



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2016

Thèse N° 212/16

IMMUNOTHÉRAPIE DES CANCERS: MISE AU POINT  
ET ILLUSTRATION PRATIQUE  
( TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN PAR LE « TRASTUZUMAB » )

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/11/2016

PAR

M. MAZOZ YASSINE

Né le 12 Décembre 1990 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Immunothérapie – Cancer– Trastuzumab– Herceptine

JURY

M. MELHOUF MOULAY ABDELILAH.....	PRESIDENT
Professeur d'enseignement supérieur de Gynécologie-Obstétrique	
M. EL AZAMI EL IDRISSE MOHAMMED/ M. MELLAS NAWFEL .....	RAPPORTEURS
Professeur d'Immunologie	Professeur agrégé d'Oncologie Médicale
Mme. BENNIS SANAË.....	} JUGES
Professeur de Biologie Cellulaire	
Mme. ARIFI SAMIA.....	
Professeur agrégé de Biologie Cellulaire	

# PLAN

---

PLAN .....	1
Liste des abréviations .....	6
INTRODUCTION .....	8
I. LES CANCERS ET LEURS TRAITEMENTS .....	10
A. L'oncogénèse .....	10
1. L'oncogénèse : phénomène multi-étapes .....	10
2. Les événements épigénétiques et l'oncogénèse .....	12
3. Nature et ordre de succession des événements oncogènes .....	13
4. Instabilité génétique et progression tumorale .....	14
5. Prolifération cellulaire et oncogénèse .....	15
B. Traitement des cancers .....	16
II. IMMUNITÉ ANTITUMORALE .....	19
1. La réponse immunitaire anti-tumorale .....	19
a. Immunité innée .....	20
b. Immunité adaptative .....	22
2. Immunosurveillance antitumorale .....	27
a. Elimination .....	27
b. Equilibre (ou Immunosélection) .....	27
c. Echappement tumoral (ou Immunosubversion) .....	28
III. Mécanisme d'échappement tumoral .....	30
1. Microenvironnement pro-tumoral .....	30
2. Faible immunogénicité des cellules tumorales .....	30
3. Recrutement de populations immunitaires régulatrices .....	31
4. Facteurs solubles immunosuppresseurs .....	33
5. Dérégulation des signaux d'apoptose .....	34
6. Barrière physique .....	34
IV. Immunothérapie antitumorale .....	35
1. Introduction .....	35

---

2. Rappel historique .....	36
3. Les différentes approches de l'immunothérapie antitumorale .....	39
3.1. Substituer une réaction immunitaire déficiente.....	39
3.2. Activer la réaction immune antitumorale .....	40
a. Molécules visant à stimuler le système immunitaire .....	40
b. La vaccination anti-tumorale .....	41
3.3. Les Check-Point Inhibitors .....	43
3.4. Rendre les cancers immunogéniques.....	45
3.5. Thérapies combinées .....	49
4. Conclusion .....	50
V. CANCER DU SEIN .....	51
A. EPIDEMIOLOGIE .....	52
B. MODALITES THERAPEUTIQUES .....	53
1. Chirurgie .....	53
2. Radiothérapie .....	53
3. Traitement médical .....	54
a. Chimiothérapie .....	54
b. Hormonothérapie .....	55
c. Thérapies ciblées .....	55
C. Place de l'immunothérapie dans le traitement du cancer du sein : Exemple du Trastuzumab .....	57
1. INTRODUCTION.....	57
2. MECANISME D'ACTION .....	58
3. PHARMACOCINÉTIQUE.....	59
4. ANATOMOPATHOLOGIE : EVALUATION DU STATUT HER2 .....	60
5. EFFICACITE ET ETUDES CLINIQUES .....	62
a. Cancer du sein localisé ou localement avancé .....	62
b. Cancer du sein métastatique .....	63

---

6. EFFETS SECONDAIRES .....	66
7. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES .....	67
a. Cancer du sein localisé ou localement avancé .....	67
b. Cancer du sein métastatique .....	67
8. Surveillance et règles d'utilisation .....	68
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>69</b>
I. Type de l'étude .....	70
II. Recherche des dossiers .....	70
III. Critères d'inclusion .....	70
IV. Les critères d'exclusion .....	71
V. Recueil de données .....	71
<b>RESULTATS</b> .....	<b>74</b>
I. Résultats de l'étude descriptive .....	75
A. Répartition selon l'âge .....	75
B. Antécédents .....	75
II. Données cliniques .....	77
III. Données paracliniques : .....	79
1. Echo-mammographie .....	79
2. Histologie .....	79
3. Immunohistochimie .....	80
4. Bilan d'extension .....	81
a. Echographie abdominale et radiographie thoracique .....	81
b. TDM-TAP .....	81
c. Scintigraphie osseuse .....	81
IV. Traitement .....	81
1. Chirurgie .....	81
2. Chimiothérapie .....	81
3. Immunothérapie .....	82

---

4. Hormonothérapie .....	82
5. Radiothérapie .....	82
V. Résultats de l'étude analytique .....	83
1. Efficacité du Trastuzumab .....	83
2. Toxicité du Trastuzumab .....	85
RESUMES.....	87
Références :.....	91

## Liste des abréviations

**RCRC** :Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca

**UV** : Ultra-Violets

**TGF** : Transforming Growth Factor

**PRR** : Pattern Recognition Receptor

**DAMP** : Danger Associated Molecular Pattern

**TNF** :Tumor Necrosis Factor

**TLR**: Toll Like Receptor

**NK**: Natural Killer

**NCR**: Natural Cytotoxicity Receptors

**Ag**: Antigène

**CMH**: Complexe Majeur d’Histocompatibilité

**KIR**: killer Ig-Like Receptors

**CTL**: Cytotoxic TCell

**IFN**: Interferon

**TAM**: Tumor Associated Macrophages

**IL**: Interleukine

**MIC**: MHC-Class IRelated Protein

**CSH**: Cellules Souches Hématopoïétiques

**CKI** : Check Point Inhibitors

**ASCO**: American Society of Clinical Oncology

**GVH**: Réaction du Greffon Contre l’Hôte

**TIL**: Tumor Infiltrating Lymphocytes

**CART**: Chimeric Antigen Receptor T

**VEGF**: Vascular Endothelial Growth Factor

**EGFR**: Epidermal Growth Factor Receptor

**HER2**: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

**ADCC**: Antibody Dendendant Cellular Cytotoxicity

**KDa**: Kilo-Dalton

**ADCs** : Antibody-Drug Conjugates

**RR** : RisqueRelatif

**THS** : Traitement Hormonal Substitutif

**CCIS** : Carcinome Canalaire In Situ

**CLIS** : Carcinome Lobulaire In Situ

**RH** : Récepteurs Hormonaux

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**HAS** : Haute Autorité de Santé

# INTRODUCTION

Le cancer est un fléau mondial dont le poids épidémiologique, tant en termes de morbidité que de mortalité, est considérable.

A l'échelle mondiale, on estime à 14,1 millions le nombre de nouveaux cas de cancer et à 8,2 millions le nombre de décès liés au cancer survenus en 2012.[1]

Au Maroc, l'incidence annuelle nationale du cancer est estimée, d'après les données du Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca (RCRC) à 101,7 nouveaux cas pour 100 000 habitants, ce qui correspondrait à 30 500 nouveaux cas de cancer chaque année.[2]

En France, le cancer est responsable de 25 % des décès et représente la deuxième cause de mortalité. Du fait de l'augmentation de l'espérance de vie, la proportion de décès due au cancer augmente régulièrement et cette affection est susceptible de devenir la maladie mortelle la plus fréquente dans les pays industrialisés. [3]

Malgré les progrès réalisés dans le traitement des cancers, de nombreux problèmes restent encore à surmonter du fait, notamment, de la toxicité des traitements et de leur manque d'efficacité dans certaines pathologies tumorales. L'élaboration de nouvelles stratégies et leur association pertinente avec les thérapies classiques représentent donc une voie d'avenir.

C'est dans cette optique que de très nombreuses approches d'immunothérapie antitumorale ont été développées ces dernières années pour lutter contre le cancer. Le but de cette stratégie est de stimuler ou amplifier l'immunité existante chez le patient atteint du cancer afin d'aider au rejet de la tumeur. Son intérêt est souligné par le lancement récent de plus d'un grand nombre d'essais cliniques, ainsi que par la commercialisation de plusieurs produits.

