

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 23 Septembre 2021
Par M. JUIF Mathieu**

**L'Immuno-Oncologie : Applications dans les cancers
bronchiques**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Thierry DINE

Directeur de thèse : Monsieur Emmanuel HERMANN

Assesseur : Monsieur Christophe CARNOY

Membre extérieur : Monsieur le Docteur Youssef MAACH

Membres du jury

Président : Monsieur le Professeur Thierry DINE

Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie
(Université de Lille)
Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier de Loos

Directeur de thèse : Monsieur Emmanuel HERMANN

Maître de Conférences en Immunologie à la Faculté de
Pharmacie (Université de Lille)

Assesseurs : Monsieur Christophe CARNOY

Maître de Conférences en Immunologie à la Faculté de
Pharmacie (Université de Lille)

Membre extérieur : Monsieur le Docteur Youssef MAACH

Docteur en Pharmacie
Chef de projet Médical chez Trois Prime (Canada)



Faculté de Pharmacie
de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie

Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie

M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale

M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse :

Monsieur Emmanuel HERMANN,

Maître de Conférences en Immunologie à la Faculté de Pharmacie (Université de Lille)

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse.

Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, pour votre disponibilité, vos conseils avisés, vos encouragements et votre esprit critique qui ont permis son aboutissement. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect et ma gratitude.

A mon président de jury :

Monsieur le Professeur Thierry DINE

Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (Université de Lille)
Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier de Loos.

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect. Je vous adresse mes remerciements les plus sincères. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Aux membres du jury, assesseurs et membre extérieur :

Monsieur Christophe CARNOY,

Maître de Conférences en Immunologie à la Faculté de Pharmacie (Université de Lille)

Vous avez accepté avec un grand intérêt de juger ce travail.

Merci pour les compétences particulières que vous avez mis à disposition en constituant ce jury. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect et de ma gratitude.

Monsieur le Docteur Youssef MAACH,

Docteur en Pharmacie

Chef de projet Médical chez Trois Prime (Canada)

Vous avez accepté avec un grand intérêt de juger ce travail.

Merci pour votre disponibilité, votre vision éclairée sur le sujet, et les compétences particulières que vous avez mis à disposition en constituant ce jury. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect et de ma gratitude.

Je remercie également,

Monsieur Julien DAGHER, et l'ensemble de son équipe chez Novartis Oncology Belgique, qui m'ont aidé à finaliser mon choix de spécialisation en Oncologie.

Madame Francine DUGARDIN, et l'ensemble de son équipe chez MSD France,
Un grand merci pour m'avoir accueilli parmi vous, pour avoir participé à ma formation et transmis votre expérience.

Merci pour m'avoir accordé votre confiance, partagé vos compétences et préparé pour ma future vie professionnelle.

Monsieur Thierry CLABAUT, et son service chez Bristol-Myers Squibb, pour m'avoir accueilli au sein de votre équipe. J'entends mobiliser toutes mes connaissances et compétences au service des patients en Hématologie et vous remercie tout particulièrement de la confiance que vous m'avez accordée.

Mes parents,

Merci pour votre exigence qui m'a donné envie de faire toujours plus, votre soutien, votre présence durant toutes ces années qui ont été intenses, difficiles, comme les périodes de révisions.

Pour avoir toujours cru en moi.

Pour m'avoir encouragé sans cesse sur cette voie qui aboutit aujourd'hui.

Maman, Papa, un immense merci.

Mes frères, Antoine et Charles,

Merci d'avoir toujours été là, et de m'avoir soutenu, tant pour travailler que pour décompresser.

Eugénie,

Pour ta présence et ton soutien indéfectible, je tiens à te remercier tout particulièrement.

Mes beaux-parents, JB,

Merci pour les bouffées d'oxygène, notamment en moto, qui me permettaient de me détendre le week-end.

Céleste et Guillaume,

Merci pour ces soirées d'échappées grâce aux jeux de société que nous avons partagée pendant des soirées... et que l'on apprécie toujours autant.

Mes amis,

Croisés à la fac, à l'ESSEC ou dans des endroits plus sympathiques, nos échanges ont toujours été intéressants et nous ont soutenus au moment de certains caps, un peu difficiles à passer.

Igloo, Boubou et Raoul,

Pour leur soutien quotidien.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION :	29
2. D'AVANCEES EMPIRIQUES A L'APOGEE DE L'IMMUNOTHERAPIE :	31
A. IMMUNOLOGIE :	31
i. Définition(1) :	31
ii. Histoire(2) :	32
B. L'ONCOLOGIE :	36
i. Définition :	36
ii. Histoire :	37
3. LES FONDAMENTAUX DE L'IMMUNO-ONCOLOGIE :	41
A. L'HISTOIRE NATURELLE DU CANCER :	41
B. MICROENVIRONNEMENT TUMORAL :	44
i. Les macrophages associés aux tumeurs (TAM) :	45
ii. Les cellules Natural Killer (NK) :	46
iii. Les cellules dendritiques (CD) :	47
iv. Les lymphocytes T CD4 ⁺ et T CD8 ⁺ :	48
v. Les lymphocytes B :	49
C. LE ROLE PRONOSTIQUE DES LYMPHOCYTES T ET DES CELLULES NK :	50
i. Le rôle pronostique des lymphocytes T :	50
1. Le système immunitaire dans le microenvironnement.....	50
2. Environnement actuel du lymphocyte T :.....	52
3. Rôle de l'infiltration lymphocytaire T dans l'évolution	53
ii. Le rôle pronostique des cellules Natural Killer (NK) :	60
1. Les fonctions antitumorales des cellules Natural Killer :.....	61
2. Les effets biologiques des cellules Natural Killer dans les.....	63
3. La valeur pronostique des cellules Natural Killer :.....	67
D. DE L'IMMUNO-SURVEILLANCE ANTI-TUMORALE AUX STRATEGIES.....	69
i. L'immunosurveillance chez l'Homme :.....	69
2. Infiltration des cancers par des cellules immunitaires :.....	70
3. Immunosurveillance : immunité adaptative ou innée ?	71
4. Les limites de l'immunosurveillance :	72
ii. Les stratégies d'immunothérapies antitumorales :.....	76
1. Les cellules dendritiques en immunothérapie	77
2. Les peptides et protéines en immunothérapie	79
3. Les anticorps en immunothérapie antitumorale :.....	80
4. Les outils génétiques en immunothérapie antitumorale :.....	82
4. APPLICATION DANS LES CANCERS BRONCHIQUES :	83
A. INTRODUCTION :	83
B. UNE TUMEUR IMMUNOGENE :	90
i. Effecteurs immunologiques et relations hôte-tumeur :	90
ii. Les antigènes tumoraux :.....	92
C. LES MECANISMES D'ECHAPPEMENT :.....	94
i. La modification des cellules tumorales :	95
ii. L'induction d'un microenvironnement suppresseur :.....	96
D. TRAITEMENTS D'IMMUNOTHERAPIE :.....	97
i. Immunomodulateurs :.....	99
1. Anti-CTLA-4 :	100
2. Blocage de l'axe PD-1-PD-L1 :	102
ii. Vaccins anti-cancers :.....	108
E. CONCLUSION :	110
5. CONCLUSION :	113
6. BIBLIOGRAPHIE :	115

Liste de figures

Figure 1 : Papyrus Ebers	37
Figure 2 : Processus de développement des cellules tumorales	42
Figure 3 : Théorie des 3 "E" - élimination, équilibre, échappement	51
Figure 4 : Règle des 3 "E" de l'immunosurveillance (63).....	75
Figure 5 : Mécanismes de cytotoxicité des anticorps monoclonaux	80
Figure 6 : Caractéristiques tumorales établies et émergentes nécessaires à la croissance et à la progression	98
Figure 7 : Blocage de la voie du CTLA-4.....	100
Figure 8 : Blocage de la voie PD-1-PD-L-1.....	103
Figure 9 : Schéma de l'étude KEYNOTE-189.....	104
Figure 10 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population en intention de traiter, analyse intermédiaire du 8 novembre 2017)	105
Figure 11 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant (population en intention de traiter, analyse intermédiaire du 8 novembre 2017).....	106

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification TNM.....	85
Tableau 2 : Stades du cancer bronchique en fonction de la classification TNM	86
Tableau 3 : Stratégies thérapeutiques dans le cancer bronchique non à petites cellules de grade IV	87
Tableau 4 : Score ECOG.....	89

Lexique

ADCC : *Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* (Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps)

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ALK : *Anaplastic lymphoma kinase* (kinase du lymphome anaplasique)

BCMA : *B-cell maturation antigen* (Antigène de maturation des cellules B)

CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules

CBPC : Cancer bronchique à petites cellules

CD : Cellule dendritique ou Cluster de différenciation

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

CRP : Protéine C réactive

DFS : *Disease-free survival* (Survie sans maladie)

EBV : Epstein-Barr virus

EGFR : *Epidermal growth factor receptor* (Récepteur du facteur de croissance épidermique)

HLA : *Human leukocyte antigen* (Antigène leucocytaire humain)

HPV : *Human papillomavirus*

IFN : Interféron

IL : Interleukine

KIR : *Killer-cell immunoglobulin-like receptor* (Récepteur de type

immunoglobuline à cellules tueuses)

MCI : Molécule de costimulation inhibitrice

MDSC : *Myeloid-derived suppressor cell* (Cellule suppresseur d'origine myéloïde)

NK : *Natural Killer* (Tueur naturel)

NKG2D : *Natural Killer group 2D* (Groupe Natural Killer 2D)

OS : *Overall survival* (Survie globale)

PD1 : *Programmed death 1*

PDL1 : *Programmed-death ligand 1* (Ligand de mort programmée 1)

PDGF : *Platelet derived growth factor* (Facteur de croissance dérivé des plaquettes)

ROS : *Reactive oxygen species* (Espèces réactives de l'oxygène)

TAM : *Tumor associated macrophage* (Macrophage associé à la tumeur)

Tfh : Lymphocyte T folliculaire helper

TGF : *Transforming growth factor* (Facteur de croissance transformateur)

TIL : *Tumor infiltrating lymphocyte* (Lymphocyte infiltrant la tumeur)

TLR : *Toll-like receptor* (Toll-like récepteur)

TNF : *Tumor necrosis factor* (Facteur de nécrose tumoral)

TNM : Tumeur – Node – Metastase

Treg : Lymphocyte T régulateur

1. Introduction :

A ce jour, force est de constater que la Science ne cesse d'évoluer. Aussi, il m'apparaissait intéressant d'étudier les liens qui existent entre l'Immunologie et l'Oncologie.

Au travers de cette thèse, je commence par retracer l'Histoire individuelle de ces deux sciences. Alors que le cancer existe depuis la nuit des temps, les connaissances et les études, qui lui sont relatives, commencent à se diffuser plus largement au sein de la communauté scientifique au XXème siècle.

Dans un second temps, une analyse plus fine de l'Immunologie aide à la compréhension des mécanismes cellulaires pouvant jouer ou non un rôle pronostique. Celui-ci est déterminant dans la prise en charge des patients atteints du cancer, elle permet la mise en place d'une stratégie thérapeutique la plus efficiente possible pour chaque patient rencontré.

Chaque type de cancer suscite un éventail de questions orientant vers de nouvelles thérapies de plus en plus fines et en adéquation avec le profil tumoral du patient.

Et finalement, pour illustrer ces propos, on va détailler le rôle immunogène de certaines tumeurs bronchiques, expliquant ainsi la nécessité d'une bonne connaissance tant de la pathologie que du traitement, à savoir ici l'immunothérapie.

2. D'avancées empiriques à l'apogée de l'Immunothérapie :

a. Immunologie :

i. Définition(1) :

L'immunologie est définie comme étant la science de l'immunité. Son origine vient du mot latin *immunitas* signifiant « dispense, remise » et dérivé de *immunis*, qui signifie « dispensé de toute charge ».

Cela fait donc référence à la notion d'exception au cas général. En français, le mot « immunité » est un terme de droit constitutionnel, l'immunité parlementaire, et international, l'immunité diplomatique. On retrouve dans ces sens cette notion d'exception. Au cours du XIXe siècle, le mot « immunité » est utilisé en biologie pour désigner la capacité d'un organisme à être réfractaire à certains pathogènes. L'immunité biologique renvoie à cette notion selon laquelle un organisme possède la capacité de réagir à un pathogène afin d'échapper à la pathologie.

L'immunologie se présente donc comme la science étudiant les moyens par lesquels un organisme échappe aux effets pathogènes de certaines substances.

L'immunologie a donc été définie comme la discipline étudiant les systèmes de défense des organismes vivants contre les organismes pathogènes, qui peuvent être de différentes natures :

- Micro-organismes : virus, bactéries, parasites,
- Macro-organismes : champignons.

ii. Histoire(2) :

1. Avant le XIXème siècle :

Les premières observations immunologiques datent de 430 av. J.-C lorsque Thucydide relate un épisode de peste. Il remarqua que les personnes ayant déjà eu la fièvre typhoïde étaient les seules capables de s'occuper des malades.

Au XVème siècle, en Chine afin de se prémunir contre la variole, certains ont pratiqué la transmission volontaire. Cette technique, ancêtre de la vaccination, s'est répandue dans un premier temps en Chine, en Inde et en Turquie, puis en Angleterre en 1722 et au reste de l'Europe.

Durant cette même époque, Edward Jenner a constaté que les fermières, qui sont régulièrement en contact avec la variole de la vache, ne sont pas contaminées lors des épidémies de variole ou ne présentent que de légers symptômes. Après étude du phénomène, le 14 mai 1796, il préleva du pus dans une pustule d'une femme contaminée par la vaccine (variole de la vache) et l'injecta à un garçon de huit ans. Edward Jenner lui injecta alors la variole, le garçon combattit l'infection sans graves symptômes. De ce procédé est né le mot « vaccin », et Jenner est aujourd'hui considéré comme le fondateur de l'immunologie.

2. Au XIXème siècle :

En 1855, Louis Pasteur conçut le vaccin contre la rage, qui marqua le développement de l'immunologie. Le 6 juillet 1885, il vaccina Joseph Meister, un jeune garçon mordu deux jours auparavant par un chien enragé. Il devint alors le premier être humain à survivre de la rage.

Quelques années avant, Robert Koch avait découvert le bacille responsable de la tuberculose, et peu de temps après le test à la tuberculine permettant de diagnostiquer la tuberculose. Ce test se base sur une réponse immunitaire. Calmette et Guérin se servirent des travaux de Koch pour développer un vaccin contre la tuberculose.

3. Au XXème siècle :

Au début du XXème siècle, deux aspects de l'Immunologie se sont développés : l'immunologie humorale et l'immunologie cellulaire.

Paul Ehrlich et Emil Adolf von Behring sont les principales figures de l'immunologie humorale, qui part du principe que la base de la défense contre les infections se trouve dans le sérum, comme les antitoxines.

Parallèlement, se développa la théorie de l'immunité cellulaire qui se base sur les travaux Elie Metchnikov. Il a prouvé dans ses travaux l'implication de l'action des cellules dans la lutte contre les pathogènes en étudiant l'action des globules blancs sur les bactéries. En 1908, il reçut, avec Paul Ehrlich, le Prix Nobel de Médecine pour ses travaux sur la phagocytose.

4. Aujourd'hui :

Les années 60 ont marqué le début de l'immunologie moderne avec notamment la découverte par Jacques Oudin, chercheur en immunologie, de l'allotypie (désigne les variations phénotypiques présentes au sein d'une même espèce) des protéines, ou encore l'idiotypie (désigne une caractéristique retrouvée chez quelques individus d'une espèce) des anticorps.

Entre 1959 et 1961, grâce aux travaux de Rodney Porter et Gerald Edelman, la structure des anticorps fut découverte. Cette avancée leur valut le prix Nobel de Médecine en 1972.

Durant cette période, la communauté scientifique a également découvert les principales fonctions des cellulaires immunitaires, notamment celles des lymphocytes B et T. Grâce à ces découvertes provenant principalement des travaux de Jacques Miller, la théorie selon laquelle l'immunité est constituée d'une partie cellulaire et d'une partie humorale s'impose. Dans les années qui suivirent, les différents isotypes d'anticorps ont été identifiés ainsi que leurs fonctions.

En 1975, Köhler, Kaj Jerne et Milstein ont trouvé une méthode permettant de produire des anticorps monoclonaux. Cette découverte participera par la suite à la mise sur le marché de thérapies innovantes dans la lutte contre le cancer. Pour cette découverte, ils reçurent en 1984 le prix Nobel de Médecine.

En 1980, le prix Nobel de Médecine fut décerné à trois chercheurs pour leur découverte du complexe majeur d'histocompatibilité, appelé système HLA, chez l'Homme.

b. L'Oncologie :

i. Définition :

Si l'on s'en tient à la définition de l'Institut National du Cancer, le cancer est une « maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Ces cellules dérégées finissent par former une masse que l'on appelle tumeur maligne. Les cellules cancéreuses ont tendance à envahir les tissus voisins et à se détacher de la tumeur. Elles migrent alors par les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques pour aller former une autre tumeur (métastase). (3)».

ii. Histoire :

Les premières preuves de l'existence du cancer remontent à l'Égypte Antique. En effet, l'étude de certaines momies humaines a permis de trouver des tumeurs osseuses fossilisées. À cette époque, des cas de cancers étaient déjà décrits dans des textes comme le papyrus Ebers, rédigé au XVIème siècle av. J.-C(4).



Figure 1 : Papyrus Ebers(5)

C'est bien plus tard dans la Grèce Antique qu'Hippocrate (460 av. J.-C ; 370 av. J.-C) donna la première définition du cancer en différenciant les tumeurs bénignes (*carcinus*), les cancers curables (*squirrhos*) et les cancers entraînant la mort (*carcinoma*)(6).

Quelques siècles après, Galien utilise le mot « *oncos* » pour parler des tumeurs qu'il estime être dues à un excès de bile noire et préconise d'effectuer des purges pour les dissoudre. Cette théorie est appelée théorie des humeurs. Elle est la base de la médecine antique et repose sur le principe que le corps est constitué de quatre éléments : l'eau, le feu, la terre et l'air et de quatre qualités : chaud, froid, sec et humide. Ces éléments antagonistes les uns des autres doivent coexister dans un état d'équilibre pour que l'organisme se porte bien. Cette théorie perdura jusqu'à la

Renaissance où l'on vit apparaître les premiers chirurgiens comme Ambroise Paré qui pratique l'exérèse lorsque la tumeur est petite(7).

En 1797, Xavier Bichat, médecin français, proposa la « théorie tissulaire » du cancer. Il affirme que les tumeurs se présentent comme étant un tissu. En 1858, Rudolf Virchow publie sa théorie dans laquelle des altérations des cellules sont à l'origine des maladies. Sa théorie, que les cellules cancéreuses ont des caractéristiques propres, est rapidement acceptée par la communauté scientifique de l'époque. Pour lui, même les cellules cancéreuses naissent d'une autre cellule, ce qui marque le début de la chirurgie comme traitement curatif du cancer. La seconde moitié du XIXème siècle est marqué par les premiers succès thérapeutiques, notamment en chirurgie :

- 1881 : ablation d'un cancer de l'estomac par T. Billroth,
- 1890 : mise au point de la mastectomie élargie pour prévenir les métastases par W. Halsted,
- 1898 : 1^{ère} hystérectomie réalisée dans le cadre d'un cancer du col utérin par E. Wertheim.

En parallèle, certains médecins comme Victor Despeignes développent la radiothérapie. Despeignes traite un premier cancer de l'estomac par rayons X en 1896.

C'est en 1906 à Francfort que la première conférence internationale sur le cancer a lieu. Le cancer y est déclaré pour la première fois comme fléau de l'Humanité.

Au début du XXème siècle, la chimiothérapie cytotoxique a été mise au point pour combattre les métastases, la chirurgie et la radiothérapie ne traitant que de manière localisée le cancer.

Deux pharmacologues, L. Goodman et A. Gilman, ont travaillé sur les effets cytotoxiques du gaz moutarde suite à la Première Guerre Mondiale. Ces travaux ont conduit à la mise sur le marché du Mustargen, la première chimiothérapie anticancéreuse de l'Histoire.

En 1948, Sidney Farber a mis en évidence que l'utilisation de l'aminoptérine sur des enfants leucémiques conduisait à des rémissions longues. Farber est depuis considéré comme le « père de la chimiothérapie anticancéreuse ».

