymphocytes T CD8+.

Limite : Malgré l'identification de nombreux les antigènes tumoraux, le développement de stratégies immuno thérapeutiques efficaces a été très limité par le manque de moyens pour induire une réponse efficace contre ces antigènes à faible pouvoir immunogène et généralement dérivés du soi. Les échecs des vaccins anticancéreux sont liés à la complexité de la relation entre l'hôte et la tumeur. En effet, lorsque le système immunitaire rencontre un nouvel antigène en périphérie, le résultat n'est pas nécessairement une activation : quand l'antigène est exprimé de façon endogène, et en l'absence de signaux qui accompagnent une destruction tissulaire et une inflammation, le résultat classique est une tolérance immunologique. Ainsi, le but primaire de l'immunothérapie spécifique devrait être de renverser cette absence de réponse au cancer et briser le phénomène de tolérance. Deux stratégies majeures ont été étudiées : l'utilisation de cytokines avec les vaccins, et l'utilisation d'adjuvants cellulaires, notamment les cellules dendritiques (qui représentent la seule population de cellules immunitaires capables d'atteindre cet objectif)

CONCLUSION

L'induction d'une immunité anti-tumorale par des approches vaccinales est un des domaines les plus excitants de la recherche de nouveaux traitements contre les cancers. En

dépôt de nombreux travaux expérimentaux des plus prometteurs, ces approches se sont hélas heurtées *in vivo* à une efficacité limitée lors d'essais cliniques.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

Messages clés :

- Le but de l'immunothérapie anticancéreuse est de se servir du système immunitaire et de le stimuler afin d'aider à l'éradication sélective de la tumeur, sans nuire au patient, ou le moins possible.
- Les principales stratégies utilisées ont pour objectif de fournir des effecteurs antitumoraux (anticorps, lymphocytes T, cellules dendritiques...) aux patients, de les immuniser activement contre leurs tumeurs en stimulant leurs réponses immunitaires antitumorales.

RÉFÉRENCES

1. Hans KH, John C. Blinded by the Light: The Growing Complexity of cancer Cell. 2012; 137(3): 43-31.
2. Lowenser SW, Cissero E, Ewan G. Intrinsic tumour mechanism. 2009 Nov 18; 4(715): 307-15.
3. Ziller TJ, Lowe CW. Tumorigenicity functions. Cold Spring Harbor new perspectives in biology. 2011 Dec; 1(5):a1883.
4. Old LJ, Boyse EA. Immunology of experimental tumors. Annu Rev Med. 1964, 15:167-86.
5. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nat Immunol, 2002, 3(11), 991-8.
6. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. Immunity, 2004, 21(2), 137-48.
7. Whiteside T.L. Immune suppression in cancer: Effects on immune cells, mechanisms and future therapeutic intervention, Semin. Cancer. Biol., 2006;16, 3-15.
8. Broghammer E.L., Ratliff T.L. Immunotherapy of urologic tumors: principles and progress, Urol. Oncol., 2002;7, 45-56.
9. Srivastava PK, Callahan MK, Mauri MM. Treating human cancers with heat shock proteinpeptide complexes: the road ahead. Expert Opin Biol Ther, 2009, 9(2), 179-86.
10. Viaud S, Thery C, Ploix S, et al. Dendritic cell-derived exosomes for cancer immunotherapy: what's next? Cancer Res, 2010, 70:1281-5.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- Open access : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.com