## I. LES CANCERS ET LEURS TRAITEMENTS

### A. L'oncogénèse

L'oncogénèse est un phénomène multi-étape résultant de l'accumulation dans une seule cellule d'événements génétiques et épigénétiques. Ces événements portent sur des proto-oncogènes qui subissent des gains de fonction et sur des gènes suppresseurs de tumeur avec perte de fonction. Les mécanismes cellulaires (comme l'apoptose) qui protègent les tissus contre la transformation d'une cellule maligne limite pour chaque tissu les combinaisons d'altérations géniques efficaces.

La probabilité d'apparition d'événements génétiques oncogènes dans la plupart des tumeurs est fortement augmentée par des facteurs comportementaux ou environnementaux.

Dans le cas des cancérogènes chimiques, la détermination d'une relation dose-effet doit prendre en compte leur effet sur la prolifération cellulaire.

L'existence d'un seuil est communément admise dans le cas des cancérogènes non génotoxiques. [4]

#### 1. L'oncogénèse : phénomène multi-étapes

L'apparition d'une tumeur cliniquement décelable est l'aboutissement d'un processus qui peut s'étendre sur de nombreuses années, invoquant des événements génétiques ou épigénétiques pour la transformation d'une cellule normale en une cellule maligne.

Chaque nouvel événement donne à la cellule en question un avantage sélectif en termes de prolifération et/ou de survie par rapport aux cellules voisines normales, donnant ainsi une succession de sélections clonales. La tumeur cliniquement décelable résulte donc de l'expression d'un clone cellulaire, qui a

accumulé dans son génome une série d'événements génétiques ou épigénétiques [5].

L'instabilité intrinsèque du matériel génétique entraîne selon une estimation approximative de l'ordre de 10<sup>4</sup> lésions par cellule et par heure dans le génome humain. Ce qui explique qu'une centaine de gènes soient consacrés à réparer ces dégâts spontanés, pour permettre à l'information génétique de rester stable à travers les générations cellulaires [6, 7].

Par contre, un taux faible d'altérations du génome, dont certaines potentiellement oncogènes, est possible sans l'intervention de facteurs environnementaux (principalement cancérogènes chimiques et radiations UV ou ionisantes).

En général, les lésions induites par ces facteurs sont réparées par les mécanismes qui éliminent les lésions spontanées, sauf cas des cassures double-brin dues aux radiations ionisantes. Alors que les cassures double-brin spontanées sont réparables sans erreur par recombinaison homologue, les radiations ionisantes induisent des dommages complexes qui sont réparés par ligature non-homologue des extrémités, processus infidèle qui entraîne des pertes ou des gains de matériel génétique.

La biologie et de la génétique moléculaires ont conduit à l'identification de nombreux gènes cibles des événements génétiques contribuant à l'oncogenèse, classées :

- soit comme proto-oncogènes, qui sont convertis en oncogènes actifs par un événement génétique qui entraîne un gain de fonction portant sur un seul allèle,
- soit comme anti-oncogènes, objets d'événements génétiques qui entraînent une perte de fonction affectant donc les deux allèles.

Ces gènes suppresseurs, dont les mutations germinales rendent compte de la transmission de la prédisposition des parents à leurs descendants, appartiennent selon une terminologie proposée par Kinzler et Vogelstein [8, 9], à la classe des gènes gardiens (gatekeepers), qui interviennent directement dans la régulation de la prolifération.

D'autres gènes de prédisposition ne sont pas directement suppresseurs de l'oncogénèse, mais codent des facteurs impliqués dans la réparation de lésions de l'ADN. Kinzler et Vogelstein [9] les désignent comme soignant (caretakers).

L'inactivation des deux allèles de ces gènes est nécessaire pour engager le processus d'oncogénèse, comme pour les gatekeepers.

La fréquence d'événements génétiques oncogènes, est donc fonction chez un individu de la qualité de ses gènes de réparation [10].

Par ailleurs, quand les facteurs de l'environnement sont de nature chimique, il existe entre individus des différences importantes d'aptitude à éliminer ces facteurs ou à les métaboliser en cancérogènes actifs.

## **2. Les événements épigénétiques et l'oncogénèse**

Pour expliquer l'altération du fonctionnement des gènes dans les cancers, à part les événements proprement génétiques (mutations ponctuelles, perte ou gain de matériel génétique, translocation,...), on invoque aussi des événements épigénétiques, qui n'entraînent pas d'altération dans la séquence informative du matériel génétique.

L'événement épigénétique le mieux caractérisé est la modulation de la méthylation des dinucléotides CpG.

L'exposition de cellules diploïdes normales à des cancérogènes chimiques divers entraîne une diminution de la teneur en 5-méthyl-dC de l'ADN [11], et grâce à l'identification des séquences CpG méthylées ou non, l'accent est mis aujourd'hui sur la contribution à l'oncogénèse de l'hyperméthylation. Dans les cancers colorectaux, on observe une hyperméthylation locale de certaines séquences CpG, accompagnée d'une hypométhylation globale [12]. L'importance de l'hyperméthylation de *novod'*îlots CpG dans les domaines régulateurs de l'expression des gènes est bien démontrée [13].

La méthylation serait responsable de la perte d'expression de gènes suppresseurs de tumeurs dans une fraction importante des rétinoblastomes (gène Rb), des tumeurs à cellule rénales (gène VHL) et des mélanomes (gène p16INK4a) [14]. La méthylation des îlots CpG a donc été proposée comme mécanisme d'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur, s'ajoutant aux mécanismes classiquement connus. Elle entraîne l'extinction simultanée des deux allèles.

Selon le modèle Knudson d'inactivation des gènes suppresseurs la perte totale d'activité du gène requiert deux événements génétiques portant sur l'un et l'autre allèle.

### **3. Nature et ordre de succession des événements oncogènes**

Tout événement génétique affectant un gène proto-oncogène dans une cellule normale ne constitue pas nécessairement le point de départ du processus oncogène. Par exemple la mort cellulaire programmée, apoptose, survient quand il y a activation de l'oncogène Myc [15].

L'expression d'une forme mutée d'une protéine cellulaire peut entraîner une réponse immunitaire par les mécanismes de surveillance immunitaire antitumorale.

La position de la cellule cible par rapport à son programme de différenciation conditionne également le succès ou l'échec de la mise en route du processus tumoral (les meilleures cibles sont des cellules souches). Par ailleurs, l'environnement de la cellule siège d'un événement oncogène (contact avec la matrice extracellulaire ou avec des cellules voisines, la disponibilité de facteurs de croissance ...) influence sur le devenir de cette cellule. Les échanges d'informations intercellulaires peuvent aussi influencer la transformation cellulaire [16].

#### **4. Instabilité génétique et progression tumorale**

Selon Loeb L.A au cours de la progression tumorale s'installe une instabilité génétique qui augmente radicalement le taux de mutation. La découverte des gènes de réparation des mésappariements comme gène de prédisposition aux cancers colorectaux familiaux non associés à la polypose montre bien qu'une instabilité génétique précoce, constitue un événement déterminant du déroulement de l'oncogenèse. [3]

D'autre part, une instabilité génétique est fréquemment constatée dans les tumeurs au stade clinique. Dans les cancers colorectaux, on observe deux types d'instabilité génétique :

- Une instabilité des séquences microsatellites (phénotype MIN) liée à la perte d'activité d'enzymes de réparation des mésappariements.
- Une instabilité du caryotype (phénotype CIN) dont les causes peuvent être multiples (perte de l'activité p53, altération des mécanismes de la mitose).

Ces deux phénotypes sont mutuellement exclusifs, ce qui suggère qu'ils ont une signification causale.

La voie de signalisation activée par le facteur TGF- $\beta$ 1 joue un rôle déterminant dans la différenciation progressive des cellules épithéliales au cours de leur

migration à partir des cryptes. Elle est donc très fréquemment inactivée dans les cancers coliques, mais, dans les cancers de type MIN, c'est le gène codant le récepteur TGF- $\beta$  RII qui est affecté parce qu'il renferme une séquence microsatellite dans sa partie codante.