Dans les années 1950, plusieurs médecins ont proposé de faire évoluer les chimiothérapies en monothérapie, puis en des chimiothérapies combinées permettant de réduire le risque de résistance.

Depuis la fin du XXème siècle, les thérapies anticancéreuses ne cessent de se développer et l'on a vu apparaître de nouvelles thérapies comme l'hormonothérapie ou plus récemment l'immunothérapie, qui est le sujet de cette thèse.

3. Les fondamentaux de l'Immuno-Oncologie :

a. L'Histoire naturelle du Cancer :

Il y a plus de 40 ans, Peter Nowell a émis l'hypothèse considérant que les altérations génétiques induites par divers *stimuli* mutagènes pouvaient être responsables de la transformation de cellules normales vers des états tumoraux(8). Selon sa théorie, ces mutations confèreraient aux cellules une capacité de prolifération autonome et immortelle. Ce concept a peu changé, et aujourd'hui nous savons que l'instabilité génétique est l'événement déclencheur des cellules cancéreuses. Les cellules tumorales accumulent une série de mutations au fil du temps, et c'est l'accumulation de ces malformations génétiques aberrantes qui finit par générer leur transformation en cellules tumorales. En moyenne, les cellules tumorales présentent 120 mutations non synonymes qui leur confèrent non seulement des capacités de prolifération autonomes et incontrôlées, mais aussi plusieurs autres caractéristiques qui leur permettent de survivre dans l'environnement hostile du corps humain(9).

Avec l'instabilité génétique et une capacité de prolifération accrue, il est reconnu que les cellules tumorales doivent également interagir activement avec les cellules endothéliales, stromales et immunitaires environnantes pour garantir leur propre survie(10). Ainsi, les cancers humains favorisent souvent l'angiogenèse, l'inflammation et, développent couramment des mécanismes d'échappement au système immunitaire.

L'élément principal de l'émergence et du développement des cellules tumorales est la mutation génétique. Ces mutations génétiques peuvent être induites par différents facteurs (Figure 2). Les cellules normales possèdent des mécanismes réparateurs de l'ADN muté ou des cascades intracellulaires qui provoquent la mort des cellules lorsque les dommages sont irréparables(11).

Les médiateurs inflammatoires sont aussi des promoteurs bien connus des altérations génétiques. De nombreuses substances produites par les cellules immunitaires inflammatoires (comme les macrophages et les neutrophiles) peuvent provoquer des dommages directement à l'ADN dans les cellules non immunes. Avec les *stimuli* nocifs,

l'inflammation chronique peut induire le développement de mutations tumorales et favoriser l'instabilité génétique permettant à d'autres altérations de se développer(12).

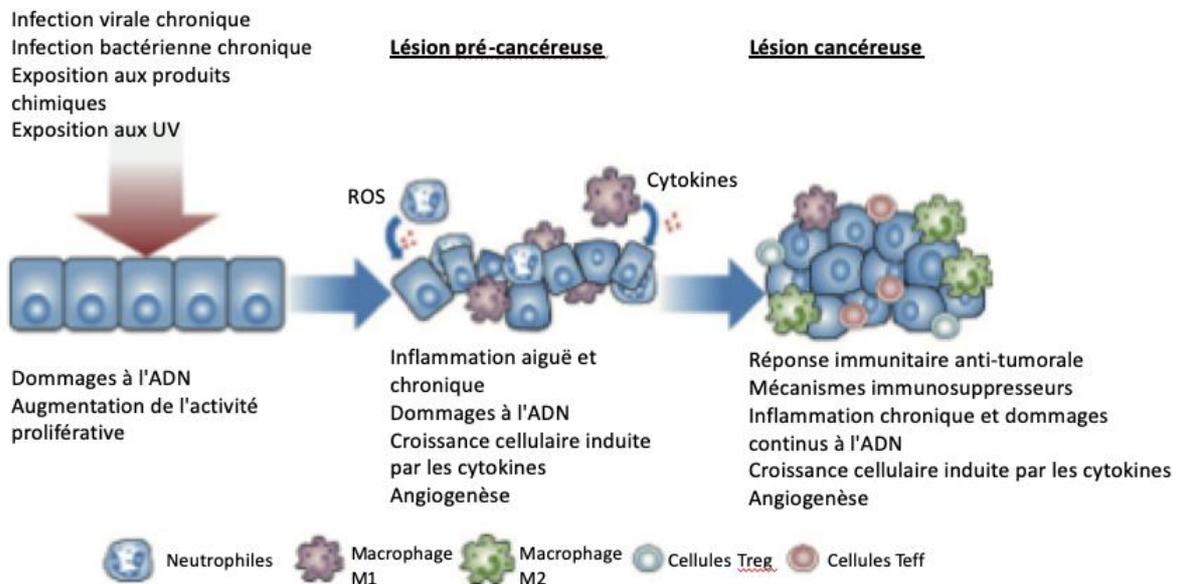


Figure 2 : Processus de développement des cellules tumorales(13)

Ce processus de cancer induit par une inflammation chronique (Figure 2) a été décrit dans plusieurs pathologies, notamment le cancer gastrique en association avec une infection à *Helicobacter pylori*, l'exposition à l'amiante ou à la fumée de cigarette et le cancer du poumon, l'exposition à l'arsenic et le cancer de la peau, le reflux gastro-œsophagien pour le cancer de l'œsophage, les maladies inflammatoires de l'intestin pour le cancer colorectal, la pancréatite chronique pour le cancer du pancréas et les maladies inflammatoires pelviennes pour le cancer de l'ovaire(14).

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS : trad. Reactive Oxygen Species) et les métalloprotéases matricielles, qui peuvent respectivement provoquer des lésions de l'ADN et une perturbation de la matrice extracellulaire, sont des exemples de médiateurs cancérogènes inflammatoires(15). En outre, certaines cytokines peuvent induire la croissance de cellules anormales ou préplasiques, comme l'IL-1 β dans le carcinome gastrique et l'IL-8 dans le mélanome. Le potentiel prénéoplasique de nombreuses autres cytokines a également été décrit telles que IL-1 β , IL-6, IL-23 et TNF- α .

Dans les cancers liés aux virus, outre l'inflammation induite par l'infection elle-même, le matériel génétique du virus peut s'intégrer dans le génome de l'hôte et induire une transformation cellulaire modifiant ainsi diverses voies oncogènes(16). Les cancers associés aux virus représentent environ 20 % de tous les types de cancer et comprennent le cancer du col de l'utérus induit par le HPV (Human Papillomavirus), le lymphome à cellules B induit par l'EBV (Epstein-Barr virus), le carcinome hépatocellulaire induit par les virus de l'hépatite B et C.

b. Microenvironnement tumoral :

Le microenvironnement tumoral est un écosystème complexe et dynamique. Les principaux acteurs sont les cellules tumorales, immunitaires et de soutien (les fibroblastes, les cellules stromales et endothéliales)(17). Les cellules immunitaires, circulant dans le sang, vont entrer dans les tumeurs par migration transendothéliale. Ces dernières sont attirées par les chimiokines produites par les différentes cellules du microenvironnement : tumorales, immunitaires, etc.

Dans la masse tumorale, les cellules immunitaires prolifèrent localement, se différencient, exercent leurs fonctions et meurent. Dans ce microenvironnement, on trouve des cellules liées à l'inflammation aiguë comme les neutrophiles, les basophiles et les éosinophiles ; des cellules de la réponse immunitaire innée comme les macrophages, les cellules NK et les CD (Cellules Dendritiques) ; et des cellules de la réponse immunitaire adaptative comme les cellules T CD8+ cytotoxiques, les cellules T Th1-/Th2 et les cellules B.

i. Les macrophages associés aux tumeurs (TAM) :

Les macrophages associés aux tumeurs (TAM) représentent une population nombreuse, et sont présents dans de multiples tumeurs. Les TAM sont plus nombreux que les autres cellules immunitaires(18). La majorité de ces macrophages se trouvent dans la partie invasive de la tumeur. On retrouve des densités élevées de macrophages dans le noyau de la tumeur(19).

Les macrophages associés aux tumeurs présentent un phénotype et une fonction extrêmement plastique. Les deux principaux sous-types sont les suivants :

- M1 TAM, induit par des ligands du récepteur *Toll-like*, qui expriment préférentiellement des cytokines pro-inflammatoires et l'oxyde nitrique synthase.
- M2 TAM, induit par l'IL-4 ou l'IL-13, qui exprime l'arginase 1, CD206, CD163, IL-4R, TGF- β 1, et PDGF(18).

Certains travaux suggèrent que si la TAM M1 potentialise la réponse Th1 antitumorale et antagonise les activités suppressives des cellules immunitaires régulatrices, la TAM M2 favorise l'angiogénèse, la croissance des tumeurs et les métastases(19).

ii. Les cellules Natural Killer (NK) :

Les cellules Natural Killer sont des lymphocytes effecteurs cytotoxiques du système immunitaire inné, dont la fonction première est d'aider à contrôler les infections et les tumeurs(20).

Deux mécanismes de reconnaissance des cellules tumorales leur sont associés (20):

- Ils peuvent reconnaître les cellules qui ont régulé à la baisse l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH I)
- Ils peuvent se lier à des ligands induits par le stress exprimé sur les cellules tumorales. Comme MICA ou MICB qui se lient à NKG2D exprimé sur les cellules NK.

iii. Les cellules dendritiques (CD) :

La principale fonction des cellules dendritiques (CD) est d'établir une relation entre la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire adaptative.

Dans des circonstances normales, les CD englobent et traitent des antigènes non autonomes. Lorsqu'elles sont exposées à des signaux de danger ou d'activation, elles s'activent et se déplacent vers les structures lymphoïdes secondaires, dans les ganglions lymphatiques, où elles « éduquent » les cellules B ou T naïves(21).

Comme les macrophages associés aux tumeurs, le phénotype des CD est plutôt plastique. Les CD peuvent produire une large gamme de cytokines pro-inflammatoires ou immunosuppressives, ainsi qu'exprimer une grande série de récepteurs d'activation ou d'inhibition, selon l'environnement dans lequel elles se trouvent.

Les organes lymphoïdes secondaires représentent un lieu idéal pour promouvoir un phénotype de CD, qui active efficacement la réponse immunitaire adaptative(22).

Dans certains types de cancer, les cellules tumorales produisent des molécules qui induisent des CD pro-inflammatoires ou tolérantes et bloquent leur maturation à différents stades.

La plupart du temps, les cellules dendritiques intratumorales présentent un phénotype immature et inhibiteur(21).

iv. Les lymphocytes T CD4⁺ et T CD8⁺ :

Les cellules T CD4⁺ sont divisées en différents sous-types : Th1, Th2, Th17, Tfh et Treg. Chaque sous-population a un rôle spécifique dans la réponse immunitaire antitumorale. Dans une réponse orientée Th1, les LT CD4⁺ antagonise la croissance de la tumeur et ceci est souvent associée à un bon résultat clinique(23). Les cellules orientées Th1 potentialisent *in situ* la fonction antitumorale des cellules T cytotoxiques en produisant plusieurs cytokines, dont l'IL-2 et l'IFN- γ . Les cellules Tfh interagissent avec les cellules B dans les structures lymphoïdes tertiaires, contribuant à la production d'anticorps.

Le rôle des autres sous-populations de lymphocytes T CD4⁺ infiltrant les tumeurs (Th2, Th17 et Treg) est moins bien compris mais est souvent associé à un mauvais pronostic(24).

De nombreuses études mettent en évidence que le LTreg peut ralentir voire inhiber la réponse immunitaire antitumorale par deux mécanismes principaux que sont :

- La production de cytokines inhibitrices : IL-10, TGF- β , et IL-35 par exemple,
- La suppression du développement et de la maturation des CD(23).

Les cellules T CD8⁺ ont une fonction très importante dans la réponse immunitaire antitumorale. En effet, elles sont responsables de la reconnaissance et de l'élimination des cellules tumorales.

Les lymphocytes T CD8⁺ activés sont chargés de la reconnaissance et de la lyse des cellules tumorales notamment par la libération de granules cytotoxiques(25). Les lymphocytes T cytotoxiques infiltrés expriment des récepteurs inhibiteurs, comme le PD-1, dont la fonction est de déclencher la réponse immunitaire en se liant à leurs ligands. De nombreuses cellules tumorales profitent de ce mécanisme d'inhibition pour exprimer un large panel de ligands (PD-L1, PD-L2, etc), leur permettant d'échapper aux lymphocytes T(26).

v. Les lymphocytes B :

Dans les milieux inflammatoires autres que le cancer, les lymphocytes B servent à renforcer les réponses des lymphocytes T par la production des anticorps, des cytokines et des chimiokines stimulantes.

Les lymphocytes B servent également de cellules présentatrices d'antigènes (CPA) locales et organisent la formation de structures lymphoïdes tertiaires qui soutiennent la réponse immunitaire.

Dans le cancer, les lymphocytes B exercent toutes ces fonctions et ont un effet antitumoral global. De plus, de récentes études permettent de suggérer qu'elles peuvent également jouer un rôle immunomodulateur par la production d'IL-10, entre autre (27).

- c. Le rôle pronostique des lymphocytes T et des cellules NK :
 - i. Le rôle pronostique des lymphocytes T :
 1. Le système immunitaire dans le microenvironnement tumoral :

Dans le développement du cancer, il y a des interactions au sein du microenvironnement tumoral entre la tumeur et les mécanismes de défenses. Ces interactions ont lieu à tous les stades du cancer : local, régional, métastatique.

La capacité du système immunitaire à reconnaître et à détruire les cellules anormales, présentant des antigènes associés au cancer, empêche le développement tumoral(28). Aujourd'hui, ce concept a été englobé dans la théorie de « l'immunoediting » qui prend en compte les interactions entre les cellules immunitaires et les cellules cancéreuses ; chaque cellule peut modifier le comportement de l'autre(29).

En suivant cette théorie, la réponse immunitaire antitumorale se déroulerait en trois phases :

- 1. Phase d'élimination : les cellules immunitaires reconnaissent et détruisent une grande partie des cellules tumorales.
- 2. Phase d'équilibre : les cellules tumorales persistantes rentrent en état de dormance et continuent d'accumuler des anomalies génétiques.
- 3. Phase d'échappement : les cellules tumorales prolifèrent et se disséminent dans l'organisme.

Cette phase d'échappement fait suite à un épuisement ou une inactivation de la réponse immunitaire, ou à l'apparition de nouveaux variants tumoraux d'échappement à la réponse immunitaire antitumorale.

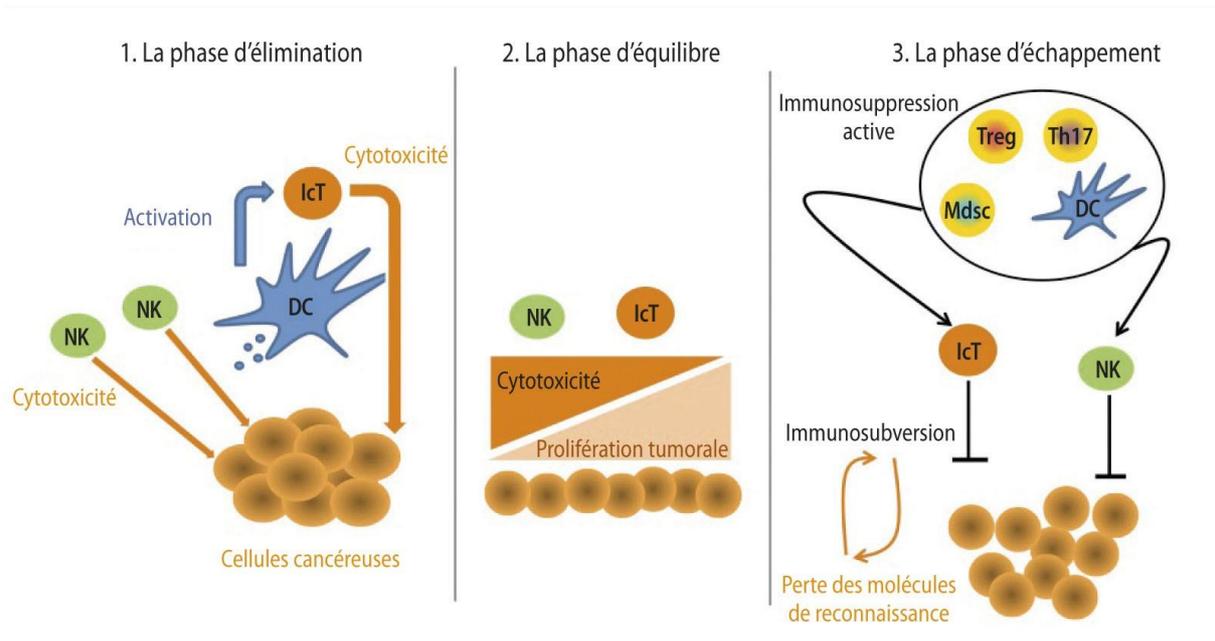


Figure 3: Théorie des 3 "E" - élimination, équilibre, échappement(30)

Certaines études, chez l'Homme, ont permis de mettre en évidence l'existence d'une réaction immunitaire naturelle contre le cancer et son effet bénéfique dans le contrôle du processus tumoral(17).

2. Environnement actuel du lymphocyte T :

Durant leur maturation et différenciation, les cellules immunitaires développent à leur surface des antigènes qui seront reconnus par les anticorps monoclonaux.

En 1986, Bob Coffman et Tim Mosmann ont mis en évidence que les lymphocytes T CD4 matures pouvaient être divisés en deux sous catégories distinctes par leurs productions de cytokines correspondant à des fonctions spécifiques Th1 et Th2(31).

Les cellules Th1, sécrétant l'INF γ et l'IL-2, contrôlent l'immunité à médiation cellulaire, comme les réactions cytotoxiques, d'hypersensibilité retardée et l'activation des macrophages.

Les cellules Th2, sécrétant l'IL-4, l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10, contrôlent l'immunité à médiation humorale par l'activation des lymphocytes B et la sécrétion d'anticorps.

Park *et al* (32) en 2005 montrent qu'il existe une troisième famille lymphocytaire : les cellules Th17 qui sécrètent l'IL-17. Les cellules Th17 possèdent des fonctions effectrices permettant d'éliminer des pathogènes n'ayant pas pu être détruits par les lymphocytes Th1 ou Th2. Les lymphocytes Th17 sont aussi de puissants inducteurs de l'inflammation tissulaire (26).

Les lymphocytes T peuvent également avoir une autre fonction qui est associée aux lymphocytes T régulateurs (Treg)(34).

Il existe deux types de lymphocytes T régulateurs :

- Les lymphocytes T régulateurs naturels (nTreg) qui sont produits par le thymus. Leur fonction suppressive nécessite un contact cellulaire direct.
- Les lymphocytes T régulateurs induits (iTreg) qui sont produits par les tissus périphériques.

Il est important de noter que les lymphocytes ont un pouvoir d'adaptabilité et de plasticité. Cette plasticité permet aux lymphocytes Th17 de se redifférencier en lymphocytes T régulateurs suppresseurs, ou en lymphocytes Th1-like pro-inflammatoires capables d'activer les effecteurs immunitaires cytotoxiques(35).

3. Rôle de l'infiltration lymphocytaire T dans l'évolution tumorale :

L'infiltration lymphocytaire est polymorphe et variable d'un patient à l'autre. Dans un infiltrat tumoral, on peut observer tous les types de cellules immunitaires :

- Granulocytes,
- Cellules Natural Killer (NK),
- Macrophages,
- Mastocytes,
- Cellules suppressives myéloïdes (MDSC),
- Cellules dendritiques (CD),
- Lymphocytes B,
- Lymphocytes T.

Concernant les lymphocytes T, on y retrouve l'ensemble des populations T CD4 helper : Th1, Th2, Th17, Tfh et Treg mais également les lymphocytes T CD8 effecteurs cytotoxiques.

La présence des différents types de lymphocytes T est associée à des pronostics différents. Ces pronostics peuvent être parfois opposés suivant le type histologique tumoral voire même pour un même cancer suivant son stade d'évolution(17).