Dans les cancers de type CIN, ce sont les gènes codant les protéines effectrices de la voie TGF- $\beta$ 1 qui sont mises en cause par des mutations et par des pertes de matériel chromosomique en 18q21 (gènes Smad4 et Smad2) ou en 15q21 (gène Smad3) .

Le fait que la même voie de signalisation soit l'objet d'événements génétiques dont la cible et le mécanisme dépendent de la nature de l'instabilité génétique, est en faveur d'un rôle causal dans l'oncogenèse de l'altération de cette voie de signalisation et des instabilités génétiques la provoquant.[3]

### **5. Prolifération cellulaire et oncogenèse**

Le rôle de la prolifération cellulaire dans l'oncogenèse a été bien mis en lumière par Cohen et Ellwein [17, 18] et par Ames et ses collaborateurs [19, 20]. En fait, la division cellulaire augmente la probabilité qu'une lésion dans l'ADN conduise à une mutation ponctuelle, une délétion ou une translocation. Ainsi la stimulation de la prolifération cellulaire que peut provoquer un agent de l'environnement est un facteur important dans l'effet mutagène.

Berenblum et Shubik [21] ont clairement mis en évidence chez le rongeur le rôle de composés chimiques promoteurs qui n'interagissent pas eux-mêmes avec l'ADN, mais qui, après une exposition unique à un cancérigène génotoxique, permettent l'apparition de tumeurs cutanées.

Ces promoteurs à doses non toxiques stimulent la prolifération cellulaire. Les cancérigènes génotoxiques, particulièrement à fortes doses, sont cytotoxiques et,

en provoquant la mort cellulaire dans un tissu, induisent une prolifération réparatrice.

Du seul fait de cette prolifération, ils augmentent la probabilité que les lésions, qu'ils causent dans l'ADN, se traduisent en événements génétiques transmissibles à travers les générations cellulaires. En outre, la mort cellulaire peut favoriser l'expansion clonale d'une cellule déjà engagée sur la voie de l'oncogénèse.

Une exposition chronique à des doses cytotoxiques d'un produit non génotoxique peut augmenter le risque de développement d'une tumeur, en augmentant la fréquence des événements génétiques qui ont pour origine des lésions de l'ADN.

Il est à noter que les hormones, un régime riche en calories ou une inflammation chronique provoquant une augmentation des taux de prolifération cellulaire peuvent aussi accroître le risque de cancer.

## **B. Traitement des cancers**

C'est au XVII<sup>e</sup> siècle qu'a été établi le concept de cancer : « maladie qui s'étend d'abord sur place, puis aux ganglions régionaux par les vaisseaux lymphatiques, ensuite aux viscères ».

L'usage du microscope au XIX<sup>e</sup> siècle amena la possibilité de différencier entre les tumeurs malignes et les bénignes et la première colectomie eut lieu en 1844. Il fallut pratiquement attendre le XX<sup>e</sup> siècle, pour qu'après la découverte des radiations ionisantes, la radiothérapie se révèle comme la seconde arme anticancéreuse après la chirurgie.

Les traitements médicaux spécifiques des cancers ont débuté vers 1940 quand Bucher [22] montra l'effet antimitotique vrai de la colchicine et c'est en 1943 que naquit la chimiothérapie, peu après que le bateau « John Harvey », porteur de

100 tonnes de gaz moutarde, fut coulé à Bar Harbor en décembre 1943 et qu'un officier américain, Alexander [23], recueillit diverses observations qui révélèrent l'action leucopéniante de cet agent.

A peu près à la même époque, le traitement hormonal de certains cancers était évoqué grâce aux observations de Huggins et Hodges en 1941 [24] qui obtinrent des résultats favorables sur les cancers de la prostate grâce à un traitement œstrogénique, et celles de Loeser [25] en 1939 sur les cancers du sein, avec un traitement androgénique. Mais déjà en 1889, A. Schinzinger avait montré l'effet favorable d'une ovariectomie dans un cas de cancer du sein [26].

Après la Seconde Guerre mondiale, les découvertes d'agents cytostatiques se succèdent à un rythme rapide : agents de synthèse, substances extraites des plantes.

Mais après quelques années, malgré quelques résultats encourageants dans des affections comme les leucémies aiguës et les lymphomes malins, la chimiothérapie laissait à désirer.

Au début des années 60, l'espoir revint avec l'acquisition de nouvelles connaissances sur la cellule cancéreuse, la cinétique cellulaire, les mécanismes d'action des agents chimiothérapeutiques. Et depuis, de nombreux produits ont été isolés et/ou synthétisés, utilisés seuls ou en association, par voie systémique ou locale (agents alkylants, antimétabolites, anthracyclines, dérivés du platine, taxanes, inhibiteurs de topoisomérase...). [27]

Ainsi, la chimiothérapie, utilisée seule ou associée à la radiothérapie, peut guérir certains cancers et peut également augmenter la survie ou améliorer la qualité de vie des patients.

L'hormonothérapie s'est aussi développée dans les années 40. Dans les cancers du sein, après les observations de Schinzinger suivant la castration chirurgicale et celles d'Antoine Lacassagne en 1916 [28], qui a pu démontrer l'action favorisante des œstrogènes sur les cancers de la mamelle chez les rongeurs.

Après les essais de castration chirurgicale et radiothérapique, puis beaucoup plus récemment par les analogues de la LH-RH de nombreux produits furent utilisés : androgènes, progestatifs et même œstrogènes chez la femme âgée avant que l'on ne synthétise un anti-œstrogène, le tamoxifène [29], puis des progestatifs comme l'acétate de mégestrol, puis les antiaromatases et le formestane. à la fin des années 60 est apparue une nouvelle approche thérapeutique des cancers est apparue « l'immunothérapie », basée sur le principe d'immunosurveillance de Burnet [30]: la transformation tumorale devait entraîner l'apparition de néo-antigènes n'existant pas sur les cellules normales et les cellules cancéreuses devaient donc être éliminées par le système immunitaire.

En cas de cancer, il était possible de stimuler les réponses immunitaires antitumorales par l'administration de diverses substances adjuvantes de l'immunité. Quelques résultats favorables ont alors été obtenus dans le traitement des leucémies aiguës lymphoïdes [31], mais en fait, ce que l'on prenait pour des néo-antigènes de tumeurs étaient dans ce cas des antigènes de différenciation des lymphocytes et cette immunothérapie « active » a été rapidement abandonnée.

Elle a été remplacée par l'immunothérapie adoptive, basée sur le transfert de l'immunité par la greffe de moelle osseuse allogénique dans certains types de leucémies [32]. En outre, les progrès en immunologie ont permis de mieux connaître le rôle des différents types de lymphocytes dans la réponse immune et d'isoler les

cytokines, qui ont apportés beaucoup d'espoirs, en partie déçus, dans les traitements de certains cancers : ainsi les interférons et les interleukines [33].

## II. IMMUNITÉ ANTITUMORALE

Le début de découverte de l'immunité anti-tumorale a été au 19ème siècle quand le chirurgien William Coley, a constaté des régressions de tumeur chez des patients ayant développé en même temps un épisode infectieux.

Peu de temps après, d'autres équipes ont confirmés que l'injection d'extrait de bactéries à des souris pouvait entraîner la nécrose hémorragique de leur tumeur et ceci par stimulation des défenses immunitaires qui limitent la prolifération cancéreuse.

La découverte de tumeurs cliniquement silencieuses, l'observation de régressions spontanées sont aussi des arguments en faveur l'immunosurveillance tumorale.

Et aussi, la fréquence de cancer est élevée pendant la période néonatale ainsi que chez les sujets âgés, périodes au cours desquelles le système immunitaire serait moins efficace, et élevée aussi chez les sujets immunodéprimés [34].

### 1. La réponse immunitaire anti-tumorale

La réponse anti-tumorale repose sur la reconnaissance et la destruction des cellules tumorales. Celle-ci se déroule en deux phases: une immédiate, la réponse innée, qui déclenche l'autre phase qui est une réponse cellulaire spécifique tardive et plus durable, appelée réponse adaptative.

Plusieurs travaux expérimentaux ont permis de comprendre les différentes étapes de cette réponse (Figure 1) [35, 36].

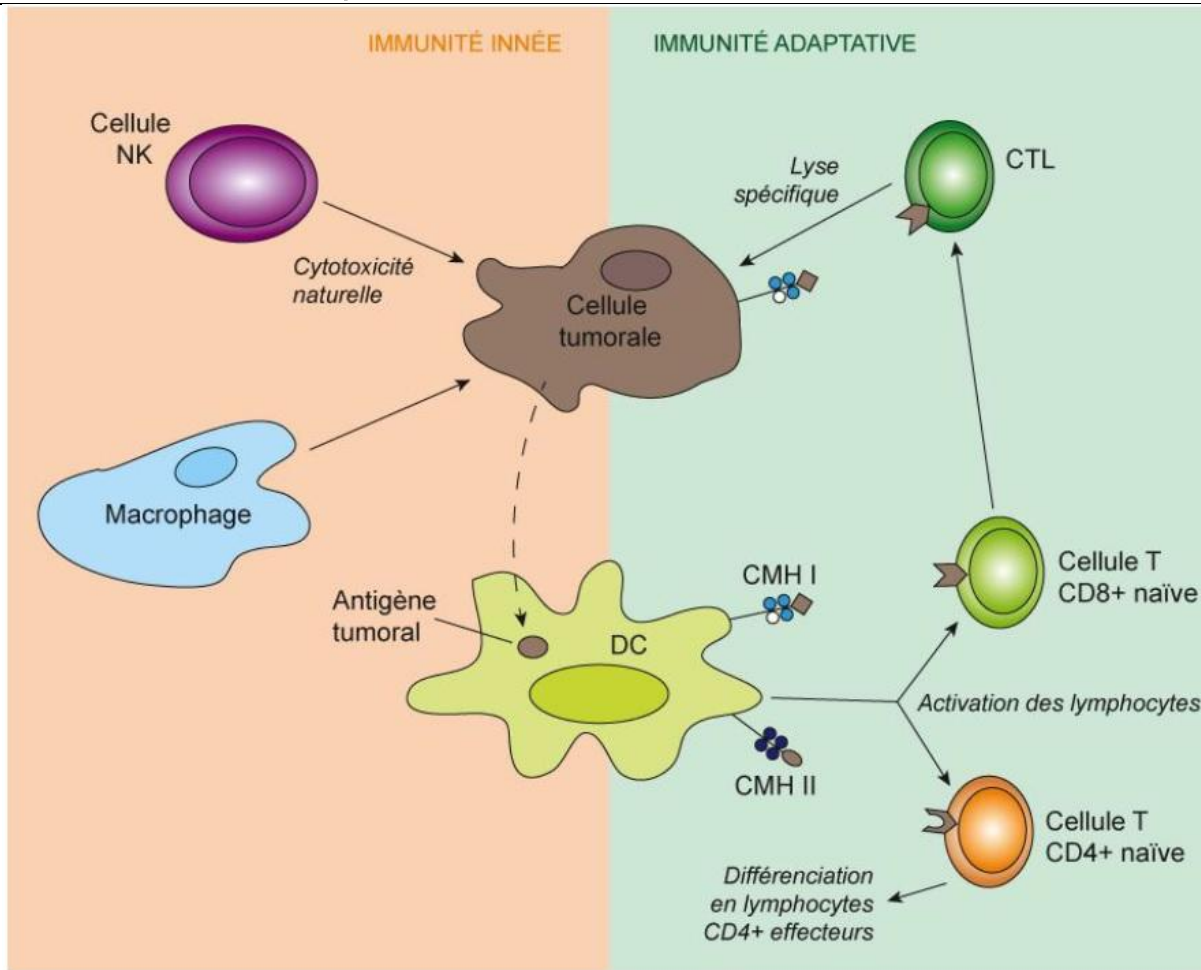


Figure 1 [36] : Contrôle des cellules tumorales par le système immunitaire

### a. Immunité innée

La première ligne de défense de l'organisme est l'immunité innée, impliquant :

- Les DAMPs sont des signaux de souffrance cellulaire qui vont activer des récepteurs cellulaires de l'immunité innée (PRR : Pattern Recognition Receptor), et ainsi déclencher une réaction inflammatoire.

Les cellules tumorales étant des cellules altérées, elles émettent des DAMPs et activent l'immunité innée.

- L'inflammation peut conduire à la destruction des cellules tumorales, ainsi qu'à la réparation tissulaire qui suit. Pour cela, elle recrute les cellules cytotoxiques de l'immunité innée dans le tissu menacé et les active en

sécrétant des facteurs solubles comme des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ), les chimiokines (cytokines chimio-attractantes), et les interleukines (IL) IL-1, IL-6, IL-12 et IL-18. Des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 et le TGF- $\beta$ , peuvent aussi être libérées lors de l'inflammation pour aboutir à sa résolution.

La réponse innée implique les cellules cytotoxiques de la première ligne de défense, telles que les cellules Natural Killer T (NKT), les lymphocytes T- $\gamma\delta$ , mais aussi et principalement les lymphocytes natural killer (NK) et les macrophages.

- Les Récepteurs Toll-Like (TLR)

Les TLR appartiennent aux PRR [37], et sont exprimés à la surface des cellules NK et peuvent agir en synergie avec les signaux des cytokines ou des chimiokines pour activer les fonctions NK.

- Les récepteurs de cytotoxicité naturelle

NKp46, NKp44, et NKp30 sont parmi les récepteurs activateurs à la surface des cellules NK humaines. Les ligands des NCRs exprimés par les cellules tumorales les plus fréquemment identifiés sont des Ag du soi dont l'expression à la surface de la cellule est induite par une activation ou un stress cellulaire, ou par des mécanismes encore inconnus liés à la transformation tumorale[38].

- Les récepteurs spécifiques du CMH-I

L'activation des cellules NK est sous le contrôle de récepteurs des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I) associées à des polypeptides issus des protéines du soi. Ces récepteurs préviennent l'attaque des cellules NK sur des cellules du soi et permettent la destruction de cellules n'exprimant pas ou peu les molécules de CMH-I, c'est-à-dire les cellules transformées ou infectées.

Chez l'Homme deux différents récepteurs inhibiteurs spécifiques du CMH-I existent :

1. les KIRs (killer Ig-like receptors), reconnaissent les molécules "classiques" du CMH-I appelées HLA-A, -B, -C [39], et dans lesquels on retrouve le récepteur CD16/FCγRIII.
2. les récepteurs CD94/NKG2A, reconnaissent les molécules "non classiques" du CMH ou HLA-E, -F, -G, -H [40].
  - Le récepteur NKG2D

Contrairement aux autres récepteurs de la famille des lectines-C, NKG2D ne reconnaît pas une classe particulière de molécules du CMH, mais ses ligands ont une structure proche de celles des molécules CMH-I.

Ses principaux ligands sont les protéines MICA et MICB (MHC-class I Related protein A et B), en général absentes de la surface des cellules saines chez un adulte. Cependant leur expression est souvent induite dans des conditions pathologiques, comme une infection virale ou une transformation tumorale[41].

Le rôle des macrophages dans le rejet de la tumeur reste ambigu car si les macrophages de type M2 (peuvent favoriser la croissance tumorale et l'angiogénèse de la tumeur), les macrophages de type M1 (peuvent tuer les cellules tumorales en sécrétant des radicaux oxygénés toxiques)[42].

#### **b. Immunité adaptative**

##### **➤ La présentation de l'antigène tumoral**

Le contexte inflammatoire du site tumoral, résultat de l'immunité innée, favorise le recrutement de cellules présentatrices d'antigènes telles que les cellules dendritiques.

Par ailleurs les cellules tumorales, suite aux nombreuses mutations génétiques ou épigénétiques, expriment des molécules aberrantes appelées les antigènes tumoraux.

L'identification et la caractérisation moléculaire du premier antigène tumoral chez l'homme au début des années 1990 par le groupe de Thierry Boon, a constitué une étape décisive pour l'immunologie des tumeurs. A la suite de ce travail, des centaines d'antigènes associés aux tumeurs et reconnus par le système immunitaire ont été isolés.[43]

La nécrose ou l'apoptose de ces cellules au sein du tissu tumoral va libérer ces antigènes tumoraux qui seront capturés par les cellules dendritiques immatures sur le site inflammatoire. Sous l'influence des DAMPs, celles-ci vont maturer [44].