Une analyse de l'ensemble des populations immunitaires infiltrant les tumeurs colorectales a permis de mettre en évidence l'importance des lymphocytes T cytotoxiques, des lymphocytes Th1 et des lymphocytes T folliculaire-helper (Tfh) dans la survie à long terme des patients(19).

a. Les lymphocytes Th1 :

Depuis les années 1980, beaucoup de publications mettent en avant la valeur pronostique favorable de la présence d'une forte densité de lymphocytes au niveau tumoral.

Concernant le phénotype de ces lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL), tous les composants lymphocytaires T n'ont pas la même signification pronostique.

En 1986, Jass *et al* ont démontré pour la première fois qu'une forte concentration lymphocytaire était un facteur pronostique favorable indépendant de la classification TNM (T pour taille de la tumeur, N pour l'envahissement ou non des ganglions lymphatiques, et M pour la présence ou non de métastases) (36). Le niveau d'infiltration permet donc de préciser le pronostic du patient au-delà des critères d'extension tumoraux.

Une forte infiltration en lymphocytes T CD3+ et lymphocytes T CD8+ cytotoxiques est corrélée à une survie sans récurrence (DFS) prolongée et une amélioration de la survie globale (OS), et ceci indépendamment du type de tumeur solide(17). Il a été prouvé que le profil d'infiltration T CD8+ était associé à une orientation immunitaire des lymphocytes Th1 (37). Dans cet environnement immunitaire, certains facteurs de transcription sont sollicités aboutissant à la production d'interleukine 12, d'IFN γ et à la présence de marqueurs d'activation et de cytotoxicité des lymphocytes T CD8.

b. Les lymphocytes Th2 :

L'orientation immunitaire T CD4 de type Th2 est en faveur de l'activation des lymphocytes B, de la production d'anticorps et de la synthèse d'IL-10 immunosuppressive.

Aujourd'hui, le rôle de la réponse humorale contre les tumeurs n'est pas établi même si les anticorps thérapeutiques représentent une incroyable avancée pour la prise en charge des patients(38).

Les lymphocytes Th1 et Th2 ont des fonctions mutuellement antagonistes, c'est-à-dire que les cytokines Th1 ($\text{IFN}\gamma$) inhibent le développement des lymphocytes Th2, et réciproquement les cytokines Th2 (IL-4) inhibent le développement d'une réponse Th1. De fait, une réponse immunitaire polarisée Th2 va empêcher le développement d'une réponse Th1 cytotoxique et les chimiokines présentes ne seront pas propices à l'attraction des lymphocytes Th1. Cela n'induit donc pas un pronostic favorable.

c. Les lymphocytes Th17 :

Aujourd'hui, il est difficile de définir le rôle des lymphocytes Th17 dans le processus tumoral.

Des lymphocytes Th17 ont été détectés dans différents cancers : pancréas, ovaires, cancers gastriques et colorectaux. Le type de cancer et le stade de la maladie influent sur le rôle pronostique de ce type d'infiltrat. Par exemple, dans le cancer de la prostate, une importante infiltration de lymphocytes Th17 est associée à une progression lente de la maladie, alors qu'un résultat inverse est observé pour les cancers de la prostate hormono-résistant.

Les lymphocytes Th17 sont associés à un mauvais pronostic dans le cancer colorectal ou pulmonaire et dans le carcinome hépatocellulaire. En revanche, les lymphocytes Th17 sont associés à un bon pronostic dans les cancers gastriques ou œsophagiens. La plasticité des lymphocytes Th17 expliquerait ces différents résultats. En effet, les lymphocytes Th17 ont la capacité de se redifférencier en lymphocytes Treg suppresseurs ou en lymphocytes Th1-like pro-inflammatoires capables d'activer les effecteurs cytotoxiques(39).

La valeur pronostique de l'infiltration en lymphocytes Th17 dépendrait donc de la nature du microenvironnement tumoral.

d. Les lymphocytes Treg :

La valeur pronostique associée à une forte densité de lymphocytes Treg au niveau tumoral est controversée.

Dans certains types de cancers comme les cancers pancréatiques, les cancers du foie ou les cancers du sein, la valeur pronostique d'une forte infiltration de lymphocytes Treg ne serait pas favorable pour le patient(40). Cette information laisse penser que la présence de lymphocytes Treg (naturels ou induits) pourrait représenter un mécanisme d'échappement majeur à une réponse immunitaire cytotoxique.

Depuis l'obtention de ces premières données, d'autres sont venus les contredire. Dans les lymphomes folliculaires, les lymphomes de Hodgkin, les cancers ORL et les cancers du côlon, une forte densité de cellules T CD3+ CD25+ FoxP3+ est associée à un pronostic favorable pour le patient.(41) Cependant, l'expression de FoxP3 n'est pas restreinte aux lymphocytes Treg.

Les raisons pouvant expliquer ces données contradictoires sont multiples et complexes. L'infiltrat en lymphocytes Treg est souvent concomitant avec un infiltrat en lymphocytes T effecteurs. Le pronostic favorable pourrait alors s'expliquer par la présence bénéfique de cellules effectrices.

L'analyse bibliographique(17), permettant de mettre en évidence le rôle pronostique des lymphocytes T, révèle qu'une infiltration à lymphocytes Th1 est corrélée à un pronostic favorable pour le patient, quel que soit le type de cancers. Lorsque l'orientation immunitaire est en faveur de lymphocytes Th2, Th17 ou Treg, la valeur pronostique est inconstante et variable en fonction du type de cancer et du stade tumoral.

e. L'immunoscore : un marqueur pronostique ?

Le test « Immunoscore » a été développé afin de mesurer la densité immunitaire des lymphocytes T CD3+ et des lymphocytes T cytotoxiques CD8+ à la fois dans le front d'invasion et dans la tumeur.

La détection de ces lymphocytes se fait par une technique d'immunohistochimie sur une coupe tissulaire issue de la tumeur. La quantification des cellules marquées est réalisée grâce à de l'analyse d'image. Ensuite, un score immunitaire est obtenu par la somme du nombre de fortes infiltrations observées (2 marqueurs étudiés dans 2 régions tumorales). Cela permet d'obtenir un panel de cotation allant d'un Immunoscore 0 (I0), lorsqu'une faible densité cellulaire est observée dans les régions tumorales, jusqu'à l'Immuno-score 4 (I4) lorsqu'il y a une forte densité cellulaire dans les différentes régions tumorales observées.

Aujourd'hui, l'Immuno-score possède une meilleure valeur pronostique que celle fournie par la classification TNM dans les cancers colorectaux.

Concernant la classification TNM, le T est l'initiale de tumeur et correspond à la taille de cette dernière. La lettre N est l'initiale de *node* qui correspond à ganglion en anglais et permet d'indiquer si des ganglions lymphatiques sont envahis ou non. Enfin, la lettre M est l'initiale de métastase et permet de signaler la présence ou l'absence de métastases(42).

L'utilisation en clinique de l'Immuno-score pourrait améliorer l'évaluation du pronostic diagnostic ainsi que la prise en charge thérapeutique des patients. Ce critère peut permettre de prédire la réponse à certaines thérapies.

Dans les cancers bronchiques, un test compagnon a été développé pour mesurer le taux d'expression de PD-L1 afin de prédire la réponse chez les patients et ainsi avoir une approche plus personnalisée. Ce test est également basé sur l'immunohistochimie(43).

On voit aujourd'hui une réelle volonté à développer des tests compagnons basés sur la quantification d'éléments immunitaires permettant de prédire la réponse thérapeutique chez les patients. Cette approche thérapeutique personnalisée peut

révolutionner la prise en charge des patients en Oncologie et renverser le paradigme actuel.

Pour conclure sur cette partie portant sur le rôle pronostique des lymphocytes T dans les cancers, on a pu voir qu'une forte densité de lymphocytes T cytotoxiques avec une orientation immunitaire Th1 permettait de fournir une valeur pronostique favorable importante dans la prise en charge des tumeurs solides. Ce critère est directement en concurrence avec la valeur pronostique fournie par la classification TNM.

Ces valeurs en plus de fournir une valeur pronostique permettent d'offrir des perspectives diagnostiques et de nouveaux outils en immunothérapie.

ii. Le rôle pronostique des cellules Natural Killer (NK) :

Les cellules Naturel Killer, découvertes dans les années 1970, sont fortement impliquées dans la lutte antitumorale grâce à leur capacité à lyser, sans immunisation préalable, les cellules tumorales(44).

Ces cellules sont des lymphocytes de grande taille qui possèdent des granules intracytoplasmiques capables de tuer des cellules transformées ou infectées. Les cellules NK utilisent des mécanismes de cytotoxicité directe ou de cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC). La seconde fonction des cellules NK est la production de cytokines, comme l'IFN γ et le TNF α .

Le fait que ces cellules puissent être activées sans immunisation préalable permet d'avoir une réponse rapide et ainsi de les classer dans les cellules de l'immunité innée.

Il existe deux grandes sous-populations de cellules NK qui sont définies par leur niveau d'expression de CD56 : les cellules NK CD56^{bright} et les cellules NK CD56^{dim}.

Les cellules NK CD56^{bright} ne représentent que 10% des cellules NK sanguines mais représentent entre 75% et 95% des cellules NK ganglionnaires. Dans cette sous-population, on observe de faibles niveaux de perforine et de CD16, et de fort taux de cytokines. Leur principale fonction est de produire des cytokines pro-Th1. Cette fonction leur confère un rôle régulateur à l'interface entre le système immunitaire inné et adaptatif(45).

Les cellules NK CD56^{dim} représentent 90% des cellules NK sanguines, 85% dans les organes lymphoïdes secondaires et entre 5 et 25% dans les ganglions. Leur principale fonction est de lyser les cellules cibles. Contrairement aux cellules CD56^{bright}, elles expriment fortement le CD16 et contiennent de haut taux de perforines et de granzymes(46).

1. Les fonctions antitumorales des cellules Natural Killer :

Le rôle des cellules NK dans le contrôle tumoral a été démontré dans plusieurs études(47). De plus, une étude menée sur 3500 personnes a permis de mettre en évidence qu'une faible activité cytotoxique des cellules NK était liée à un risque accru de développer un cancer(48).

Les cellules NK reconnaissent les cellules tumorales grâce à des récepteurs activateurs et inhibiteurs qui sont exprimés à leur surface. L'intégration de ces signaux par les cellules NK suite à leurs interactions avec les cellules tumorales, produisant les ligands correspondant aux récepteurs des cellules NK, permet aux cellules NK de définir leur capacité fonctionnelle(49).

Les récepteurs inhibiteurs incluent notamment les *Killer Inhibitory Receptors* (KIR) qui ont comme ligands des molécules du CMH de classe 1. Depuis longtemps, on sait que la diminution d'expression du CMH de classe 1, qui est souvent observé sur les cellules tumorales, résulte en une activation des cellules NK. Il s'agit du phénomène « *missing self recognition* »(50).

Les cellules NK sont aussi activées grâce à un engagement entre les récepteurs activateurs et leurs ligands. Avec le temps, la meilleure compréhension de ces récepteurs activateurs et de leurs ligands a permis de mieux comprendre les rôles fonctionnels des cellules NK dans la réponse antitumorale.

Chez l'Homme, les principaux récepteurs activateurs comprennent NKG2D et les NCR NKp46, NKp30, et NKp44. Ces récepteurs sont impliqués dans la reconnaissance des cellules tumorales.

En plus de ces récepteurs impliqués dans les principales fonctions des cellules NK, le CD16 joue aussi un rôle important puisqu'il permet d'activer l'*Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity* (ADCC) en présence de cellules tumorales, présentant des anticorps de classe IgG à leurs surfaces.

Concernant la lyse des cellules cibles, l'un des principaux mécanismes est la cytotoxicité dépendante des perforines. Lorsqu'une cellule NK reconnaît un ligand des récepteurs activateurs à la surface d'une cellule tumorale, une cascade de signalisation se déclenche induisant l'activation de la cellule NK. Les vésicules

cytotoxiques, contenant les perforines et les granzymes, fusionnent avec la membrane cytoplasmique et le contenu des vésicules est libéré dans l'espace intercellulaire avec les cellules tumorales.

Ces vésicules naissent lors de la maturation des cellules NK, qui grandissent lorsqu'elles sont activées. Une corrélation existe entre l'expression de CD56 et la quantité de perforines présentes dans les granules. Ces vésicules cytotoxiques contiennent des perforines, des granzymes et des granulysines.

Les perforines permettent de créer des pores dans la membrane plasmique des cellules cibles, ce qui permet ensuite de faire entrer le contenu des granules cytotoxiques dans la cellule cible.

Les granulysines interagissent avec les lipides de la membrane plasmique, ceci induit une désorganisation de la membrane et un flux de calcium menant à la dégradation de la membrane mitochondriale. La dégradation de cette dernière provoque la libération de cytochrome C et l'apoptose de la cellule cible(51).

Les granzymes déclenchent, une fois dans la cellule, des cascades biochimiques qui conduisent à la mort cellulaire par différents mécanismes. Les granzymes B déclenchent la mort cellulaire par l'induction de l'apoptose des mitochondries. Les granzymes A induisent la protéolyse de composants associés aux réticulum endoplasmiques, responsables de la réparation de l'ADN suite au remodelage de la chromatine ou au stress oxydatif. Cette protéolyse induit donc une inactivation du réticulum endoplasmique ce qui provoque des dégradations de l'ADN. De plus les granzymes A inhibent le mécanisme de réparation de l'ADN.

2. Les effets biologiques des cellules Natural Killer dans les cancers :

La présence des cellules NK dans les tumeurs solides et leur entrée dans les tissus est contrôlée par la régulation de l'expression des molécules d'adhésion et des molécules chimiotactiques. Des études ont mis en évidence la présence de cellules NK dans l'infiltrat immunitaire présent dans les tumeurs solides. La localisation de ces cellules NK est souvent péritumorale mais rarement tumorale.

Les cellules NK, présentes dans l'infiltrat immunitaire des tumeurs solides, ont été caractérisées au niveau fonctionnel et phénotypique mais également comparées aux cellules NK présents dans les tissus sains et aux cellules NK circulantes.

Dans une grande partie des cancers, les cellules NK circulantes et intratumorales présentent des altérations fonctionnelles. Parmi elles, on retrouve :

- Une activité cytotoxique réduite,
- Une diminution de la production des cytokines $IFN\gamma$ et $TNF\alpha$,
- Une diminution de l'expression des récepteurs activateurs qui peut être associée à une augmentation de l'expression des récepteurs inhibiteurs,
- Un défaut de signalisation intracellulaire.

Nous allons maintenant nous intéresser à chacune de ces altérations fonctionnelles.

a. Des défauts de signalisation intracellulaire :

Une diminution de l'expression de la chaîne zêta, responsable de la signalisation intracellulaire, dans certaines cellules NK a été observée chez des patients présentant un cancer colorectal. Par ailleurs, cette même modification a été également observée dans des cellules NK circulantes chez des patients atteints de cancer de la prostate, de cancer bronchique et du col de l'utérus(52).

De plus, une diminution de l'expression de la chaîne zêta, de CD16 et une diminution de l'activité de la kinase p56(lck) a été observée chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé ; une diminution de la production d'IFN γ en réponse à une stimulation par l'IL-2 a aussi été observée(53).

b. Une diminution de l'expression de NKG2D :

D'autres études se sont intéressées aux phénotypes des cellules NK circulantes et intratumorales.

Lors de test *in vitro*, il a été démontré qu'une stimulation prolongée des cellules NK via NKG2D par les ligands exprimés par les cellules tumorales provoquait un découplage du récepteur avec la mobilisation du calcium. Il en résulte une altération de la fonction de cytotoxicité liée à un défaut de signalisation(54).

In vivo, une diminution de l'expression de NKG2D a été démontré chez des patients atteints de cancer colorectal ou d'un mélanome métastatique, en parallèle une diminution de la cytotoxicité a été observée(55).

Dans le cancer gastrique, la diminution de l'expression de NKG2D est associée à l'évolution de la maladie. Et la diminution de l'expression est plus forte dans les cellules NK intratumorales que dans les cellules NK circulantes(56).

c. Une diminution de plusieurs récepteurs activateurs :

Une diminution conjointe de plusieurs récepteurs activateurs en association avec une diminution fonctionnelle des cellules NK a pu être observée. À la suite de cette observation, plusieurs études ont pu être menées sur différents types de cancers et à différents grades.

La majorité des résultats de ces études, menées sur des cellules NK circulantes, a permis de montrer des modulations phénotypiques avec une diminution de l'expression de récepteurs activateurs et des défauts de fonctions qui s'accroissent selon le grade de la tumeur.

A propos des cellules NK intratumorales, dans les cancers étudiés, la majorité des cellules NK présentaient des altérations phénotypiques et fonctionnelles. Ces altérations permettent donc aux cellules tumorales d'échapper à leur lyse par les cellules NK. Différents mécanismes d'échappement ont pu être identifiés :

- Une diminution de l'expression des récepteurs activateurs, qui peut être associée à une augmentation de l'expression des récepteurs inhibiteurs, provoquée par le microenvironnement tumoral,
- La diminution de la production de ligands solubles des récepteurs activateurs : NKG2D-L(57),
- La modulation de la différenciation des cellules NK(58).

3. La valeur pronostique des cellules Natural Killer :

La quantification de l'infiltrat intratumoral en cellules NK a permis de démontrer que la densité en cellules NK est corrélée avec la survie des patients et qu'elle est de bon pronostic dans de nombreux cancers. Les cellules NK peuvent donc être considérées comme un biomarqueur pronostique.

À l'origine, la quantification des cellules NK était réalisée en se basant sur les marqueurs CD56 ou CD57. Cependant ces marqueurs ne sont pas spécifiques des cellules NK et peuvent être également exprimés par les lymphocytes infiltrants le microenvironnement tumoral. Après des études approfondies sur les cellules NK, le marqueur NKp46 a été identifié comme spécifique aux cellules NK. Depuis, la détection dans les tumeurs des cellules NK se fait en utilisant des anticorps anti-NKp46(59).

L'utilisation d'anticorps anti-NKp46, en plus d'avoir confirmé la valeur bon pronostique des cellules NK dans les cancers, permet de prédire la survie sans progression dans certains types de cancers, notamment dans les cancers gastro-intestinaux(60).

La valeur pronostique positive associée à la présence de cellules NK dans l'infiltrat tumoral montre le rôle important de ces cellules dans le contrôle de l'évolution tumorale et de la récurrence. Les cellules NK présentent des altérations fonctionnelles dans de nombreux cancers surtout lorsque ces derniers sont à des stades avancés malgré cela elles expriment des marqueurs d'activation. Tous ces éléments laissent supposer que les cellules NK ont été recrutées au niveau tumoral à des stades précoces. Ces cellules ont donc été activées *in situ* puis elles sont devenues anergiques après une interaction prolongée avec les cellules tumorales. Une diminution fonctionnelle et une diminution de l'expression des récepteurs activateurs traduisent cet état anergique dans lequel sont mises les cellules NK. Lorsque le cancer atteint un stade plus avancé, des facteurs produits par le microenvironnement peuvent être responsables des défauts fonctionnels et phénotypiques. Malgré toutes ces données, dans certains cancers les cellules NK conservent leur fonction cytotoxique normale.

Dans les études menées, les cellules NK intratumorales présentent généralement le phénotype CD56^{bright}.

L'enjeu thérapeutique actuel est donc de réactiver les fonctions des cellules NK au niveau tumoral. Ceci nécessite de pouvoir cibler spécifiquement le microenvironnement tumoral. Différentes stratégies sont donc étudiées ou en développement :

- Modulation de l'ADCC,
- Ajustement de la balance récepteurs activateurs/récepteurs inhibiteurs grâce aux cytokines,
- Utilisation d'anticorps anti-KIR (permet d'augmenter la cytotoxicité des cellules NK),
- Utilisation de molécules immuno-stimulatrices : thalidomide, lenalidomide, pomalidomide,
- Utilisation de molécules qui augmentent l'expression des ligands correspondant aux récepteurs activateurs, notamment de NKG2D.

d. De l'immuno-surveillance anti-tumorale aux stratégies
d'immunothérapies anti-tumorales :

La capacité du système immunitaire à identifier puis détruire les cellules tumorales était une hypothèse formulée par Paul Ehrlich au début du XX^{ème} siècle. Lewis Thomas et Sir Macfarlane Burnet ont formalisé cette hypothèse et l'ont appelé « immunosurveillance » dans les années 1960(28).

i. L'immunosurveillance chez l'Homme :

Certaines études ont été menées sur la souris afin de mettre en évidence l'immunosurveillance. Ces dernières ont démontré l'existence de ce phénomène chez les souris, ce qui permettrait de réduire significativement l'incidence des cancers spontanés ou chimio-induits chez les souris immunodéprimées.