En effet, l'activation des lymphocytes T naïfs ne sera effective que si l'interaction initiale entre les lymphocytes T et cellules dendritiques est permise par les molécules d'adhésion (ICAM-1/LFA1, LFA3/CD2, VCAM-1/VLA4) et si le premier signal (reconnaissance du peptide : CMH/TCR + CD4 ou CD8) est accompagné des signaux dits de co-stimulation (deuxième signal : B7/CD28).

Les lymphocytes T activés vont alors proliférer et se différencier en cellules T effectrices telles que les lymphocytes T cytotoxiques (CTL), lymphocytes T auxiliaires (ou lymphocytes "helper" : Th), plasmocytes et cellules mémoires.

les LT ont été classés en deux sous populations : les lymphocytes T CD4+ et les lymphocytes T CD8+(Figure 2).

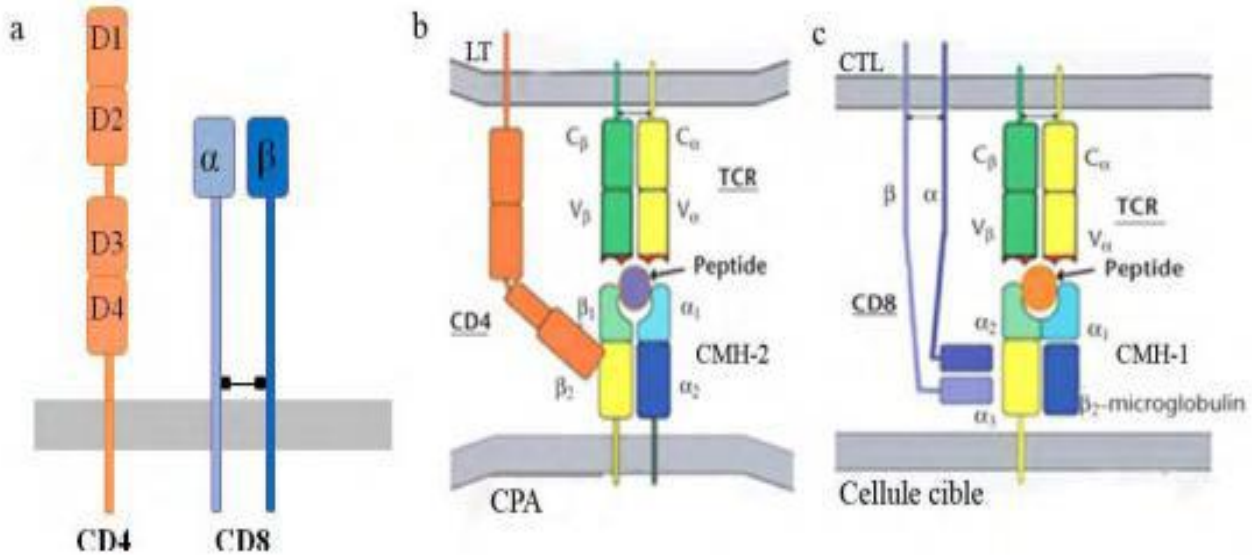


Figure 2. La structure des corécepteurs CD4 et CD8 et leur interaction avec le CMH

Adapté de Janeway, immunobiology, 6<sup>e</sup> édition.

(a) Les molécules CD4 et CD8

(b) L'interaction de CD4 avec le CMHII

(c) L'interaction de CD8 avec le CMH-I

### ➤ Les lymphocytes T CD8+

Suite à leur activation, les lymphocytes T CD8+ naïfs entrent dans une phase de prolifération et de différenciation aboutissant à une population clonale de cellules cytotoxiques ou CTL. Ces dernières migrent dans la tumeur et éliminent les cellules tumorales par cytotoxicité. Pour cela, les CTL disposent de deux principales voies inductrices de mort : la voie perforine/granzyme et la voie Fas/Fas-L. Il existe également une troisième voie basée sur la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, comme le TNF- $\alpha$  ou l'IFN- $\gamma$  qui, libérées à proximité des cellules cibles peuvent entraîner leur mort [45].

➤ **Les lymphocytes T CD4+**

Il semble que les LT CD4+ se différencient en différentes sous populations, chacune caractérisée par un profil particulier de cytokines produites [46,47]: les lymphocytes Th1 qui produisent de l'IFN- $\gamma$  et les lymphocytes Th2 de l'IL-4 [46].

➤ **Lymphocytes Th1 à**

Les lymphocytes Th1 sont caractérisés par leur profil de sécrétion cytokinique plutôt de type pro-inflammatoire (IL-2, IFN- $\gamma$ ) et l'expression de facteurs de transcription spécifiques : STAT1, STAT4 et T-bet.

Les lymphocytes Th1 sont importants dans les réponses immunitaires contre les pathogènes intracellulaires et participent principalement à l'immunité à médiation cellulaire. La cytokine effectrice principale est l'IFN- $\gamma$  qui joue un rôle important dans l'inhibition et la destruction des cellules tumorales.

En parallèle, les lymphocytes Th1 favorisent la différenciation des lymphocytes T CD8+ en CTL [48].

Il est à noter que l'infiltration spontanée de ces cellules Th1 a été observée dans divers cancers et parfois corrélée à un pronostic favorable [49], leur action anti-tumorale passe principalement par la sécrétion d'IFN- $\gamma$ , ainsi que par l'inhibition des lymphocytes Th2.

➤ **Lymphocytes Th2**

La cytokine clé du développement Th2 est l'IL-4 [50].

Les lymphocytes Th2 produisent principalement des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-4, l'IL-5, l'IL-10 et l'IL-13 et se caractérisent par l'expression des facteurs de transcription spécifiques: STAT6 et GATA3. Les lymphocytes Th2 sont plutôt impliqués dans les réponses contre les pathogènes extracellulaires et participent principalement à l'immunité à médiation humorale.

Concernant leur rôle dans l'immunité anti-tumorale, il a été montré que la production par ces cellules de TGF- $\beta$  et d'IL-10 favorise la croissance tumorale car ces cytokines régulent la réaction inflammatoire et créent un environnement favorable au développement de la tumeur et à l'échappement immunitaire [51, 52].

De plus les lymphocytes Th2 inhibent la production d'IFN- $\gamma$  par les lymphocytes Th1 qui est un acteur anti-tumoral important.

#### ➤ **Lymphocytes Th17**

Concernant le développement tumoral, les cellules Th17 ont été retrouvées dans le microenvironnement tumoral de nombreuses tumeurs, notamment les tumeurs du sein [53] ce qui indique leur rôle dans la progression tumorale. La fonction biologique des lymphocytes Th17 tend vers une fonction pro-inflammatoire.

En outre, les lymphocytes Th17 et l'IL-17A ont toutes deux été rapportées comme indicateur de mauvais pronostic dans les cancers [53, 54].

#### ➤ **Lymphocytes T régulateurs**

Les lymphocytes Treg jouent un rôle clé dans la croissance et la progression tumorale en inhibant la réponse immunitaire mise en place contre la tumeur [55]. En effet, une fonction importante de ces cellules régulatrices est la suppression des cellules effectrices du système immunitaire qui sont spécifiques du soi, limitant ainsi l'auto-immunité et l'inflammation dans des conditions physiologiques normales.

Le rôle des lymphocytes Treg dans la carcinogénèse et l'envahissement tumoral chez l'Homme n'est pas encore bien établi. Certaines études suggèrent que des niveaux élevés de cellules régulatrices T CD25+ ont été retrouvés dans le sang de patients atteints de cancer du pancréas ou du sein en comparaison avec des donneurs sains.[56]

## **2. Immunosurveillance antitumorale**

Le concept d'immunosurveillance a été proposé par Burnet en 1970 [57] suite à l'hypothèse de Thomas en 1959 selon laquelle l'immunité à médiation cellulaire serait le principal mécanisme impliqué dans l'élimination des tumeurs.

Dans les années 2000, des études ont révélé l'ambivalence des relations entre le système immunitaire et les cancers, et alors une nouvelle théorie a été conçue, qui dit que l'immunosurveillance évolue au fil du temps et se divise en trois phases dite Elimination–Equilibre–Echappement tumoral « 3E » (Figure3),[58]:

### **a. Elimination**

Cette phase commence dès la reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire. Le développement tumoral, qui se fait aux dépens du tissu sain, met en place un contexte pro-inflammatoire par la libération de signaux de danger (appelés DAMPs pour damaged associated molecular pattern) [58]. Ceci favorise le recrutement et l'activation de cellules cytotoxiques de l'immunité innée et le recrutement des cellules présentatrices d'antigène, qui activeront alors l'immunité adaptative.

Durant cette phase le système immunitaire contrôle la tumeur et peut même l'éliminer.

### **b. Equilibre (ou Immunosélection)**

Le dynamisme entre le système immunitaire et la tumeur conduit à cette phase pouvant durer plusieurs années. Pendant cette durée quelques cellules tumorales peu prolifératives et/ou peu immunogènes ont survécu à la phase d'élimination. La tumeur est dite « en dormance » : elle est contrôlée mais continue d'évoluer lentement [34].

Plus cet équilibre dure, plus y a de risques qu'une mutation survienne entraînant l'échappement des cellules cancéreuses au contrôle immunitaire. Pendant cette longue durée, les cellules tumorales subissent une pression importante du système immunitaire qui conduit à un phénomène de sélection des phénotypes les plus adaptés à survivre que l'on nomme « immunosélection » (ou "immunoediting").

En outre, l'inflammation associée à l'instabilité génétique des cellules tumorales semblent établir un environnement pro-tumoral.

### **c. Echappement tumoral (ou Immunosubversion)**

Les clones résistants, lors de l'immunosélection échappent alors au système immunitaire de l'hôte. Ils permettent donc à la tumeur de proliférer brusquement voire générer des métastases : c'est la phase d'échappement.

L'échappement est croissant puisque la tumeur accumule de nombreux et différents mécanismes au fil du développement de la maladie. Les populations tumorales sont hétérogènes, ainsi que leurs mécanismes d'échappement, ce qui rend leur élimination par le système immunitaire ou par un traitement immunologique d'autant plus difficile.

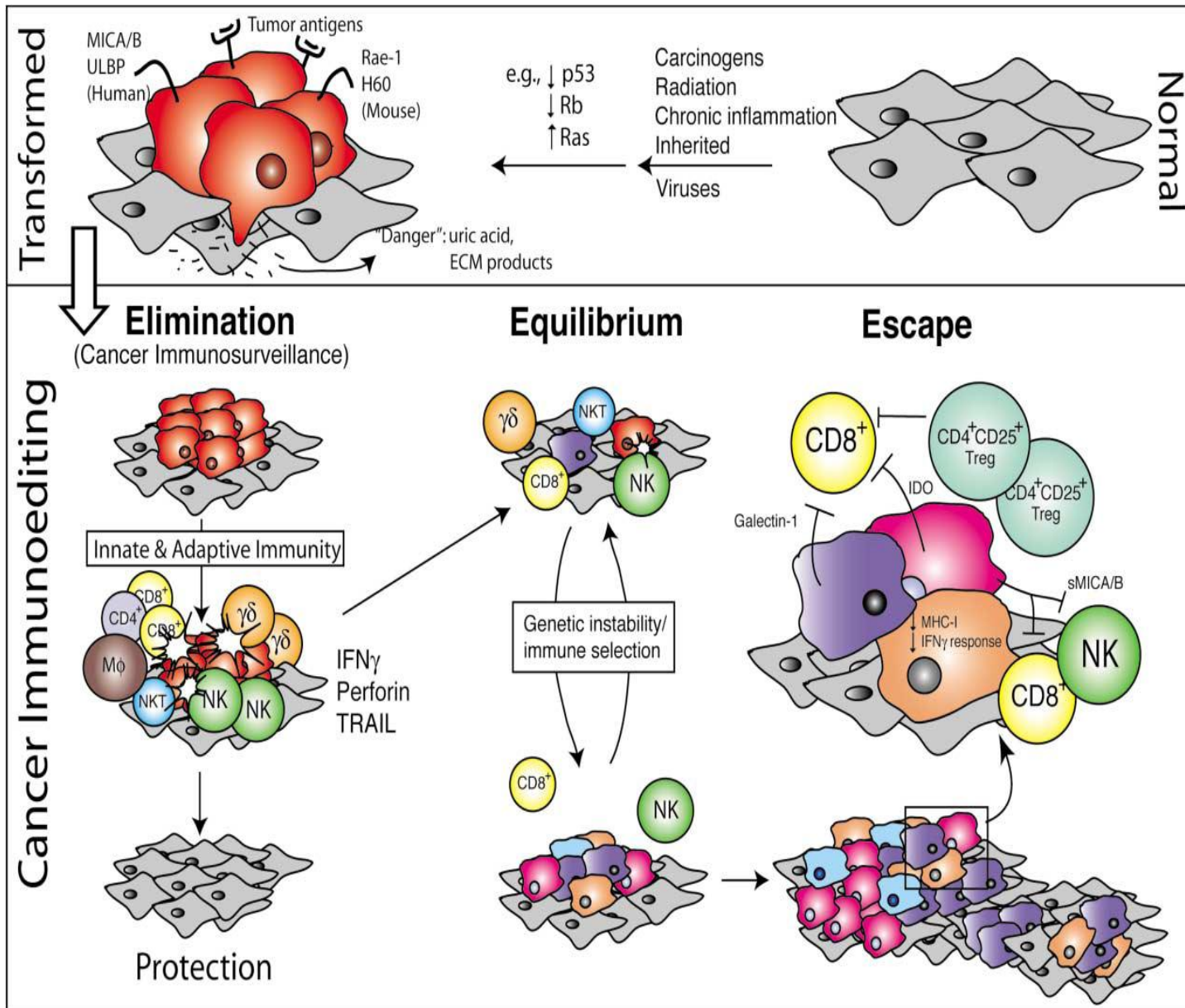


Figure 3[59]. The Three Phases of the Cancer Immunoediting Process

Explication du schéma sur la [vidéo numéro 1](#) [59]

### **III. Mécanisme d'échappement tumoral**

#### **1. Microenvironnement pro-tumoral**

Lors de l'échappement des cellules tumorales au système immunitaire, l'inflammation devenue chronique va favoriser la mise en place de mécanismes d'immunosuppression via l'expression, au sein du tissu, de cytokines régulatrices [60] telle que l'interleukine-6. Cette dernière module l'expression de gènes impliqués dans la survie et la prolifération cellulaire par les cellules tumorales ou immunitaires infiltrantes.

L'immunosuppression générale se fait également par l'activation de voies de signalisations centrales:

- principalement le facteur de transcription NF- $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B) qui, sous stimulation continue inflammatoire, est constitutivement activé et assure la transcription de gènes inflammatoires cibles, comme le TNF- $\alpha$ , qui est une cytokine pro-inflammatoire majeure, qui peut notamment stimuler la croissance et la survie des tumeurs et de plusieurs cellules immunitaires [61].
- Les facteurs de transcription tels que la famille des STAT, AP-1 (activator protein-1) et d'autres [62, 63] régulent également les cytokines pro-inflammatoires et les médiateurs de renouvellement des cellules souches, la prolifération cellulaire et leur survie, tous impliqués dans le maintien de l'inflammation.

#### **2. Faible immunogénicité des cellules tumorales**

- **Perte d'antigène immunogène:** les cellules tumorales peuvent supprimer leur antigène de surface, par exemple en endocytant les anticorps qui s'y fixent afin de se purger des antigènes tumoraux [64]. Des études ont

montré que des tumeurs exprimant faiblement un antigène, n'activent pas des lymphocytes T anti-tumoraux spécifiques.

- **Perte de molécules d'adhésion** à la surface des cellules tumorales afin d'empêcher les cellules immunitaires de s'y fixer. Celle-ci est parfois associée à une perte des molécules de co-stimulation nécessaires à l'activation des lymphocytes T [65], les lymphocytes T peuvent ainsi devenir anergiques.
- **Délétion des molécules de CMH-I** présentatrices des antigènes tumoraux, qui va inhiber la réponse T, tout en conservant l'expression d'autres allèles de CMH-I pour ne pas activer les cellules NK [66].

### **3. Recrutement de populations immunitaires régulatrices**

Certaines cytokines et chimiokines sécrétées par la tumeur favorisent l'accumulation au sein de la tumeur de nombreuses populations cellulaires régulant la réponse immunitaire.