Cependant les méthodes utilisées pour mettre en évidence ce phénomène chez la souris ne sont pas applicables chez l'Homme. Certains éléments plaident en faveur de l'existence d'une immunosurveillance chez l'Homme. Ces éléments sont le fruit d'observations effectuées chez des patients présentant des déficits immunitaires ou traités par des médicaments immunosuppresseurs.

1. Incidence du cancer chez les immunodéprimés :

Chez les patients présentant une immunodépression, il a été observé une incidence significativement accrue de cancers par rapport aux patients non immunodéprimés(61). Cependant la plupart des cancers observés dans cette population sont attribués à une origine virale : virus d'Epstein-Barr pour les lymphomes, Papilloma virus pour les cancers du col de l'utérus. Ils sont donc plus liés à un déficit de l'immunité infectieuse plus qu'à une défaillance de l'immunosurveillance antitumorale.

Chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur au long cours, notamment après une transplantation d'organes, on observe une incidence augmentée de différents cancers : côlon, poumons, reins, pancréas, mélanome, lymphomes non Hodgkiniens(62).

2. Infiltration des cancers par des cellules immunitaires :

D'un point de vue histologique, les cancers sont des structures complexes associant aux cellules tumorales :

- Un stroma,
- Des fibroblastes,
- Des vaisseaux sanguins et lymphatiques,
- Des cellules de l'immunité innée : macrophages, cellules NK, cellules dendritiques, etc,
- Des cellules de l'immunité adaptative : lymphocytes T CD4⁺, T CD8⁺, lymphocytes B.

Nous avons précédemment abordé les infiltrations des tumeurs par type de cellules immunitaires et leur corrélation avec la survie des patients. Ces infiltrations de cellules immunitaires, bien qu'elles puissent avoir une valeur pronostique, ne permettent pas de dire aujourd'hui si elles interviennent directement dans le processus d'immunosurveillance.

Pour résumer les précédentes parties sur ce sujet, nous avons vu qu'une infiltration dense en lymphocytes T mémoire, en lymphocytes Th1 et en lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques avait une valeur pronostique positive pour le patient. À l'inverse, une infiltration dense en lymphocytes Th17 est associée à un pronostic défavorable pour le patient car ces cellules ont la capacité à produire des immunosuppresseurs.

L'immunosurveillance joue donc un rôle important dans l'évolution des cancers chez l'Homme.

3. Immunosurveillance : immunité adaptative ou innée ?

Les cellules impliquées dans l'immunosurveillance antitumorale sont diverses et sont reliées à la fois à l'immunité innée mais aussi à l'immunité adaptative.

Les lymphocytes T CD8+ grâce à leur cytotoxicité sont considérés comme des cellules immunitaires jouant un rôle majeur dans l'immunosurveillance. Pour rappel, la reconnaissance d'un antigène par le lymphocyte T CD8+ dépend de la présentation de l'antigène par le CMH de classe 1. Une fois activé, le lymphocyte T CD8+ va libérer des granules cytotoxiques dans l'espace tumoral ou déclencher l'apoptose d'une cellule tumorale par le jeu d'interactions avec des molécules des récepteurs au TNF.

Les lymphocytes T CD4+ ont une action cytotoxique antitumorale directe comme les lymphocytes T CD8+, mais ils sont connus principalement pour leur production de cytokines de type Th1 (IFN γ). Ces lymphocytes Th1 jouent un rôle de contrôle dans le recrutement et la persistance des lymphocytes T CD8 cytotoxiques au niveau tumoral. De ce fait, les lymphocytes CD4 Th1 sont associés à un pronostic favorable pour le patient. Comme abordé précédemment, les autres sous-populations de lymphocytes T CD4 régulateurs : Th2, Th17 jouent un rôle sur la régulation de la croissance tumorale mais à ce jour aucune valeur pronostique favorable ne leur a été attribuée(17).

Chez les patients présentant un cancer, les lymphocytes T CD4+ et T CD8+ sont retrouvés non seulement au niveau tumoral mais également dans le sang.

Au sein des cellules de l'immunité innée, les cellules Natural Killer joue un rôle complémentaire de celui des lymphocytes T CD8+ grâce à leur capacité à détruire les cellules tumorales ayant perdu leur capacité à produire des molécules du CMH. Cette production est indispensable pour que les lymphocytes T puissent reconnaître les cellules tumorales(63).

4. Les limites de l'immunosurveillance :

L'existence de cancers montrent bien les limites de l'immunosurveillance même lorsque le système immunitaire de l'hôte est fonctionnel et intact. L'échappement d'une tumeur est le résultat soit de modifications de cette dernière, soit du système immunitaire lui-même.

a. Le système immunitaire sélectionne les cellules tumorales :

Schreiber(29) a mis en évidence que le système immunitaire est capable de sélectionner les cellules tumorales. En effet, le système immunitaire peut éliminer les cellules tumorales qui expriment les antigènes reconnus par les lymphocytes T. Ces cellules étant donc plus immunogènes et plus sensibles à une réponse immunitaire. Il reste alors des cellules tumorales plus résistantes aux réponses immunitaires et moins immunogènes. Cette propriété acquise par les cellules tumorales doit donc leur permettre de limiter l'efficacité des immunothérapies.

b. Les mécanismes d'échappement à l'immunosurveillance :

L'immunogénicité des cellules tumorales dépend de leur expression des antigènes tumoraux et des molécules du CMH qui permettent la présentation des antigènes aux lymphocytes T. Ces molécules du CMH permettent aussi l'expression de signaux de stress et de molécules favorisant ou bloquant l'apoptose des cellules tumorales.

Certains antigènes exprimés par les cellules tumorales sont communs à plusieurs types de cancers mais certains sont également communs avec les cellules normales. Les cellules tumorales présentant ces antigènes sont alors facilement tolérées par le système immunitaire.

Comme évoqué préalablement, une exposition prolongée des lymphocytes T aux antigènes tumoraux peut faire entrer ces derniers dans un état de tolérance consécutif à leur inactivation(64).

Le système immunitaire peut aussi détruire de manière sélective les cellules tumorales exprimant fortement les antigènes tumoraux ou les molécules du CMH. Les cellules tumorales restantes sont donc moins immunogènes et plus résistantes au système immunitaire(65).

Les cellules tumorales peuvent réduire l'expression des ligands de NKG2D ou réduire l'expression de NKG2D à la surface des cellules NK.

Les cellules tumorales sont capables d'exprimer à leur surface des molécules inhibant l'action cytotoxique des lymphocytes T et des cellules NK.

Un autre mécanisme d'échappement intéressant est l'expression de PD-L1 par les cellules cancéreuses. Lorsqu'il y a interaction entre le PD-L1 de la cellule cancéreuse et son récepteur PD-1 exprimé sur les lymphocytes T et les cellules NK, on observe une inhibition des fonctions cellulaires de ces dernières. Ce mécanisme est intéressant car il est aujourd'hui l'un des axes majeurs de développement d'immunothérapie(66).

La liste des mécanismes d'échappement ci-dessus n'est pas exhaustive, ce qui montre que les relations entre l'immunosurveillance et la tumeur sont complexes.

c. Immunosurveillance : élimination, équilibre, échappement :

Selon Dunn et Schreiber, il existe trois éléments constituant l'immunosurveillance, les 3 « E » : Élimination, Équilibre, Échappement(67) (*Se référer à la Figure 3*).

L'élimination est l'étape de l'immunosurveillance qui peut aboutir à la destruction complète de la tumeur. Ce scénario se produit souvent au début de l'oncogenèse avant même que la tumeur ne puisse être détectée. Il est déjà arrivé chez certains patients qu'une régression complète spontanée soit observée chez l'Homme(68).

L'immunosurveillance peut amener à un état d'équilibre entre le renouvellement des cellules tumorales et leur destruction par le système immunitaire. Cet état d'équilibre peut être rompu soit par une multiplication des cellules tumorales soit par une défaillance des mécanismes de surveillance immunitaire. Lorsque cet état est instauré, les tumeurs sont en dormance et peuvent donc se réveiller et constituer une métastase(69).

L'échappement correspond à l'état où les cellules cancéreuses s'échappent du contrôle immunitaire. Cela leur permet de se multiplier et envahir d'autres tissus provoquant ainsi des métastases(70). Les mécanismes d'échappement sont nombreux et dépendent de divers facteurs comme : la localisation de la tumeur, des antigènes tumoraux exprimés, de la réactivité du système immunitaire, etc.

L'immunosurveillance peut donc détruire une tumeur naissante mais aussi ralentir la croissance des tumeurs qui ont échappé au contrôle immunitaire, notamment en limitant la dissémination métastatique.

Il est cependant important de souligner le fait que pour qu'il y ait immunosurveillance, il est nécessaire que le système immunitaire soit activé. Ce dernier est activé lorsque les lymphocytes T sont activés. Pour cela, les lymphocytes T doivent reconnaître les antigènes tumoraux qui leur seront présentés par les cellules dendritiques, elles-mêmes préalablement activées par des signaux de stress ou de danger. Ces signaux jouent également un rôle majeur dans la réponse antitumorale des cellules de

l'immunité innée. Donc en l'absence de ces signaux, les cellules tumorales échappent à l'immunosurveillance.

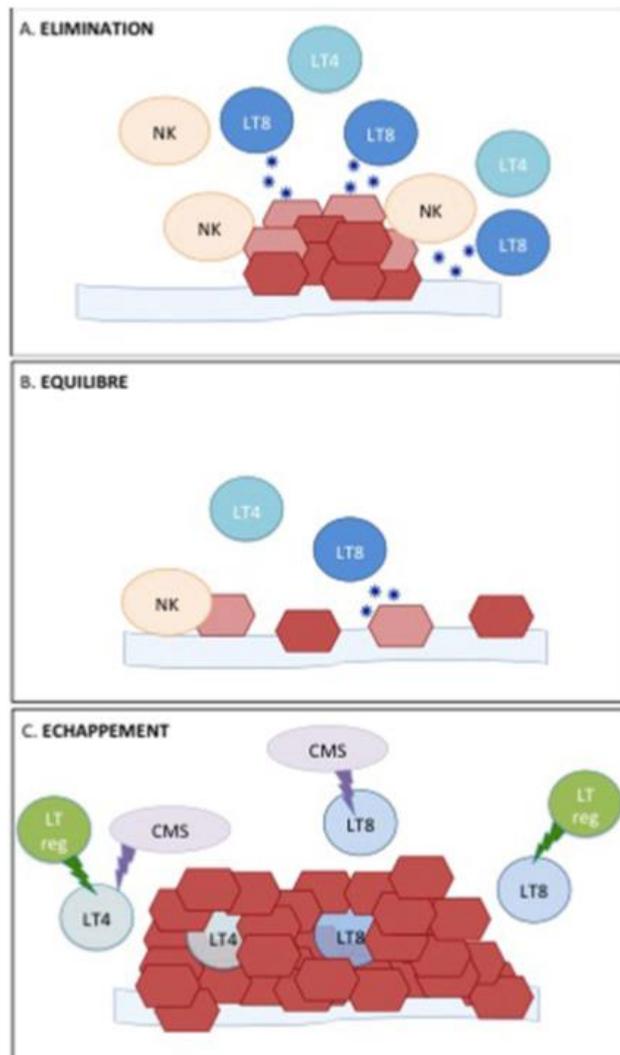


Figure 4 : Règle des 3 "E" de l'immunosurveillance (63).

A. Durant la phase d'élimination, les cellules Natural Killer (immunité innée) et de l'immunité adaptative (LT-CD4 et CD8) vont éliminer les cellules tumorales (en rouge).

B. Durant la phase d'équilibre, il y a une cohabitation entre les cellules tumorales et immunitaires.

C. Lors de la phase d'échappement, il y a un développement tumoral accompagné de l'apparition d'un stroma immunosuppresseur composé de différentes cellules immunitaires (CMS, LTreg) qui vont inhiber les cellules de l'immunité adaptative (LT-CD4 et CD8).

Les cellules tumorales en développement sont foncées, et les cellules tumorales en cours d'élimination sont claires
 NK : cellules Natural Killer ; LT8 : lymphocyte T-CD8 ; LT4 : lymphocyte T-CD4 ; LTreg : lymphocyte T régulateur ; CMS : cellules myélosuppressives.

ii. Les stratégies d'immunothérapies antitumorales :

Les traitements anticancéreux traditionnels reposent sur quatre grands piliers : la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie. Depuis quelques années une nouvelle thérapie est apparue et ne cesse de se développer : l'immunothérapie.

L'immunothérapie est une vaste classe thérapeutique et peut être constituée par des éléments très différents. Nous allons aborder dans cette partie les types suivants :

- Les cellules dendritiques,
- Les peptides et protéines,
- Les anticorps,
- Les outils génétiques.

1. Les cellules dendritiques en immunothérapie antitumorale :

Les cellules dendritiques (CD) ont un rôle fondamental dans l'induction de la réponse immunitaire adaptative puisqu'elles permettent l'activation des lymphocytes T en jouant le rôle de cellules présentatrices d'antigènes.

Initialement lors de l'injection de vaccins anticancéreux, les CD, se retrouvant dans un environnement tumoral immunosuppresseur, n'étaient que partiellement activées. Depuis, d'autres approches ont permis de développer et d'activer des CD *ex vivo* permettant également de contrôler la nature de la réponse adaptative. Cela permet ainsi de contourner l'immunosuppression du microenvironnement tumoral et mieux contrôler l'environnement dans lequel les CD vont capter les antigènes tumoraux(71).

Pour induire une réponse de l'immunité adaptative, différents signaux sont requis(72) :

- Signal 1 : Capture des antigènes tumoraux par les CD puis présentation aux lymphocytes T,
- Signal 2 : Production des molécules de costimulation,
- Signal 3 : Sécrétion de cytokines influençant la qualité de la réponse adaptative.

Le contrôle *ex vivo* de la sécrétion de cytokines permet d'induire le type de réponse adaptative notamment en favorisant une réponse immunitaire de type T CD4 Th1 ou T CD8 cytotoxique.

Les vaccins à base de CD ont pour but d'induire un grand nombre de cellules T spécifiques d'un antigène tumoral. Malgré cela, la vaccination anticancéreuse peut ne pas être efficace à cause de la présence de cellules immunosuppressives (cellules myélosuppressives, lymphocytes T régulateurs) dans le microenvironnement tumoral. Pour contrer cet effet, les CD sont maturés *ex vivo* les rendant ainsi plus résistantes aux facteurs immunosuppresseurs.

Pour envisager une vaccination anticancéreuse, il est nécessaire de prendre en compte les signaux moléculaires induits par un pathogène (virus, bactérie, etc) lors d'une réponse immunitaire inflammatoire. En effet lors d'une infection, il y a sécrétion de chimiokines qui recrutent des cellules immunitaires effectrices au niveau de

l'infection. Lors du développement des vaccins anticancéreux, il faut donc s'assurer que les chimiokines produites soient semblables à celles des cellules tumorales afin d'induire des lymphocytes T sensibles(73).

2. Les peptides et protéines en immunothérapie antitumorale :

Pour développer une immunothérapie antitumorale efficace, il est primordial d'identifier les antigènes exprimés spécifiquement par les cellules tumorales afin d'avoir une réponse spécifique contre ces cellules.

À ce jour, on peut classer les antigènes tumoraux en cinq familles :

- Antigènes de différenciation,
- Antigènes germinaux,
- Antigènes viraux,
- Antigènes mutants,
- Antigènes surexprimés.

La présentation des antigènes tumoraux se fait grâce aux cellules présentatrices d'antigènes dans un contexte de CMH 1 ou 2, pouvant amener l'activation respective des lymphocytes T CD8 et T CD4.

Les peptides sont constitués par des courts fragments de protéines tumorales, ils sont également faciles à produire et présentent peu de toxicité. De fait, de nombreux vaccins anticancéreux se sont développés en utilisant des peptides ou protéines.

Le principal problème des vaccins peptidiques est l'affinité avec les molécules du CMH qui s'avère être trop faible, ce qui ne stimule pas la réponse T CD8. Il a également été constaté que ces vaccins pouvaient induire une réponse T CD8 spécifique du peptide utilisé mais pas du peptide tumoral.

Afin d'induire des réponses immunitaires plus spécifiques, il a été mis en évidence que l'utilisation d'adjuvants permettait une meilleure réponse immunitaire. Parmi les adjuvants utilisés, on retrouve : les sels d'aluminium, les émulsions huile dans eau, les émulsions eau dans huile, etc.

Une avancée majeure est apparue dans les vaccins peptidiques et protéiques, c'est l'utilisation des ligands des récepteurs de type Toll (TLR). Certains ligands de cette famille comme le TLR3 permettent d'activer des cellules présentatrices d'antigènes, des cellules NK et d'avoir une cytotoxicité sur les cellules tumorales(74).

3. Les anticorps en immunothérapie antitumorale :

L'utilisation d'anticorps monoclonaux a modifié l'approche thérapeutique du cancer. Ces derniers peuvent avoir de multiples cibles : récepteurs ou ligands exprimés par la cellule tumorale, ou les antigènes tumoraux. Les mécanismes de cytotoxicité des anticorps monoclonaux sont donc variés allant de la cytotoxicité directe à l'implication du système immunitaire.

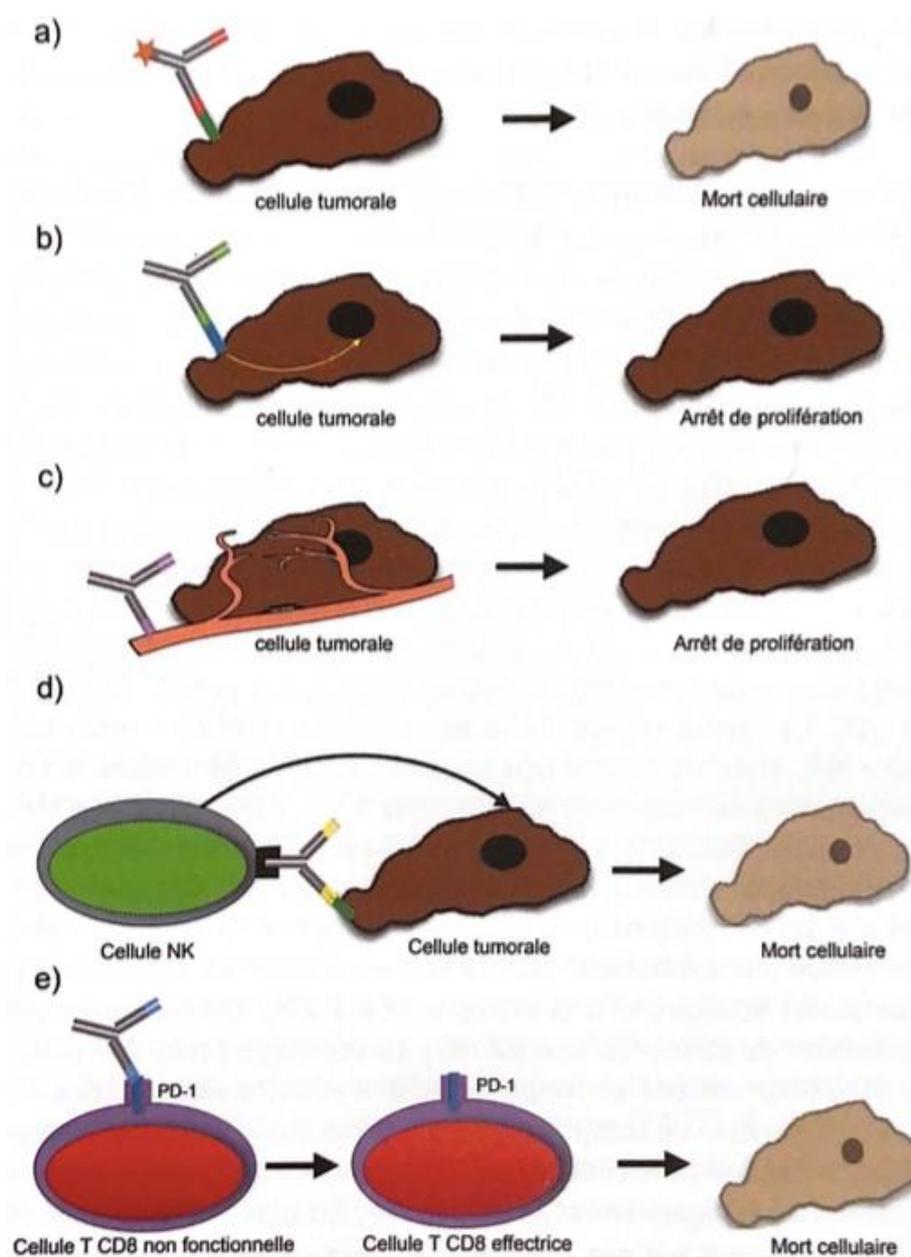


Figure 5 : Mécanismes de cytotoxicité des anticorps monoclonaux(75)

- a) Les anticorps se fixent sur les antigènes tumoraux et entraînent ainsi la mort des cellules tumorales.
- b) Les anticorps se fixent aux antigènes tumoraux et bloquent ainsi la prolifération tumorale.
- c) Les anticorps peuvent bloquer le mécanisme d'angiogenèse, limitant ainsi la croissance tumorale.
- d) Les cellules NK, activées par un anticorps monoclonal, peuvent éliminées directement les cellules tumorales.
- e) Les anticorps se fixent sur des lymphocytes non-fonctionnels. Ceci leur permet de retrouver leur fonction effectrice et ainsi induire la mort cellulaire. Dans ce type d'anticorps, on retrouve les anticorps monoclonaux anti-CTLA4 et anti-PD1.

4. Les outils génétiques en immunothérapie antitumorale :

Dans la recherche contre le cancer, de nombreuses études ont porté sur l'immunisation génétique de tumeurs solides. Le concept est d'utiliser des vecteurs plasmidiques ou viraux pour immuniser les patients. Cette approche est devenue obsolète car peu de résultats concluants ont été obtenus.

Néanmoins, les avancées récentes en biologie moléculaire et le développement d'outils de manipulation génétique permettent de modifier certaines cellules de l'immunité comme les lymphocytes.

La reprogrammation des lymphocytes T permet aux lymphocytes d'exprimer un récepteur chimérique capable d'identifier un antigène tumoral induisant alors l'activation des lymphocytes T. Ces cellules génétiquement modifiées sont appelées « CAR-T cells », CAR pour *Chimeric antigen receptor*. À l'heure actuelle, les CAR-T cells (dont les cibles sont nombreuses et variées : BCMA, CD19, etc) sont utilisées dans les hémopathies réfractaires aux traitements conventionnels(76). Cette thérapie, bien que présentant une efficacité spectaculaire chez les patients, peut présenter chez certain une forte toxicité. Les enjeux sont donc d'optimiser la toxicité et d'élargir les champs d'application de cette thérapie aux tumeurs solides par exemple.

4. Application dans les cancers bronchiques :

a. Introduction :

Les cancers du poumon sont la première cause de mortalité par cancer en France avec, en 2017, 31 000 décès. La survie des patients pronostiqués est faible, et ne représente que 17% des patients à 5 ans après le diagnostic(77).

Plusieurs facteurs ont été identifiés comme cancérogènes, c'est à dire pouvant entrainer le développement de cancers du poumon. Parmi ces facteurs, on y retrouve le tabac qui représente le premier facteur de risque dans les cancers du poumon. D'autres facteurs ont été identifiés, ils sont de nature environnementale ou professionnelle. On y retrouve notamment : l'amiante, les gaz d'échappement, le radon, les hydrocarbures polycycliques aromatiques, ...(78)

Les cancers bronchiques sont catégorisés en fonction du type de cellules, on retrouve deux principales catégories : les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) ainsi que les carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC), d'origine neuroendocrine.

Les carcinomes bronchiques non à petites cellules représentent la forme la plus fréquente des cancers bronchiques. Au sein de cette catégorie, on retrouve les carcinomes épidermoïdes qui se développent à partir de la paroi interne de la bronche, ainsi que les adénocarcinomes qui, eux, se développent à partir des glandes de la muqueuse bronchique(79).

Le diagnostic doit être évoqué lorsque l'on retrouve une symptomatologie thoracique persistante ou résistante aux traitements notamment chez les patients fumeurs ou ex-fumeurs.

Les signes cliniques évoquant un cancer du poumon sont nombreux :(80)

- Toux persistante,
- Hémoptysie : extériorisation de sang par l'arbre trachéobronchique,
- Symptômes d'obstruction bronchique,
- Envahissement lié à la présence d'une ou de plusieurs métastases,
- Altération de l'état général, perte de poids,
- Etc.

Le bilan initial est composé essentiellement d'examens d'imagerie : radiographie, scanner avec des coupes susmésocoliques, scanner ou IRM cérébrale, et lorsque le cancer semble localisé au niveau du thorax un TEP Scan. D'autres examens sont également réalisés comme des épreuves fonctionnelles respiratoires et des examens biologiques : hémogramme, débit de filtration glomérulaire, ionogramme complet, calcémie, transaminases, etc.(80)

Afin de confirmer le diagnostic, il est nécessaire d'avoir une preuve biologique. Celle-ci est obtenue soit directement sur la tumeur en réalisant une fibroscopie ou une ponction transpariétale, soit, s'il y a envahissement, sur les ganglions médiastinaux, soit sur une métastase.

Cette preuve histologique permet de préciser le type histologique du cancer : à petites cellules ou non, d'établir la classification TNM et de définir le stade de la maladie (du stade I au stade IV).(80)

Dans les cancers du poumon non à petites cellules (CBNPC), la recherche d'altérations moléculaires est systématique et permet d'orienter la prise en charge.

Certains éléments comme la classification TNM de la pathologie, le score de performance (PS) et la perte de poids doivent être documentés avant toute initiation de traitement ; ces éléments servent aussi de facteurs pronostiques.

Voici le détail de cette classification :

TX	Tumeur primitive non connue ou tumeur démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie
T0	Pas d'évidence de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronche lobaire (c'est-à-dire pas la bronche souche) T1a(mi) : adénocarcinome minimalement invasif T1a : tumeur ≤ 1 cm T1b : tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm T1c : tumeur > 2 cm et ≤ 3 cm
T2	Tumeur de plus de 3 cm et < 5 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes(1) : atteinte de la bronche souche sans envahissement de la carène, invasion de la plèvre viscérale, présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare T2a : tumeur > 3 cm et ≤ 4 cm T2b : tumeur > 4 cm et ≤ 5 cm
T3	Tumeur de plus de 5 cm et inférieure à 7 cm ou associée à un nodule tumoral distinct situé dans le même lobe ou ayant l'un des éléments suivants : atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet) atteinte du nerf phrénique atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde
T4	Tumeur de plus de 7 cm ou associée à un nodule tumoral dans un autre lobe du poumon atteint, ou envahissant l'une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène
NX	Les ganglions ne peuvent pas être évalués
N0	Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
N1	Métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct
N2	Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carénares
N3	Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sus-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux
MX	Les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées
M0	Absence de métastase à distance
M1	Métastase à distance : M1a : nodule(s) tumoral distinct dans le poumon controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin M1b : une seule métastase à distance dans un seul site M1c : plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

Tableau 1 : Classification TNM(80)

Cette classification permet d'orienter la stratégie thérapeutique en se basant sur les différents stades de la maladie existants :

- Stade I et II : maladie localisée,
- Stade III : maladie localement avancée,
- Stade IV : maladie métastatique.

Voici le détail des stades en fonctions de la classification TNM :

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Tableau 2 : Stades du cancer bronchique en fonction de la classification TNM(80)

Les objectifs de la prise en charge des patients atteints d'un cancer du poumon sont multiples et vont au-delà de la prise en charge de la pathologie elle-même.

Il existe cinq principaux objectifs dans le cancer du poumon :(81)

- Guérison : qui est possible en l'absence de métastase,
- Augmentation de la survie : la médiane de survie chez les patients métastatiques est de 14 mois, mais elle peut aller à plus de 4 ans chez certains patients,
- Amélioration de la qualité de vie : par la réduction des douleurs et l'arrêt des hémoptysies,
- Soutien de patient et de l'entourage,
- Prévention des complications pouvant être liées aux traitements.

Pour comprendre l'importance de l'immunothérapie dans les cancers bronchiques, nous allons étudier l'algorithme de la prise en charge des CBNPC de stade IV, c'est-à-dire métastatique.

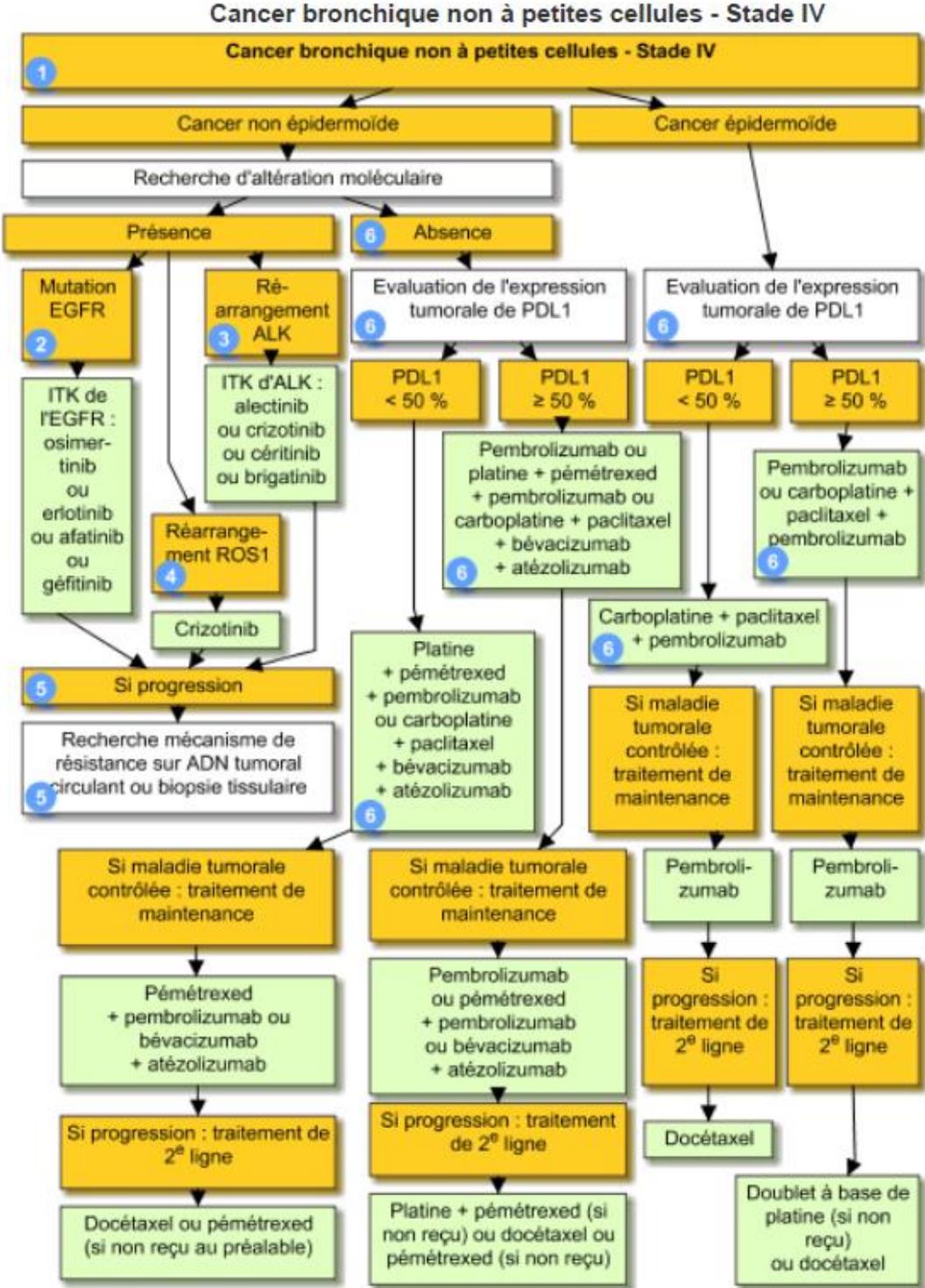


Tableau 3 : Stratégies thérapeutiques dans le cancer bronchique non à petites cellules de grade IV(82)

Pour rappel, la stratégie thérapeutique est définie en fonction du stade de la maladie, qui lui-même est basé sur la classification TNM de la tumeur du patient. Elle est également basée sur la présence ou non d'altération moléculaire (Numéro 1 sur le schéma).

Chez environ 10% des patients, on retrouve une tumeur avec une mutation activatrice du gène de l'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*). Cette mutation est recherchée par biologie moléculaire. Chez ses patients, le traitement de référence en première ligne est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR par voie orale (Numéro 2 sur le schéma).

Chez 5% des patients, on retrouve une tumeur avec un réarrangement de ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*). Cette altération est détectée par immunohistochimie et confirmé par FISH qui est une technique d'hybridation fluorescente (Numéro 3 sur le schéma).

Plus rare mais présent chez 1% des patients, le réarrangement de ROS1 entraîne une prise en charge par crizotinib (Numéro 4 sur le schéma).

Numéro 5 sur le schéma :

Lorsque les patients progressent sous thérapie ciblée, le traitement peut être maintenu si le patient perçoit toujours un bénéfice clinique.

Si la progression de la maladie est multisite, de nouvelles analyses moléculaires sur l'ADN tumoral sont effectuées afin de comprendre le mécanisme de résistance ou rechercher un changement histologique.

Numéro 6 sur le schéma :

Chez les patients dont la tumeur ne présente aucune anomalie moléculaire nécessitant une thérapie ciblée, le choix de la thérapie est basé sur l'expression de PD-L1 (*Programmed death ligand 1*) par la tumeur, l'état général du patient et l'histologie de la tumeur.

Si PD-L1 est exprimé à 50% ou plus, le traitement de première ligne sera un traitement d'immunothérapie associé à une chimiothérapie jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. L'immunothérapie utilisée est le pembrolizumab dont le but est

de restaurer la réponse immunitaire et démasquer les cellules tumorales initialement cachées.

Si PD-L1 est exprimé à moins de 50%, le traitement sera une combinaison entre la chimiothérapie, de type sels de platine ou taxol, et une immunothérapie anti-PD1.

Chez les patients répondeurs ou stables, un traitement de maintenance par immunothérapie et chimiothérapie de type bévacizumab (qui cible le VEGF afin de faire régresser les vaisseaux tumoraux) ou pémétréxed peut être conseillé au patient. Ce traitement sera alors administré jusqu'à la progression de la maladie.

Les patients âgés de plus de 70 ans et en bonne forme recevront une bithérapie à base de carboplatine (usage hors AMM) associé au paclitaxel.

Dans le cas où le patient présente un mauvais état général, c'est-à-dire avec un score de performance (PS) > 2, il lui sera proposé un traitement de support.

Le score de performance de l'Organisation Mondiale de la Santé est très important dans la stratégie thérapeutique des cancers du poumon. Il est également appelé score ECOG.

0	Activité physique intacte. Efforts possibles sans limitation.
1	Réduction des efforts. Autonomie complète.
2	Patient alité moins de 50 % du temps diurne. (Personne encore autonome. Se fatigue facilement. Nécessité de se reposer plus de 6 heures par jour.)
3	Patient alité plus de 50 % du temps diurne.
4	Dépendance totale. État quasi grabataire.

Tableau 4 : Score ECOG(82)

b. Une tumeur immunogène :

i. Effecteurs immunologiques et relations hôte-tumeur :

Durant de nombreuses années, les tumeurs bronchiques n'étaient pas considérées comme des tumeurs immunogéniques. En effet, les études, portées sur le lien entre l'immunité et le cancer, s'intéressaient principalement aux cancers du rein et au mélanome, au cancer de la peau.

Plusieurs études menées chez des patients ayant subi une transplantation et traités par immunosuppresseurs et chez des patients immunodéprimés présentant une infection par VIH ont permis de démontrer une augmentation de l'incidence de cancer de poumon au sein de ces populations(83)(84). De plus, chez des patients atteints de CBNPC présentant une survie à long terme, une réponse immunitaire spontanée a été détectée. Différents clones de lymphocytes T cytotoxiques ont été détectés avec une activité cytolytique contre la tumeur autologue. Ces lymphocytes ont été identifiés au sein de la tumeur(85).

Ces éléments ont permis d'établir le rôle de l'immunosurveillance dans le cancer du poumon.

Une infiltration de cellules immunitaires, telles que les lymphocytes B, lymphocytes T, cellules Natural Killer (NK), cellules myéloïdes, a lieu dans les tumeurs bronchiques. Des lymphocytes infiltrant les tumeurs sont observés couramment dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules comparés aux tumeurs neuroendocrines(86). La majorité des lymphocytes T infiltrant ces tumeurs sont des lymphocytes T CD8+ qui présentent un phénotype mémoire activé. L'étude de ces infiltrations a permis de démontrer qu'une forte infiltration de LT CD8+ était associée à une meilleure survie chez les patients atteints d'un CBNPC, ceci étant d'autant plus vrai chez les patients présentant un stade avancé(87)(88).

Les travaux de Al-Shibli *et al* ont permis de démontrer qu'une forte infiltration de lymphocytes B CD20+ au niveau épithélial et stromal, corrélée à la survie chez les patients présentant un CBNPC de stade I à III, ne représentait pas un facteur indépendant de pronostic(89). Cependant la présence de ces lymphocytes B CD20+ au niveau péri-tumoral a été démontré comme un facteur de bon pronostic chez les patients atteints d'un CBNPC, d'autant plus dans les tumeurs non épidermoïdes(90).

Les cellules Natural Killer (NK), effecteurs de l'immunité innée, sont retrouvées en moindre proportion dans les tumeurs bronchiques que dans le tissu bronchique sain. Cependant, la présence de ces cellules NK est associée à un pronostic favorable pour les patients atteints d'un CBNPC, notamment dans les carcinomes épidermoïdes(91).

D'autres marqueurs sont en revanche associés à un mauvais pronostic. Parmi ceux-ci, on retrouve la présence, dans le sang, de cytokines inflammatoires ou l'augmentation de la CRP traduisant un état inflammatoire chronique, ainsi que la présence de macrophages inflammatoires pro-angiogéniques dans la tumeur(92).

Les polymorphismes associés à certaines molécules du système immunitaire, telles que le ligand de Fas ou certaines cytokines, ont été corrélés à la survie des patients présentant un CBNPC ainsi qu'au risque de récurrence(93)(94).

Une méta-analyse menée en 2012 sur la base d'essais cliniques randomisés chez des patients présentant un CBNPC avancés utilisant des immunothérapies, comme des anticorps monoclonaux ou des vaccins anticancéreux, a permis de démontrer un bénéfice clinique de l'immunothérapie chez les patients atteints d'un CBNPC avancés. Les immunothérapies utilisées ont permis d'apporter un bénéfice clinique en terme de réponse objective, de survie globale et de survie sans progression(95).

L'ensemble de ces éléments, les effecteurs immunologiques et les interactions hôte-tumeur, démontrent le rôle important du système immunitaire dans le contrôle des cancers bronchiques non à petites cellules.

ii. Les antigènes tumoraux :

Historiquement, le premier antigène tumoral a été mis en évidence chez un patient atteint de mélanome. Depuis cette découverte, de nombreux antigènes associés aux tumeurs et reconnus par le système immunitaire de l'Homme ont été identifiés(96).

Ces antigènes sont aujourd'hui classés en cinq groupes :

- Antigènes dérivés de virus associés aux tumeurs, provenant notamment des virus suivants : virus Epstein Barr, papillomavirus, virus de l'hépatite B, virus de l'hépatite C, ...
- Antigènes de différenciation qui correspondent à des antigènes tissulaires exprimés par les cellules normales et surexprimés par les cellules tumorales. Un risque d'auto-immunité existe en cas de réponse antitumorale dirigée contre ces antigènes.
- « Antigènes de type cancer testis » qui sont des antigènes spécifiques de la tumeur en dehors d'une expression dans les cellules germinales comme les ovocytes ou les spermatogonies. Ces cellules issues de la lignée germinale n'expriment pas de molécules HLA, l'absence de présentation antigénique aux lymphocytes T diminue le risque d'auto-immunité.
- Antigènes mutés qui résultent de mutations somatiques d'antigènes initialement exprimés dans les cellules normales. Cela confère à ces antigènes une spécificité pour la tumeur unique.
- Antigènes surexprimés dans les tumeurs par rapport aux tissus sains et qui ne présentent pas de spécificité tissulaire.