- **Les cellules Treg** infiltrent la tumeur en réponse à des cytokines comme les TGF- $\beta$  et IL-10 [67], et jouent un rôle clé dans la régulation de l'immunosurveillance. Elles ont été retrouvées dans de nombreux types de cancer et souvent corrélées à un mauvais pronostic [68]. Les proportions respectives de lymphocytes Treg et de cellules effectrices anti-tumorales lors de l'apparition de la tumeur détermineraient le rejet de la tumeur ou sa progression [67].
- **Les macrophages associés aux tumeurs (TAM : tumor associated macrophages)** infiltrent presque tous les types de tumeurs. Naturellement, la survie et l'activation prolongée de macrophages conduit à la destruction tissulaire et devrait donc éliminer les cellules tumorales.

Par contre, les TAMs sont des macrophages de type M2, transformés sous l'influence de cytokines, et du microenvironnement. Ces cellules vont alors produire des facteurs de croissance et des facteurs angiogéniques, conduisant à la dégradation de la matrice extracellulaire et donc favorisent l'invasion des cellules tumorales [69]

- **Les cellules dendritiques immatures** sont caractéristiques d'un microenvironnement inflammatoire chronique. Sans l'expression à leur surface des molécules de co-stimulation elles peuvent induire l'anergie ou réduire l'activité des lymphocytes T, mais encore ces cellules favorisent la croissance tumorale via le recrutement et l'activation des lymphocytes Treg [70].
- **les cellules myéloïdes immunosuppressives** représentent une population cellulaire immature également présente dans la plupart des cancers. Leur caractéristique principale est leur capacité d'inhiber les deux réponses immunes innées et adaptatives [71]. Leur nombre est fortement augmenté dans des conditions d'inflammation chronique, ce qui diminue le nombre des cellules myéloïdes matures telles que les macrophages et les cellules dendritiques.
- **Les lymphocytes Th17** sont présents parmi les lymphocytes infiltrant la tumeur et entretiennent l'inflammation chronique via la sécrétion de la cytokine pro-inflammatoire IL-17A.
- **Les lymphocytes T reg** ont une présence augmentée lors du développement tumoral et jouent un rôle clé dans l'immunosuppression en éliminant les cellules effectrices du système immunitaire.

#### **4. Facteurs solubles immunosuppresseurs**

- **Cytokines immunorégulatrices** : les deux principales étant le TGF- $\beta$  et l'IL-10. Le TGF- $\beta$  a un effet anti-tumoral, mais rapidement compensé par son effet immunosuppresseur comme l'induction de lymphocytes Tregs et leur sécrétion d'IL-10, ainsi que par le détournement de certaines voies de signalisation à l'avantage de la cellule tumorale [72]. L'IL-10 peut aussi être sécrétée par les cellules tumorales et va changer le profil de la réponse immunitaire en inhibant les cellules dendritiques et en favorisant l'apparition de lymphocytes Tregs [73].
- **Cytokines pro-inflammatoires**, telles qu'IL-6 et IL-23. Ces cytokines contribuent à la carcinogénèse et à la croissance tumorale en entretenant l'inflammation chronique favorable à ce développement. De plus elles favorisent la production d'autres cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-17 dont le rôle est pro-tumoral.
- **Les MIC solubles**, des molécules inhibitrices du récepteur NKG2D, activateur indispensable à la cytotoxicité des cellules NK et des CTL peuvent également être produites par les cellules tumorales et induire une altération des réponses immunitaires anti-tumorales [74].

## 5. Dérégulation des signaux d'apoptose

- Surexpression de molécules anti-apoptotiques, comme bcl-2 [75].
- Activation constitutive de p53 ou autres oncogènes codants pour des protéines anti-apoptotiques [76].
- Inhibition des cascades de caspases qui devraient aboutir à l'apoptose des cellules tumorales [76].
- Expression de Fas-Ligand à la surface des cellules tumorales qui vont induire l'apoptose des lymphocytes T cytotoxiques [77].

## 6. Barrière physique

De nombreux types de tumeurs surexpriment des molécules telles que des fibres de collagène ou des facteurs de coagulation vont former une barrière physique entre les cellules tumorales et le système immunitaire, où les cellules immunitaires n'ont pas accès et où la tumeur peut alors proliférer [78].

## **IV. Immunothérapie antitumorale**

### **1. Introduction**

Le concept d'immunothérapie anti-tumorale est du point de vue théorique doublement séduisant vu que la spécificité de la réponse immunitaire permette de cibler les tumeurs sans endommager les tissus sains de l'organisme, et que la mémoire immunitaire pourrait permettre d'éviter la récurrence cancéreuse. En effet l'immunothérapie des cancers a suscité de nombreux espoirs et enthousiasmes, en général suivis de désillusions qui ont fait douter non seulement de son efficacité mais aussi de l'existence même d'une immunité antitumorale[79].

Au début, les immunothérapies efficaces étaient accompagnées de toxicités majeures comme les greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans les hémopathies malignes ou l'interleukine-2 (IL-2) et l'interféron- $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) dans les cancers du rein et les mélanomes. Ces thérapies étaient réservées à des indications restreintes comme le BCG dans les cancers superficiels de la vessie.[79]

Cependant Les avancées de la connaissance du système immunitaire avec la découverte des check-point inhibitors (CKI) et des techniques de clonage moléculaire et cellulaire ont permis à l'immunothérapie de devenir le 4ème pilier du traitement des cancers.

## 2. Rappel historique

### ➤ Naissance de l'immunothérapie (observations de William B. Coley) :

William B. Coley était un orthopédiste américain qui travaillait au New York Cancer Hospital, à la suite du décès d'une de ses patientes d'un cancer osseux, Coley se plongea dans les archives de son hôpital y trouvant le cas d'un patient atteint de sarcome dont la tumeur avait régressé à la suite d'une injection aiguë de *Streptococcus pyogenes*. Une étude bibliographique lui apprenant que d'autres cas de ce type avaient été rapportés, et donc décida d'injecter des préparations de streptocoques directement dans les tumeurs [80].

Ces résultats sont aujourd'hui difficiles à interpréter : les régressions étaient accompagnées d'infections aiguës et de toxicités non négligeables même lorsque des bactéries tuées étaient utilisées. Cette démarche thérapeutique, est considérée comme l'acte fondateur de l'immunothérapie des cancers, bien qu'abandonnée aujourd'hui, a eu des conséquences majeures.

Sur le plan conceptuel, Coley a établi l'immunothérapie comme une possibilité à considérer dans le traitement des cancers. Sur le plan fondamental, elle a permis la découverte du tumor necrosis factor (TNF), facteur sérique induit par les endotoxines bactériennes et pouvant faire régresser des sarcomes et autre tumeurs [81].

Le TNF a été aussi utilisé pour traiter des mélanomes des membres par circulation extracorporelle. Enfin, les nombreuses tentatives de répéter et d'améliorer les traitements initiés par William B. Coley ont abouti au traitement, toujours utilisé, de cancer superficiel récidivant de la vessie par le BCG.

### ➤ Développement de l'immunothérapie

Les antigènes tumoraux, exprimés par les cellules tumorales, sont des cibles privilégiées pour les immunothérapies et ont alimenté l'espoir de développer des vaccins thérapeutiques contre les tumeurs exprimant ces antigènes.

En effet, plusieurs modèles murins ont montré l'efficacité de vaccins anti-tumoraux, souvent capables de prévenir le développement de tumeurs (vaccins préventifs) et, plus rarement, de les traiter (vaccins thérapeutiques).

Mais, l'application de ces travaux chez l'homme a été source de plusieurs échecs qui auraient pu stopper l'aventure de l'immunothérapie anti-tumorale alors que beaucoup de thérapies ciblées émergeaient. Jusqu'à une série de découvertes récentes et essentielles à la réussite de ces approches : la compréhension du fait que les tumeurs endogènes acquièrent au cours du temps de nombreux mécanismes d'échappement.

Par conséquent, le développement d'immunothérapies efficaces implique non seulement de transférer ou d'induire le développement d'effecteurs anti-tumoraux afin de stimuler les réponses immunitaires anti-tumorales, mais aussi de neutraliser les mécanismes d'échappement, qui s'opposent à leur action.