Dans les cancers du poumon, les antigènes associés présentent quelques particularités. Dans l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de virus qui soient associés à ce type de cancer, et aucun antigène de différenciation n'a été identifié comme pouvant être reconnu par le système immunitaire des patients atteints d'un cancer du poumon(97).

En revanche, chez ces patients, des antigènes dérivés de protéines mutées, telles que l'enzyme malique, $\alpha 4$ actinine, NF-YC, ras, P53, ou de réarrangement génique, tel EML4-ALK, peuvent être reconnus par leurs anticorps ou leurs lymphocytes T(85).

De plus en plus d'études de séquençage du génome de tumeurs pulmonaires sont menées, permettant de caractériser des antigènes mutés caractéristiques du cancer

du poumon. Ce nombre d'antigènes mutés identifiés augmente fortement depuis quelques années. Les premières études menées dans les années 2010 ont permis de mettre en évidence que chez chaque patient atteint d'un cancer du poumon pas moins de 25 gènes étaient mutés. Ces mutations n'étaient pas localisées de façon homogène chez chaque patient(98).

Ces gènes mutés sont bien plus fréquents chez les patients fumeurs, faisant du tabac le premier facteur de risque(99). Le cancer du poumon représente l'une des tumeurs avec le plus fort taux de mutations.

Une réponse immunitaire cellulaire ou humorale naturelle contre ces antigènes peut, en fonction de ce dernier, être corrélée à un pronostic clinique favorable(85)(100).

c. Les mécanismes d'échappement :

Nous avons vu que les LT CD8+ et les cellules NK, dans les cancers bronchiques, étaient associés à un meilleur pronostic ; cependant au niveau tumoral elles présentent un déficit fonctionnel.

Les LT CD8+ infiltrant les tumeurs possèdent une capacité proliférative, de production de cytokines Th1 et une cytotoxicité diminuée(101).

De même au sein des cellules NK, le phénotype et la fonction de ces cellules, infiltrant les tumeurs bronchiques, sont différents par rapport aux cellules NK infiltrant des tissus sains. Dans le tissu tumoral, une diminution de l'expression de récepteurs activateurs et de la fonction cytolytique ont été observées chez les cellules NK(102).

Cette déficience fonctionnelle peut être expliquée par différents mécanismes.

i. La modification des cellules tumorales :

La modification des cellules tumorales représente l'un des principaux mécanismes à l'origine de l'échappement au système immunitaire. Cette modification permet une diminution du système immunitaire à reconnaître les cellules tumorales et ainsi les détruire.

Une diminution de l'expression des molécules du CMH de classe 1 ainsi qu'une diminution d'antigènes tumoraux expliqueraient en partie ce mécanisme d'échappement dans les cancers bronchiques(103).

Par ailleurs, l'expression de molécules suppressives telles que HLA-G ou PD-L1 peut être identifiée dans les cellules tumorales bronchiques. Ces molécules suppressives inhibent l'activité cytolytique des cellules NK.

Plusieurs travaux ont démontré que la fixation de PD-L1 à son récepteur PD-1 exprimé sur les lymphocytes T CD8+ induisait une perte de fonction chez ce dernier(104).

ii. L'induction d'un microenvironnement suppresseur :

Le second mécanisme impliqué dans l'échappement tumoral au système immunitaire est l'induction d'un microenvironnement tumoral.

Les cellules tumorales pulmonaires produisent des facteurs immunosuppresseurs tels que le PGE2, l'IL-10 ou le TGF β . Certaines enzymes, comme l'indoléamine 2,3 dioxygénase ou l'arginase, catabolisent certains acides aminés nécessaires aux fonctions et à la survie des lymphocytes T(105).

Les cellules tumorales peuvent aussi induire l'accumulation de différentes populations immunosuppressives comme les lymphocytes T régulateurs (Treg) et les cellules myéloïdes suppressives (MDSC) qui ont la capacité de contrôler le développement d'une réponse T CD8+ ou NK(106).

Une grande accumulation de LTreg peut s'expliquer par plusieurs mécanismes dont la conversion de lymphocytes T conventionnels en LTreg par des cellules dendritiques immatures. D'autres mécanismes comme la prolifération des LTreg préexistants ou le recrutement de LTreg au sein de la tumeur sont impliqués dans cette forte infiltration de LTreg(107).

Le blocage de la maturation des CD est également une cause de cette forte accumulation. La maturation des CD peut être bloquée par les cytokines suppressives, qui sont produites dans le microenvironnement tumoral, mais également par le VEGF-A, qui est impliqué dans la néoangiogenèse tumorale. Ces derniers agissent donc directement sur la prolifération des LTreg(108).

Enfin, les tumeurs peuvent engendrer l'épuisement des LT CD8+, ces derniers perdent alors leurs fonctions. Les LT CD8+ épuisés expriment la molécule de costimulation inhibitrice PD-1. Dans les CBNPC, on retrouve des LT CD8+ exprimant fortement PD-1 ; ces lymphocytes ont donc une capacité réduite à proliférer et à produire des cytokines(109).

Le TGF β produit au niveau tumoral semble être impliqué dans la perte d'expression des récepteurs activateurs à la surface des cellules NK(102).

d. Traitements d'immunothérapie :

Les thérapies ciblées, dont font partie les traitements d'immunothérapie, sont un nouveau type de traitement du cancer qui tire parti des différences biologiques entre les cellules cancéreuses et les cellules saines pour cibler principalement les cellules malignes. Les thérapies ciblées sont dirigées délibérément vers des cibles moléculaires spécifiques qui permettent la croissance et la progression tumorales.(10) La thérapie ciblée vise à épargner les cellules saines et à provoquer moins d'effets secondaires.(10)

Les thérapies ciblées visent soit :

- Les cellules tumorales plus spécifiquement, utilisant des antigènes de surfaces exprimés de manière très sélective (par exemple le CD20 à la surface des cellules B).
- Un mécanisme moléculaire lié à la transformation des cellules néoplasiques.

Avant le traitement, il est nécessaire de déterminer que la cible est présente et active dans la tumeur. Ainsi, les tumeurs doivent être classées selon des critères moléculaires avant l'administration d'une thérapie ciblée particulière.

Les thérapies ciblées peuvent agir sur une ou plusieurs des capacités acquises nécessaires à la croissance et à la progression des cellules tumorales :(10)

- L'indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération,
- La perte du contrôle du cycle cellulaire,
- La perte de capacité de la mort cellulaire programmée (apoptose),
- L'acquisition d'un phénotype d'immortalité des lignées cellulaires,
- Le développement des capacités d'invasion et de métastase,
- La stimulation de l'angiogenèse spécifique à la tumeur,
- La dérégulation du métabolisme cellulaire,
- La mise en place d'une angiogenèse spécifique à la tumeur,
- Le développement de l'instabilité génomique et du potentiel de mutation génomique,
- La formation de l'inflammation locale.

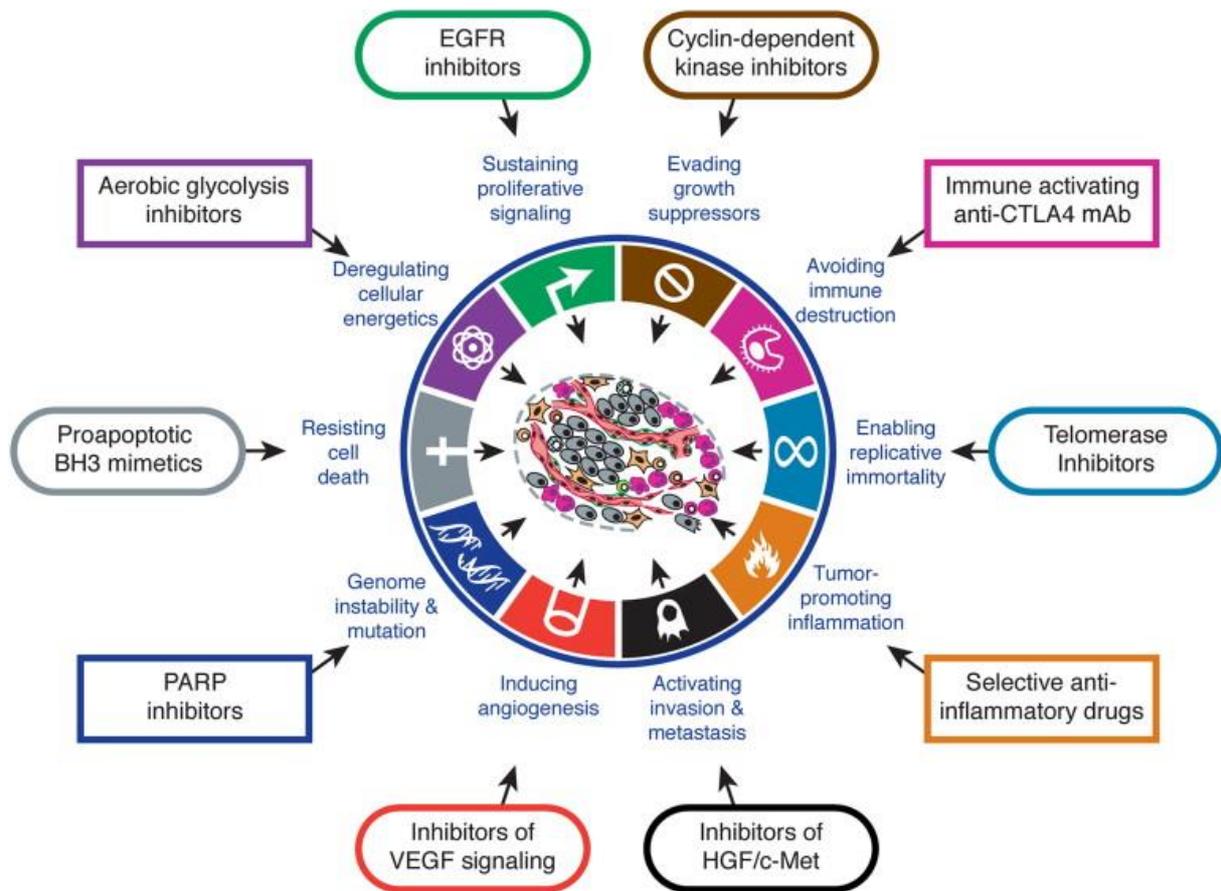


Figure 6 : Caractéristiques tumorales établies et émergentes nécessaires à la croissance et à la progression(10)

Les thérapies ciblées sont souvent administrées en association à une chimiothérapie. Il existe 2 grandes familles de thérapies ciblées : les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de kinase.

i. Immunomodulateurs :

La reconnaissance d'un lymphocyte T par le récepteur T d'un complexe HLA-peptide est nécessaire pour l'activation du lymphocyte T. À la suite de cette activation, un deuxième signal est délivré par différentes molécules de costimulation comme le CD28.

Pour permettre de réguler l'activation du LT, des molécules de costimulation inhibitrices (MCI), comme CTLA-4 ou PD-1, sont induites, dans un second temps, sur les LT. Ces MCI, après avoir interagi avec leurs ligands, vont inhiber différentes fonctions des lymphocytes T. Au cours d'une stimulation antigénique chronique, c'est le cas dans les cancers, il a été mis en évidence que les LT exprimaient ces molécules de costimulation inhibitrice à des niveaux élevés. Cette expression des MCI entraînent une perte de fonction des LT, elles entrent donc dans un état d'anergie ou d'« épuisement »(110).

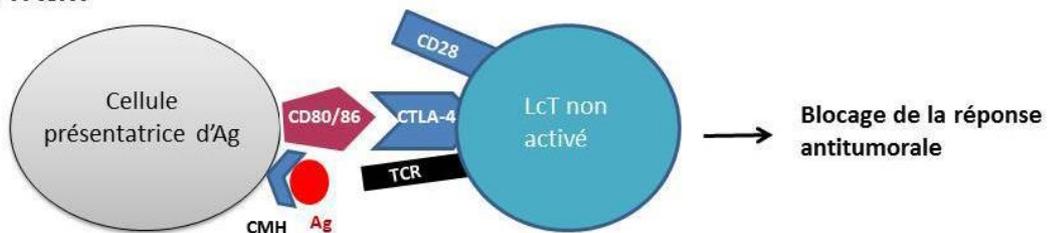
Depuis quelques années, des anticorps sont développés pour inhiber ces interactions entre les molécules de costimulation inhibitrice et leurs ligands afin de sortir les LT CD8+ de leur état d'anergie.

1. Anti-CTLA-4 :

CTLA-4 est une molécule de costimulation inhibitrice, c'est-à-dire qu'elle délivre un signal inhibiteur aux lymphocytes T après une interaction avec les molécules CD80 et CD86. Les anticorps anti-CTLA-4, en bloquant cette interaction, permettent aux lymphocytes T de sortir de leur état d'anergie ; il résulterait une stimulation de la réponse immunitaire antitumorale endogène (numéro 2 sur la figure ci-dessous).

Les lymphocytes T régulateurs (LTreg), cellules clés de l'immunosuppression, peuvent exprimer CTLA-4 à leur surface. Des études précliniques ont permis de mettre en évidence que l'anticorps anti-CTLA-4 pouvait également éliminer les LTreg CTLA-4⁺ grâce à un mécanisme de cytotoxicité dépendant des anticorps (ADCC)(111).

1. Sans l'AcM



2. Avec l'AcM

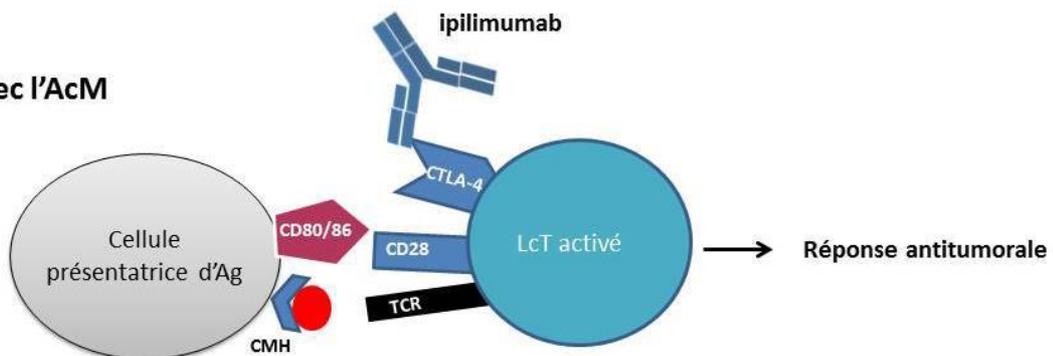


Figure 7 : Blocage de la voie du CTLA-4(112)

L'ipilimumab (Yervoy®), d'isotype IgG1, pouvant donc être responsable d'ADCC, a démontré son efficacité chez des patients présentant un mélanome métastatique en prolongeant leur survie de 4 mois mais avec une réponse durable seulement chez 10-15% d'entre eux(113). Un autre anticorps anti-CTLA-4, le tremelimumab d'isotype IgG2, a démontré moins d'efficacité pour l'ADCC laissant suggérer un rôle de l'ADCC dans l'efficacité de ces anticorps.

Dans une étude de phase 2, l'ipilimumab a été administré à des patients atteints de cancers du poumon de stade 3b et 4 en association avec une chimiothérapie (paclitaxel + carboplatine) injectée de façon soit séquentielle soit simultanée. L'administration séquentielle de l'anti-CTLA-4 associée à la chimiothérapie montre une amélioration légère de la survie sans progression par rapport aux patients ne recevant que la chimiothérapie (5,1 mois versus 4,2 mois ($p = 0,02$)). L'ipilimumab n'avait pas n'a pas eu d'impact sur la survie globale(114).

2. Blocage de l'axe PD-1-PD-L1 :

A mesure que les cellules cancéreuses se développent, des altérations génétiques s'accumulent et des antigènes spécifiques de la tumeur s'expriment à la surface des cellules. Les cellules immunitaires devraient reconnaître ces nouveaux antigènes et cibler la cellule pour la détruire par des voies immunologiques normales. Les inhibiteurs de points de contrôle sont des protéines qui jouent un rôle dans la régulation du système immunitaire (115). Le récepteur de mort cellulaire programmée (PD-1) est un de ces inhibiteurs de points de contrôle qui agit comme un régulateur négatif des cellules T (il agit comme un interrupteur « Off ») dans des circonstances normales. Sur les cellules T, PD-1 se lie au ligand-1 (PD-L1) ou PD-L2 sur les cellules normales et cette interaction maintient les cellules T dans un état inactif.(115)

Cependant, certaines cellules tumorales ainsi que des cellules immunitaires dans le microenvironnement tumoral peuvent également exprimer des ligands de PD-1, permettant aux cellules tumorales d'échapper à l'attaque immunitaire (numéro 1 dans la figure ci-dessous). Les anticorps monoclonaux, dirigés contre les inhibiteurs de PD-1, se lient au récepteur des cellules T et empêchent l'interaction avec PD-L1 ou PD-L2 (numéro 2 sur la figure ci-dessous). Le blocage de la liaison de PD-1 avec les ligands potentialise donc la réponse des cellules T contre les cellules tumorales, permettant la destruction des cellules via des processus immunologiques normaux.(116,117)

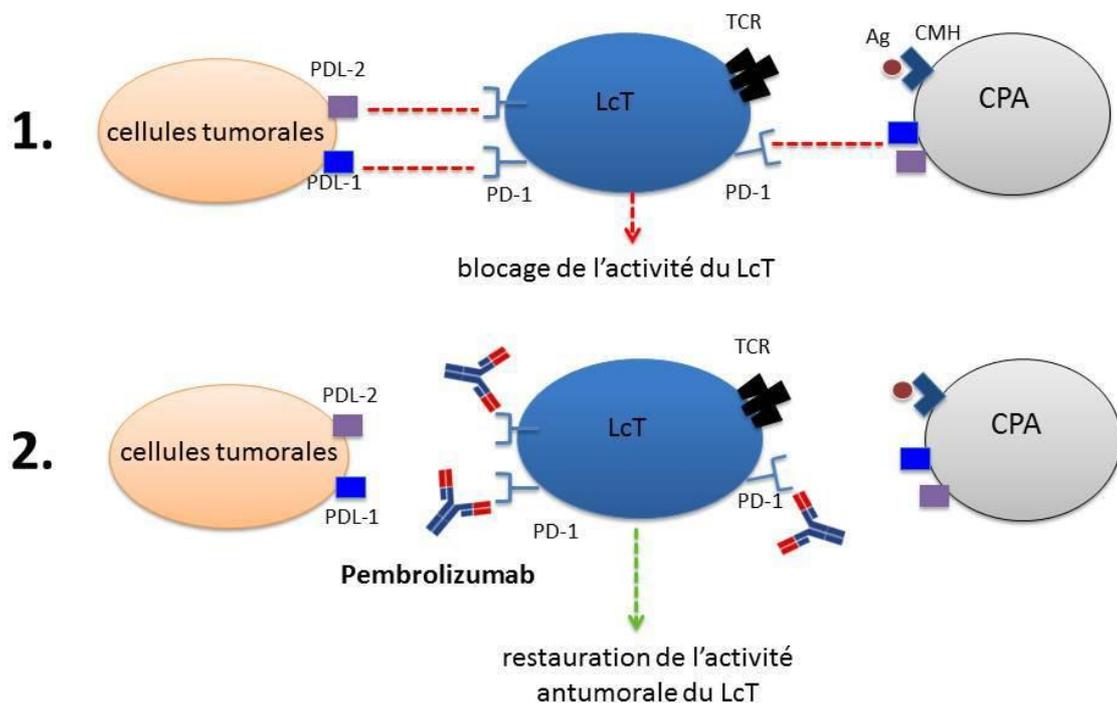


Figure 8 : Blocage de la voie PD-1-PD-L-1(118)

Les résultats des essais cliniques de phase 1/2 d'administration d'anti-PD1 ou d'anti-PD-L1 ont renversé le paradigme existant. En effet ces résultats ont permis de mettre en évidence l'efficacité de l'immunothérapie dans les cancers du poumon.

Chez 17 à 25% des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules des réponses cliniques ont été observées, notamment chez des patients ayant déjà reçu plusieurs lignes thérapeutiques.

Les réponses cliniques avec l'immunothérapie sont durables et peuvent être observées dans les carcinomes épidermoïdes ainsi que dans les adénocarcinomes(119,120).

Concernant la toxicité des anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1, celle-ci semble être moins importante que celle observée avec les anticorps anti-CTLA-4. Chez 14% des patients traités des toxicités de grade 3-4 sont apparues. La principale complication observée de grade 3 et 4 était l'apparition de pneumopathie interstitielle. Cela représentait moins de 3% des cas(121).

Les récentes données de l'étude de phase III KEYNOTE-189, ayant permis d'obtenir une mise sur le marché et un remboursement pour l'indication suivante « KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK. », vont nous permettre d'étudier les dernières données d'efficacité et de tolérance d'une immunothérapie anti-PD1.(122)

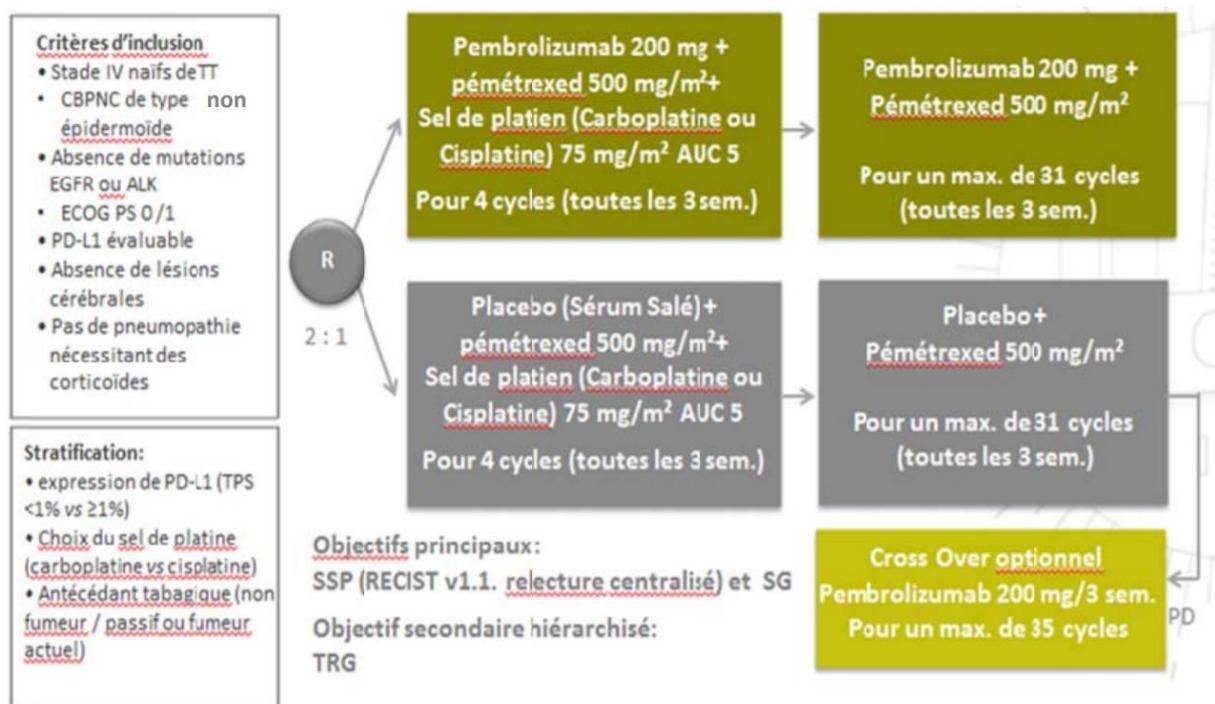


Figure 9 : Schéma de l'étude KEYNOTE-189(122)

Les résultats ont été récoltés lors d'une première analyse intermédiaire avec un suivi médian de 10,5 mois (0,2 mois à 20,4 mois).

Lors de cet essai, 616 patients ont été inclus et randomisé avec un ratio 2:1 :

- 410 patients pour le groupe pembrolizumab + chimiothérapie,
- 206 patients pour le groupe chimiothérapie seule.

Le premier co-critère de jugement principal était la survie globale. La médiane de survie n'a pas été atteinte, selon la méthode de Kaplan-Meier, dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et a été de 11,3 mois dans le groupe comparateur. Le *Hazard Ratio* dans ce bras comparateur était de 0,49, ce qui correspond donc à une diminution de 51% du risque de décès. Dans le bras pembrolizumab + chimiothérapie, 127 patients sont décédés, ce qui représente 31,0%, et 108 patients sont décédés dans le bras chimiothérapie seule, ce qui représente 52,4%.(122)

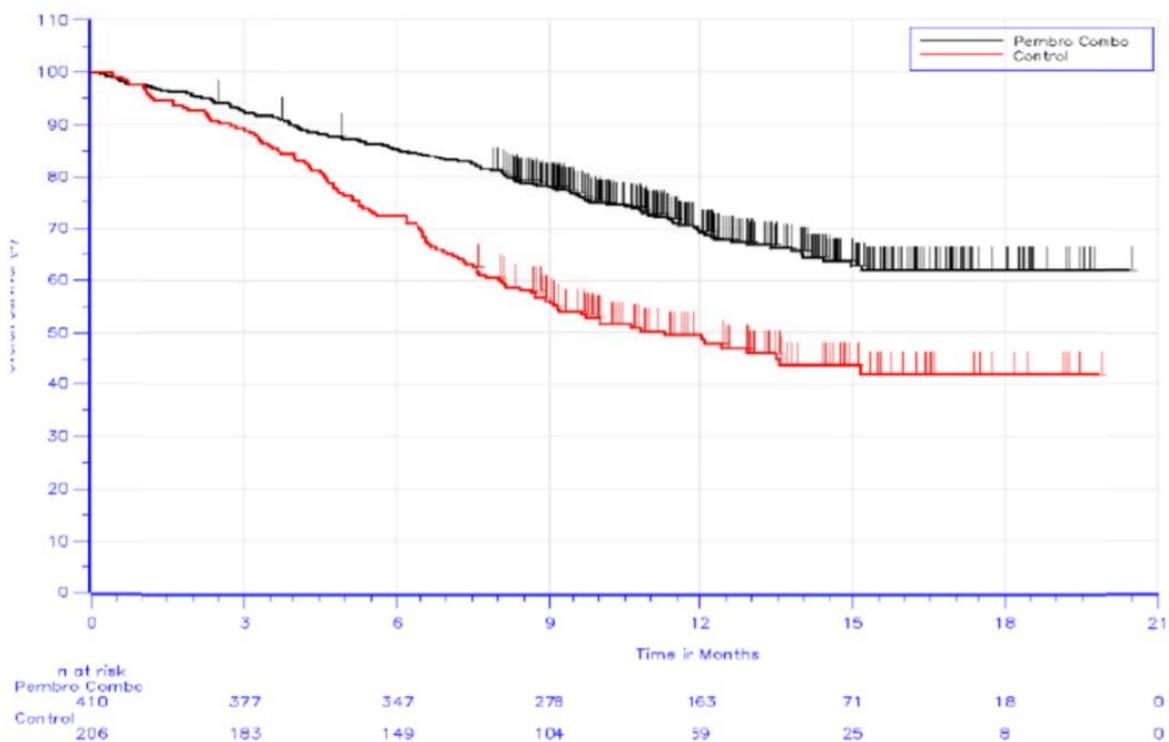


Figure 10 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population en intention de traiter, analyse intermédiaire du 8 novembre 2017)(122)

Le second co-critère de jugement principal est la survie sans progression (SSP). La médiane de SSP a été de 8,8 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 4,9 mois pour le groupe comparateur. Cela représente donc un gain de 3,9 mois en faveur de patients bénéficiant de l'association pembrolizumab + chimiothérapie. Le *Hazard Ratio* était de 0,52, soit une réduction du risque de progression ou de décès de 48%.(122)

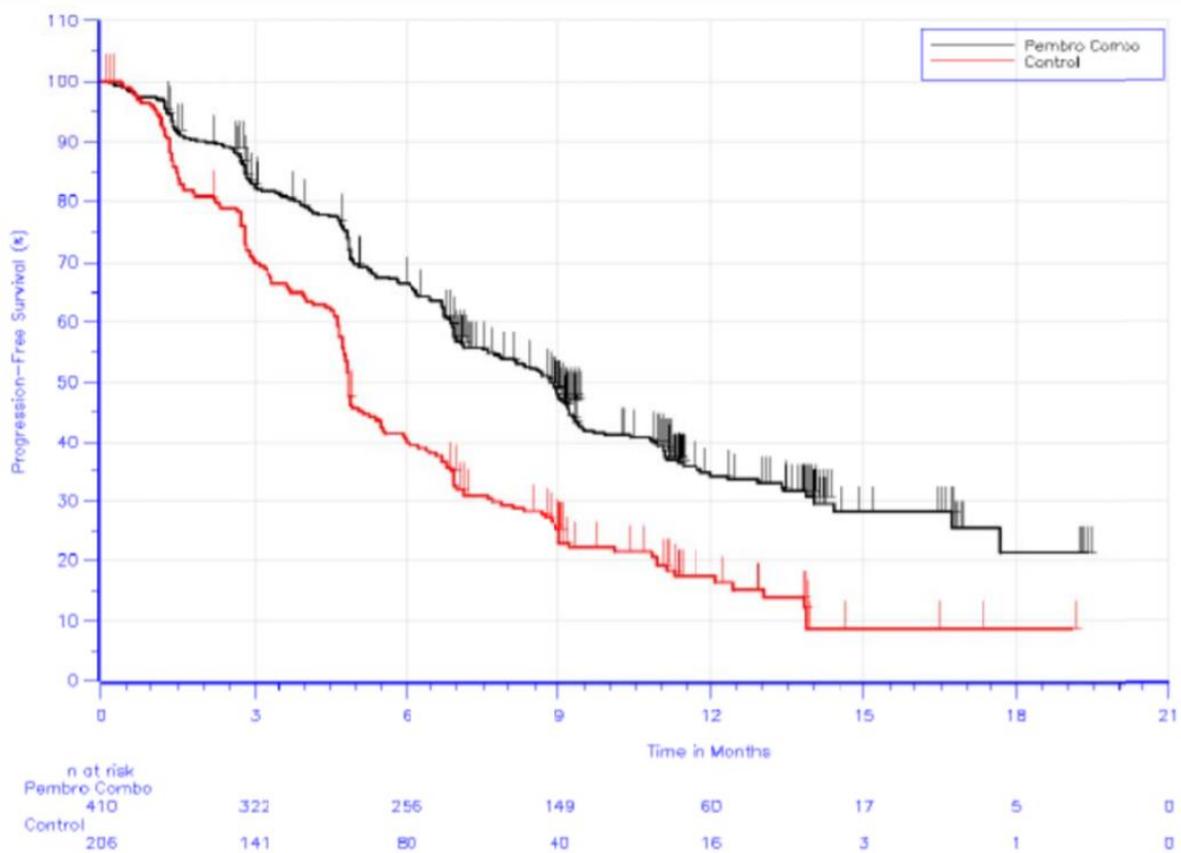


Figure 11 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant (population en intention de traiter, analyse intermédiaire du 8 novembre 2017)(122)

Dans cette étude, la tolérance a également été étudiée. L'incidence d'arrêt d'un des traitements pour cause d'effet indésirable a été de 27,7% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie *versus* 14,9% pour l'autre groupe.(122)

La fréquence des effets indésirables de grades 3 à 5 liés au traitement était augmentée dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie avec 48,4% *versus* 39,6% pour le groupe chimiothérapie seule. De la même manière, les effets indésirables graves avaient une survenue plus importante (18,8%) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie que dans le groupe chimiothérapie seule (9,4%).(122)

De plus, des différences de tolérance ont été rapportées entre les patients âgés de plus de 75 ans et les patients plus jeunes. Il a été observé notamment une survenue plus importante d'événements cardiovasculaires (34,1% *vs* 8,3%) et cérébrovasculaires (12,2% *vs* 0%) dans le groupe pembrolizumab.(122)

Cette étude clinique nous permet donc de confirmer le bénéfice clinique apporté par l'immunothérapie dans le cancer du poumon par rapport aux thérapies classiques (la chimiothérapie dans le cadre de l'étude KEYNOTE-189) que ce soit en termes de survie globale mais aussi de survie sans progression. Concernant la tolérance, la survenue d'effets indésirables est supérieure mais ces derniers sont gérables et attendus. Un doute subsiste néanmoins chez les patients de plus de 75 ans.

Petit aparté dans le mélanome où l'association d'une immunothérapie anti-CTLA-4 et d'une immunothérapie anti-PD-1 a été testée. L'association de ces deux types d'immunothérapie a permis d'obtenir 40% de taux de réponses cliniques important avec une réduction du volume globale de la tumeur de plus de 80% chez 30% des patients. Cependant une forte toxicité a été observée avec 53% de grade 3 ou 4(123).

Cette étude montre qu'agir sur le CTLA-4 et le PD-1, les deux principales molécules de costimulation inhibitrice, permet de sortir les lymphocytes T CD8 de leur état d'anergie et ainsi obtenir des bénéfices cliniques pour les patients.

ii. Vaccins anti-cancers :

Suite à la démonstration de l'efficacité du vaccin Provenge, sipuleucel, chez des patients présentant un cancer de la prostate résistant aux inhibiteurs d'androgènes et sans métastases viscérales, les vaccins anticancers ont intéressé davantage les scientifiques(124).

Dans les cancers bronchiques, il existe plusieurs vaccins reposant sur des éléments différents : peptides, protéines recombinantes, anticorps anti-idiotypes, etc. Cependant, les résultats cliniques de phase 2 et 3 publiés ne permettent pas de démontrer un bénéfice dans la population globale traitée mais ces vaccins pourraient apporter une efficacité clinique dans un sous-groupe de patients. (125)

Dans un essai de phase IIb incluant des patients présentant un cancer bronchique de stade IIIB et IV et traités par une chimiothérapie associant un vaccin ou non n'a montré aucun bénéfice clinique du vaccin dans la population totale. Le vaccin utilisé reposait sur le virus de la vaccine recombinant codant pour l'antigène Muc1 associé à l'IL-2.(126)

Toutefois dans cet essai clinique, une efficacité clinique a été observée chez les patients présentant des concentrations basales de cellules NK activées normales ; la *p-value* était de 0,02.

Lors de l'essai START, une phase III, des patients présentant un cancer du poumon non réséquables de stade IIIB et ayant été préalablement traités par une radiochimiothérapie ont reçu un vaccin antitumoral, composé d'un lipopeptide dérivé de l'antigène Muc1, ou un placebo. Il y avait 829 patients dans le bras vaccin antitumoral et 410 dans le bras placebo. La survie entre les deux groupes était respectivement de 25,6 mois et 22,3 mois. Ces résultats de survie n'étaient pas significativement différents avec une *p-value* de 0,123.(127)

Lors des analyses en sous-groupes, on s'est aperçu que dans le sous-groupe des patients traités préalablement par radiochimiothérapie synchrone ou non-séquentielle, la survie était de 30,8 mois dans le bras vaccin antitumoral *versus* 20,6 mois dans le bras placebo avec une *p-value* de 0,016.(127)

D'autres études cliniques ont été menées avec des profils de patients différents. Il ressort dans la majorité une absence de différence en termes de survie dans les deux bras étudiés. Néanmoins, dans certains sous-groupes, les analyses ont permis de démontrer un bénéfice clinique pour ces patients.

A l'heure actuelle, aucun vaccin anticancer n'a d'autorisation de mise sur le marché car les résultats des études cliniques ne démontrent pas de bénéfice dans la population générale.

e. Conclusion :

Ces dernières années, les résultats cliniques obtenus avec le blocage de l'axe PD-1-PD-L1 constituent une avancée majeure dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules. Les récents résultats cliniques du pembrolizumab, par exemple, le montrent. A ce jour quatre indications sont retenues (128):

- Keytruda est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.
- Keytruda, en association à une chimiothérapie pémétréxed et sel de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique non épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.
- Keytruda, en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique épidermoïde.
- Keytruda est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir Keytruda.

L'une des pistes thérapeutiques étudiée par Bristol Myers Squibb a été d'associer deux immunothérapies entre-elles : une immunothérapie anti-PD-1 et une immunothérapie anti-CTLA-4. Dans l'essai CHECKMATE 227, l'association nivolumab-ipilimumab (anti-PD1 + anti-CTLA-4) a montré une augmentation significative de la survie sans progression, par rapport à la chimiothérapie chez des patients présentant un CBNPC avec un potentiel mutationnel élevé(129). Ces résultats montrent également l'importance du rôle du profil mutationnel de la tumeur dans la sélection des patients.

Aujourd'hui, les vaccins thérapeutiques n'ont pas encore réussi à s'implanter dans l'arsenal thérapeutique disponible pour les patients atteints d'un cancer bronchique. La principale hypothèse à la résistance à ces vaccins est l'immunosuppression liée au microenvironnement tumoral. Les chimiothérapies, étant capables de lever cette immunosuppression, devraient conduire à de futures associations thérapeutiques(130). Certaines études ont fait le constat de l'existence de synergies entre les vaccins anti-cancers et d'autres molécules comme les immunomodulateurs.

Le point essentiel aujourd'hui dans la prise en charge des cancers bronchiques est la sélection des patients. En effet, la sélection des patients, selon certains biomarqueurs, permet de prédire la réponse clinique chez ces derniers, permettant ainsi une personnalisation de la médecine et une optimisation thérapeutique.

5. Conclusion :

Après avoir mené une recherche sur l'origine du Cancer, on s'aperçoit que celui-ci était déjà mentionné à l'époque de l'Égypte Antique, au XVIème siècle av.J-C. Au fil des siècles, la littérature est plus ou moins riche.

Dès le XIXème siècle, on retrouve des études relatives à l'Immunologie.

A partir du XXème siècle, les différents travaux scientifiques relatent des avancées qui ont fait se croiser l'Oncologie et l'Immunologie.

A l'issue de ces travaux, on a pu constater l'importance de certaines cellules immunitaires dans le cancer, notamment pour les tumeurs immunogènes. Il a également été constaté que la présence de certaines cellules immunitaires au sein du microenvironnement tumoral était un facteur pronostic, très intéressant lors de la mise en place de la thérapie.

Ces travaux ont également permis de mettre en évidence l'existence de certaines voies de signalisation, comme la voie PD1-PDL1, à l'origine de la découverte de nouvelles thérapies innovantes, dont l'immunothérapie.

Nous ne sommes aujourd'hui qu'au début de l'immunothérapie dans les cancers bronchiques, demain nous réserve très certainement de grandes avancées thérapeutiques pour ces patients.

L'avenir pour les patients de demain est moins sombre de ce fait, grâce aux multiples avancées cliniques, biologiques, thérapeutiques.

Tout ceci permettant de conclure sur une note d'espoir.

6. Bibliographie :

1. Pradeu T. Chapitre 1. Comment définir l'immunologie et ses deux concepts centraux, le soi et le non-soi ? In: Les limites du soi : Immunologie et identité biologique [Internet]. Montréal: Presses de l'Université de Montréal; 2017 [cité 17 nov 2020]. p. 21-52. (Analytiques). Disponible sur: <http://books.openedition.org/pum/2234>
2. Sibia J, de Strasbourg C. Histoire de l'immunologie et saga de l'auto-immunité. :37.
3. Définition cancer [Internet]. [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer>
4. Universalis E. DÉCOUVERTE DU PAPYRUS EBERS [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/decouverte-du-papyrus-ebers/>
5. Ebers papyrus | Egyptian texts [Internet]. Encyclopedia Britannica. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/topic/Ebers-papyrus>
6. Histoire et définition | Centre Paul Strauss [Internet]. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.centre-paul-strauss.fr/comprendre-le-cancer/histoire-et-definition>
7. Sournia J-C. Les maladies ont une histoire. Seuil; 1985.
8. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*. 1976;194(4260):23-8.
9. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *science*. 2013;339(6127):1546-58.
10. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*. 2011;144(5):646-74.
11. Branzei D, Foiani M. Regulation of DNA repair throughout the cell cycle. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(4):297-308.
12. Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, Hu B, Jin C, Flavell RA. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(11):759-71.
13. Laurence Zitvogel, Guido Kroemer (eds.) - Oncoimmunology_ A Practical Guide for Cancer Immunotherapy-Springer International Publishing (2018).pdf.
14. Giraldo NA, Becht E, Vano Y, Sautès-Fridman C, Fridman WH. The immune response in cancer: from immunology to pathology to immunotherapy. *Virchows Arch*. 2015;467(2):127-35.
15. Crusz SM, Balkwill FR. Inflammation and cancer: advances and new agents. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(10):584-96.
16. Moore PS, Chang Y. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(12):878-89.
17. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):298-306.
18. Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol*. 2010;11(10):889-96.
19. Bindea G, Mlecnik B, Tosolini M, Kirilovsky A, Waldner M, Obenauf AC, et al. Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer. *Immunity*. 2013;39(4):782-95.
20. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol*. 2008;9(5):503-10.

21. Palucka K, Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):265-77.
22. Gardner A, Ruffell B. Dendritic cells and cancer immunity. *Trends Immunol*. 2016;37(12):855-65.
23. Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(7):523-32.
24. Becht E, Giraldo NA, Germain C, de Reynies A, Laurent-Puig P, Zucman-Rossi J, et al. Immune contexture, immunoscore, and malignant cell molecular subgroups for prognostic and theranostic classifications of cancers. In: *Advances in immunology*. Elsevier; 2016. p. 95-190.
25. Zhang N, Bevan MJ. CD8+ T cells: foot soldiers of the immune system. *Immunity*. 2011;35(2):161-8.
26. Speiser DE, Ho P-C, Verdeil G. Regulatory circuits of T cell function in cancer. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):599-611.
27. Balkwill F, Montfort A, Capasso M. B regulatory cells in cancer. *Trends Immunol*. 2013;34(4):169-73.
28. Burnet F. The concept of immunological surveillance. In: *Immunological Aspects of Neoplasia*. Karger Publishers; 1970. p. 1-27.
29. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331(6024):1565-70.
30. surveillance immune antitumorale et échappement - PDF Free Download [Internet]. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/61218764-Surveillance-immune-antitumorale-et-echappement.html>
31. Mosmann T, Coffman R. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol*. 1989;7(1):145-73.
32. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang Y-H, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*. 2005;6(11):1133-41.
33. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:485-517.
34. Chatenoud L, Salomon B, Bluestone JA. Suppressor T cells—they're back and critical for regulation of autoimmunity! *Immunol Rev*. 2001;182(1):149-63.
35. Basu R, Hatton RD, Weaver CT. The Th17 family: flexibility follows function. *Immunol Rev*. 2013;252(1):89-103.
36. Jass J. Lymphocytic infiltration and survival in rectal cancer. *J Clin Pathol*. 1986;39(6):585-9.
37. Pagès F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Asslaber M, Tosolini M, Bindea G, et al. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):5944-51.
38. Vacchelli E, Aranda F, Eggermont A, Galon J, Sautes-Fridman C, Zitvogel L, et al. Trial Watch: Tumor-targeting monoclonal antibodies in cancer therapy. *Oncoimmunology*. 2014;3(1):e27048.
39. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH 17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006;441(7090):235-8.

40. Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med*. 2004;10(9):942-9.
41. Carreras J, Lopez-Guillermo A, Fox BC, Colomo L, Martinez A, Roncador G, et al. High numbers of tumor-infiltrating FOXP3-positive regulatory T cells are associated with improved overall survival in follicular lymphoma. *Blood*. 2006;108(9):2957-64.
42. Définition classification TNM [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/classification-TNM>
43. Masson E. Tests immunohistochimiques PD-L1 dans les cancers du poumon non à petites cellules : recommandations par le groupe PATTERN de pathologistes thoraciques [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1210709/tests-immunohistochimiques-pd-l1-dans-les-cancers->
44. Herberman RB, Nunn ME, Lavrin DH. Natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic and allogeneic tumors. I. Distribution of reactivity and specificity. *Int J Cancer*. 1975;16(2):216-29.
45. Poli A, Michel T, Thérésine M, Andrès E, Hentges F, Zimmer J. CD56bright natural killer (NK) cells: an important NK cell subset. *Immunology*. 2009;126(4):458-65.
46. Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol*. 2001;22(11):633-40.
47. Waldhauer I, Steinle A. NK cells and cancer immunosurveillance. *Oncogene*. 2008;27(45):5932-43.
48. Imai K, Matsuyama S, Miyake S, Suga K, Nakachi K. Natural cytotoxic activity of peripheral-blood lymphocytes and cancer incidence: an 11-year follow-up study of a general population. *The lancet*. 2000;356(9244):1795-9.
49. Vivier E, Nunès JA, Vély F. Natural killer cell signaling pathways. *Science*. 2004;306(5701):1517-9.
50. Kärre K, Ljunggren HG, Piontek G, Kiessling R. Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy. *Nature*. 1986;319(6055):675-8.
51. Kaspar AA, Okada S, Kumar J, Poulain FR, Drouvalakis KA, Kelekar A, et al. A distinct pathway of cell-mediated apoptosis initiated by granulysin. *J Immunol*. 2001;167(1):350-6.
52. Ciszak L, Kosmaczewska A, Werynska B, Szteblich A, Jankowska R, Frydecka I. Impaired ζ chain expression and IFN- γ production in peripheral blood T and NK cells of patients with advanced lung cancer. *Oncol Rep*. 2009;21(1):173-84.
53. Lai P, Rabinowich H, Crowley-Nowick PA, Bell MC, Mantovani G, Whiteside TL. Alterations in expression and function of signal-transducing proteins in tumor-associated T and natural killer cells in patients with ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res*. 1996;2(1):161-73.
54. Coudert JD, Zimmer J, Tomasello E, Cebeauer M, Colonna M, Vivier E, et al. Altered NKG2D function in NK cells induced by chronic exposure to NKG2D ligand-expressing tumor cells. *Blood*. 2005;106(5):1711-7.
55. Konjević G, Martinović KM, Vuletić A, Jović V, Jurisić V, Babović N, et al. Low expression of CD161 and NKG2D activating NK receptor is associated with impaired NK cell cytotoxicity in metastatic melanoma patients. *Clin Exp Metastasis*. 2007;24(1):1-11.
56. Saito H, Osaki T, Ikeguchi M. Decreased NKG2D expression on NK cells correlates with impaired NK cell function in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2012;15(1):27-33.
57. Groh V, Wu J, Yee C, Spies T. Tumour-derived soluble MIC ligands impair expression of NKG2D and T-cell activation. *Nature*. 2002;419(6908):734-8.

58. Cremer I, Fridman WH, Sautès-Fridman C. Tumor microenvironment in NSCLC suppresses NK cells function. *Oncoimmunology*. 2012;1(2):244-6.
59. Walzer T, Jaeger S, Chaix J, Vivier E. Natural killer cells: from CD3⁻ NKp46⁺ to post-genomics meta-analyses. *Curr Opin Immunol*. 2007;19(3):365-72.
60. Rusakiewicz S, Semeraro M, Sarabi M, Desbois M, Locher C, Mendez R, et al. Immune infiltrates are prognostic factors in localized gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*. 2013;73(12):3499-510.
61. Boshoff C, Weiss R. AIDS-related malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(5):373-82.
62. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, Van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *Jama*. 2006;296(23):2823-31.
63. de Guillebon E, Tartour E. Immunité antitumorale (mécanismes, immunoediting, immunosurveillance). *Oncologie*. 2015;17(9):337-44.
64. Willimsky G, Blankenstein T. Sporadic immunogenic tumours avoid destruction by inducing T-cell tolerance. *Nature*. 2005;437(7055):141-6.
65. Khong HT, Wang QJ, Rosenberg SA. Identification of multiple antigens recognized by tumor-infiltrating lymphocytes from a single patient: tumor escape by antigen loss and loss of MHC expression. *J Immunother Hagerstown Md* 1997. 2004;27(3):184.
66. Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2005;54(4):307-14.
67. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:329-60.
68. Papac RJ. Spontaneous regression of cancer. *Cancer Treat Rev*. 1996;22(6):395-423.
69. Teng MW, Swann JB, Koebel CM, Schreiber RD, Smyth MJ. Immune-mediated dormancy: an equilibrium with cancer. *J Leukoc Biol*. 2008;84(4):988-93.
70. Slaney CY, Rautela J, Parker BS. The emerging role of immunosurveillance in dictating metastatic spread in breast cancer. *Cancer Res*. 2013;73(19):5852-7.
71. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*. 1998;392(6673):245-52.
72. Kaliński P, Hilkens CM, Wierenga EA, Kapsenberg ML. T-cell priming by type-1 and type-2 polarized dendritic cells: the concept of a third signal. *Immunol Today*. 1999;20(12):561-7.
73. Sarvaiya PJ, Guo D, Ulasov I, Gabikian P, Lesniak MS. Chemokines in tumor progression and metastasis. *Oncotarget*. 2013;4(12):2171.
74. Salaun B, Lebecque S, Matikainen S, Rimoldi D, Romero P. Toll-like receptor 3 expressed by melanoma cells as a target for therapy? *Clin Cancer Res*. 2007;13(15):4565-74.
75. Zitvogel L. Les grands principes de l'immunosurveillance antitumorale. In: *Immunothérapie des cancers au troisième millénaire*. (EDP Sciences).
76. Rubio M-T, Galaine J, Borg C, Daguindau É. Biologie, concepts et principes des CAR-T cells. *Bull Cancer (Paris)*. 1 déc 2018;105:S135-46.
77. Le cancer du poumon en chiffres [Internet]. Fondation pour la Recherche Médicale. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-cancers/cancer-du-poumon/le-cancer-du-poumon-en-chiffres>
78. Cancer du poumon : les facteurs de risque - Cancer du poumon [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Facteurs-de-risque>

79. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 1 févr 2011;6(2):244-85.
80. Cancer du poumon - Diagnostic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/4025/cancer_du_poumon/diagnostic
81. Cancer du poumon - Objectifs de la prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/4025/cancer_du_poumon/objectifs_de_la_prise_en_charge
82. Cancer du poumon - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/4025/cancer_du_poumon/prise_en_charge#d5365e1281
83. Schrem H, Kurok M, Kaltenborn A, Vogel A, Walter U, Zachau L, et al. Incidence and long-term risk of de novo malignancies after liver transplantation with implications for prevention and detection. *Liver Transpl*. 2013;19(11):1252-61.
84. Pakkala S, Ramalingam SS. Lung Cancer in HIV-Positive Patients. *J Thorac Oncol*. 1 nov 2010;5(11):1864-71.
85. Mami-Chouaib F, Echchakir H, Dorothée G, Vergnon I, Chouaib S. Antitumor cytotoxic T-lymphocyte response in human lung carcinoma: identification of a tumor-associated antigen. *Immunol Rev*. 2002;188(1):114-21.
86. Ruffini E, Asioli S, Filosso PL, Lyberis P, Bruna MC, Macrì L, et al. Clinical Significance of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Lung Neoplasms. *Ann Thorac Surg*. 1 févr 2009;87(2):365-72.
87. Kuo S-H, Chang D-B, Lee Y-C, Lee Y-T, Luh K-T. Tumour-infiltrating lymphocytes in non-small cell lung cancer are activated T lymphocytes. *Respirology*. 1998;3(1):55-9.
88. Kawai O, Ishii G, Kubota K, Murata Y, Naito Y, Mizuno T, et al. Predominant infiltration of macrophages and CD8+ T Cells in cancer nests is a significant predictor of survival in stage IV nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2008;113(6):1387-95.
89. Al-Shibli KI, Donnem T, Al-Saad S, Persson M, Bremnes RM, Busund L-T. Prognostic Effect of Epithelial and Stromal Lymphocyte Infiltration in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 15 août 2008;14(16):5220-7.
90. Pelletier MP, deB. Edwardes MD, Michel RP, Halwani F, Morin JE. Prognostic markers in resectable non-small cell lung cancer: a multivariate analysis. *Can J Surg*. juin 2001;44(3):180-8.
91. Esendagli G, Bruderek K, Goldmann T, Busche A, Branscheid D, Vollmer E, et al. Malignant and non-malignant lung tissue areas are differentially populated by natural killer cells and regulatory T cells in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1 janv 2008;59(1):32-40.
92. Shiels MS, Pfeiffer RM, Hildesheim A, Engels EA, Kemp TJ, Park J-H, et al. Circulating Inflammation Markers and Prospective Risk for Lung Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 18 déc 2013;105(24):1871-80.
93. A Polymorphic -844T/C in FasL Promoter Predicts Survival and Relapse in Non-Small Cell Lung Cancer | Clinical Cancer Research [Internet]. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/17/18/5991.short>

94. Wang Y-C, Sung W-W, Wu T-C, Wang L, Chien W-P, Cheng Y-W, et al. Interleukin-10 Haplotype May Predict Survival and Relapse in Resected Non-Small Cell Lung Cancer. Yang P-C, éditeur. PLoS ONE. 27 juill 2012;7(7):e39525.
95. Wang J, Zou Z-H, Xia H-L, He J-X, Zhong N-S, Tao A-L. Strengths and Weaknesses of Immunotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 12 Randomized Controlled Trials. PLoS ONE [Internet]. 5 mars 2012 [cité 4 mai 2020];7(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3293858/>
96. Graziano DF, Finn OJ. Tumor Antigens and Tumor Antigen Discovery. In: Khleif SN, éditeur. Tumor Immunology and Cancer Vaccines [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2005 [cité 4 mai 2020]. p. 89-111. (Cancer Treatment and Research; vol. 123). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/0-387-27545-2_4
97. Lung cancer-associated tumor antigens and the present status of immunotherapy against non-small-cell lung cancer | SpringerLink [Internet]. [cité 6 mai 2020]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11748-008-0433-6>
98. Mapping the Hallmarks of Lung Adenocarcinoma with Massively Parallel Sequencing - ScienceDirect [Internet]. [cité 6 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867412010616>
99. Govindan R, Ding L, Griffith M, Subramanian J, Dees ND, Kanchi KL, et al. Genomic Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer in Smokers and Never-Smokers. Cell. 14 sept 2012;150(6):1121-34.
100. Presence of serum anti-p53 antibodies is associated with pleural effusion and poor prognosis in lung cancer patients. | Clinical Cancer Research [Internet]. [cité 6 mai 2020]. Disponible sur: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/4/12/3025.short>
101. Trojan A, Urosevic M, Dummer R, Giger R, Weder W, Stahel RA. Immune activation status of CD8+ T cells infiltrating non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 1 mai 2004;44(2):143-7.
102. Profound Coordinated Alterations of Intratumoral NK Cell Phenotype and Function in Lung Carcinoma | Cancer Research [Internet]. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/71/16/5412.short>
103. So T, Takenoyama M, Mizukami M, Ichiki Y, Sugaya M, Hanagiri T, et al. Haplotype loss of HLA class I antigen as an escape mechanism from immune attack in lung cancer. Cancer Res. 2005;65(13):5945-52.
104. Konishi J, Yamazaki K, Azuma M, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Nishimura M. B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression. Clin Cancer Res. 2004;10(15):5094-100.
105. Tartour E, Zitvogel L. Lung cancer: potential targets for immunotherapy. Lancet Respir Med. 2013;1(7):551-63.
106. Tao H, Mimura Y, Aoe K, Kobayashi S, Yamamoto H, Matsuda E, et al. Prognostic potential of FOXP3 expression in non-small cell lung cancer cells combined with tumor-infiltrating regulatory T cells. Lung Cancer. 2012;75(1):95-101.
107. Pere H, Tanchot C, Bayry J, Terme M, Taieb J, Badoual C, et al. Comprehensive analysis of current approaches to inhibit regulatory T cells in cancer. Oncoimmunology. 2012;1(3):326-33.
108. Terme M, Colussi O, Marcheteau E, Tanchot C, Tartour E, Taieb J. Modulation of immunity by antiangiogenic molecules in cancer. Clin Dev Immunol. 2012;2012.

109. Zhang Y, Huang S, Gong D, Qin Y, Shen Q. Programmed death-1 upregulation is correlated with dysfunction of tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes in human non-small cell lung cancer. *Cell Mol Immunol*. 2010;7(5):389-95.
110. Badoual C, Combe P, Gey A, Granier C, Roussel H, De Guillebon É, et al. Signification et intérêt clinique de l'expression de PD-1 et PDL-1 dans les tumeurs. *médecine/sciences*. 2013;29(6-7):570-2.
111. Simpson TR, Li F, Montalvo-Ortiz W, Sepulveda MA, Bergerhoff K, Arce F, et al. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. *J Exp Med*. 2013;210(9):1695-710.
112. Ipilimumab (YERVOY®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Septembre 2021] [Internet]. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Ipilimumab__YERVOYJ_.html
113. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2517-26.
114. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2046-54.
115. Brahmer JR, Pardoll DM. Immune checkpoint inhibitors: making immunotherapy a reality for the treatment of lung cancer. *Cancer Immunol Res*. 2013;1(2):85-91.
116. [opdivo-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 8 mai 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_fr.pdf
117. [keytruda-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 8 mai 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_fr.pdf
118. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Septembre 2021] [Internet]. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Pembrolizumab__KEYTRUDAJ_.html
119. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443-54.
120. Lipson EJ, Sharfman WH, Drake CG, Wollner I, Taube JM, Anders RA, et al. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. *Clin Cancer Res*. 2013;19(2):462-8.
121. Brahmer JR, Horn L, Antonia SJ, Spigel DR, Gandhi L, Sequist LV, et al. Survival and long-term follow-up of the phase I trial of nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) in patients (pts) with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). 2013;
122. [CT-17280_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_avec_pemetrexed_Avis3_CT17280.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17280_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_avec_pemetrexed_Avis3_CT17280.pdf) [Internet]. [cité 8 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17280_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_avec_pemetrexed_Avis3_CT17280.pdf
123. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369:122-33.
124. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(5):411-22.

125. Bogart JA, Gajra A. Immunotherapy in non-small-cell lung cancer: a good start? *Lancet Oncol.* 2014;15(1):5-6.
126. Quoix E, Ramlau R, Westeel V, Papai Z, Madroszyk A, Riviere A, et al. Therapeutic vaccination with TG4010 and first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a controlled phase 2B trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(12):1125-33.
127. Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, Thatcher N, Havel L, Krzakowski M, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):59-68.
128. VIDAL - KEYTRUDA 50 mg pdre p sol diluer p perf - Indications [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/keytruda-160195-indications.htm>
129. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 31 mai 2018;378(22):2093-104.
130. Ozao-Choy J, Ma G, Kao J, Wang GX, Meseck M, Sung M, et al. The novel role of tyrosine kinase inhibitor in the reversal of immune suppression and modulation of tumor microenvironment for immune-based cancer therapies. *Cancer Res.* 2009;69(6):2514-22.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : JUIF
Prénom : Mathieu

Titre de la thèse :
L'Immuno-Oncologie : Applications dans les cancers bronchiques

Mots-clés :
Oncologie, Immunologie, Immuno-oncologie, cancer du poumon

Résumé :

L'origine du Cancer était déjà mentionné à l'époque de l'Egypte Antique, au XVIème siècle av.J-C. Au fil des siècles, la littérature est plus ou moins riche.

Dès le XIXème siècle, on retrouve des études relatives à l'Immunologie.

A partir du XXème siècle, les différents travaux scientifiques relatent des avancées qui ont fait se croiser l'Oncologie et l'Immunologie.

A l'issue de ces travaux, on a pu constater l'importance de certaines cellules immunitaires dans le cancer, notamment pour les tumeurs immunogènes. Il a également été constaté que la présence de certaines cellules immunitaires au sein du microenvironnement tumoral était un facteur pronostic, très intéressant lors de la mise en place de la thérapie.

Ces travaux ont également permis de mettre en évidence l'existence de certaines voies de signalisation, comme la voie PD1-PDL1, à l'origine de la découverte de nouvelles thérapies innovantes, dont l'immunothérapie.

Nous ne sommes aujourd'hui qu'au début de l'immunothérapie dans les cancers bronchiques, demain nous réserve très certainement de grandes avancées thérapeutiques pour ces patients.

Membres du jury :

Président : DINE Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique à l'Université de Lille

Assesseurs :

HERMANN Emmanuel, Maître de Conférences en Immunologie à l'Université de Lille

CARNOY Christophe, Maître de Conférences en Immunologie à l'Université de Lille

Membre extérieur : MAACH Youssef, Docteur en Pharmacie