Et depuis ce temps là, l'immunothérapie des cancers a été évaluée comme la "percée médicale de l'année 2013" par le prestigieux journal Science [82], et plébiscitée lors de la 50ème édition du congrès de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology), en 2014, en partie parce qu'elle peut induire une réponse immunitaire rapide, durable, adaptable et qui se propage d'elle-même [83].

L'histoire de cette aventure est illustrée dans la (figure 4) [79].

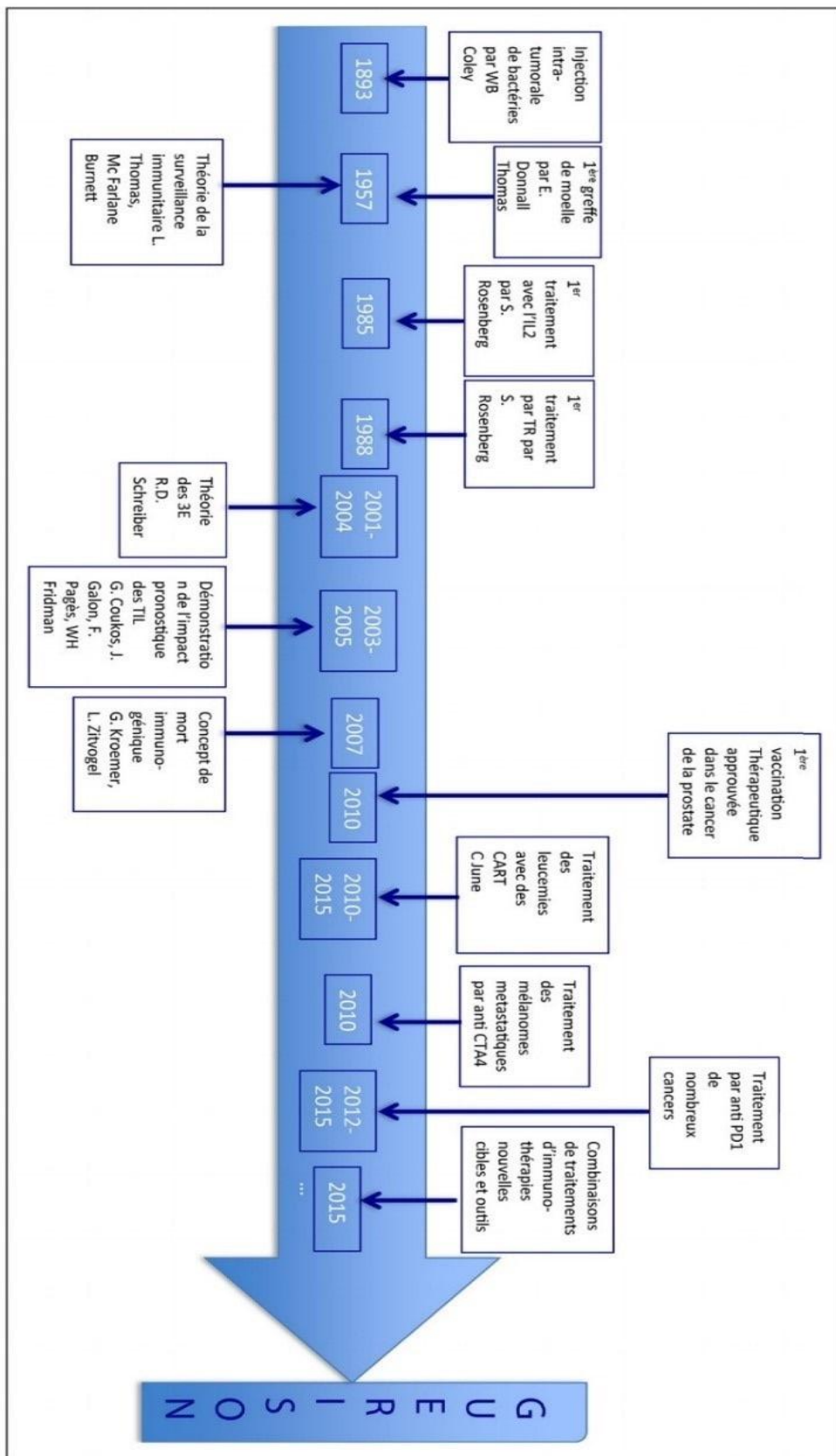


FIGURE 4 Chronologie de l'évolution de l'immunothérapie des cancers[79]

### **3. Les différentes approches de l'immunothérapie antitumorale**

#### **3.1. Substituer une réaction immunitaire déficiente**

La greffe de moelle allogénique a été la première immunothérapie efficace pour les cancers humains, en particulier les leucémies et les lymphomes.

Son principe repose sur l'injection de moelle osseuse d'un individu sain à un patient leucémique dont les cellules hématopoïétiques ont été détruites. Les cellules souches hématopoïétiques greffées s'éduquent vis-à-vis d'antigènes portés par les cellules leucémiques et les détruisent.

Les greffes de moelle peuvent être remplacées par des greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) purifiées du sang périphérique.

Thérapie efficace des hémopathies malignes et non des cancers solides (E. Donnall Thomas a été récompensé par le Prix Nobel en 1990), la greffe de moelle ou de CSH allogéniques est accompagnée de toxicité majeure : la réaction du greffon contre la leucémie, et aussi la réaction de greffon contre l'hôte (GVH).

Le succès des greffes de moelle dans les leucémies et les lymphomes, et le fait que les cellules thérapeutiques en soient les lymphocytes T, ont conduit à utiliser directement ces dernières dans le traitement des cancers. Steven Rosenberg a été le premier en 2008 à cultiver des lymphocytes infiltrant les tumeurs (tumor infiltrating lymphocytes [TIL]) à partir de mélanomes, en présence du facteur de croissance des lymphocytes T, l'IL-2, et les a réinjectés aux malades. Cette thérapie cellulaire autologue, ne présentant pas les toxicités des greffes de moelle allogéniques, a permis d'obtenir des réponses complètes durables dans les mélanomes métastatiques et d'autres cancers solides.

L'étape suivante a consisté à purifier les lymphocytes T du sang périphérique des patients et à y introduire un récepteur reconnaissant un antigène tumoral pour reconnaître les cellules malignes.

Cette technique appelée chimeric antigen receptor T (CART) a connu des succès impressionnants dans le traitement des leucémies et autres cancers.

Il s'agit d'une avancée majeure dont l'utilisation voit des tentatives de simplification en créant des CART allogéniques dont le récepteur propre a été délété pour éliminer la GVH et qui pourraient donc devenir un véritable produit pharmaceutique, une préparation pouvant être utilisée pour traiter des patients différents[79].

### **3.2. Activer la réaction immune antitumorale**

#### **a. Molécules visant à stimuler le système immunitaire**

L'utilisation de bactéries ou d'extraits bactériens comme immunostimulants généraux a, à l'exception du BCG dans les cancers superficiels récidivants de la vessie, produit des résultats trop hétérogènes et des toxicités inutiles pour s'établir comme thérapies du cancer.

La découverte des cytokines activatrices des lymphocytes T a abouti, au cours des années 1980, au développement de thérapeutiques efficaces dans certains cancers. Ainsi, l'IFN $\alpha$  a été utilisé avec un certain succès dans le traitement des leucémies de myélomes ou de mélanomes. L'interleukine-2 à forte dose a induit des régressions spectaculaires de mélanomes et de cancers du rein [84] mais au prix d'une toxicité majeure, ressemblant à une GVH, qui en a fait progressivement abandonner l'utilisation.

**b. La vaccination anti-tumorale** ( Figure 10)

Les vaccins thérapeutiques anti-tumoraux sont conçus pour stimuler les cellules immunitaires qui ciblent spécifiquement les antigènes tumoraux, et sont ainsi associés à une toxicité minimale.

Lorsque les cellules T lysent ces cellules cibles grâce à l'activation par un vaccin, de nouveaux antigènes tumoraux sont libérés et peuvent être capturés par les cellules présentatrices d'antigènes [85]. Et donc, au contraire des traitements standards anti-cancéreux, le système immunitaire peut élargir sa réponse à de multiples antigènes tumoraux avec le temps, et non seulement celui présenté par la construction vaccinale.

➤ Quelques succès de la vaccination anti-tumorale:

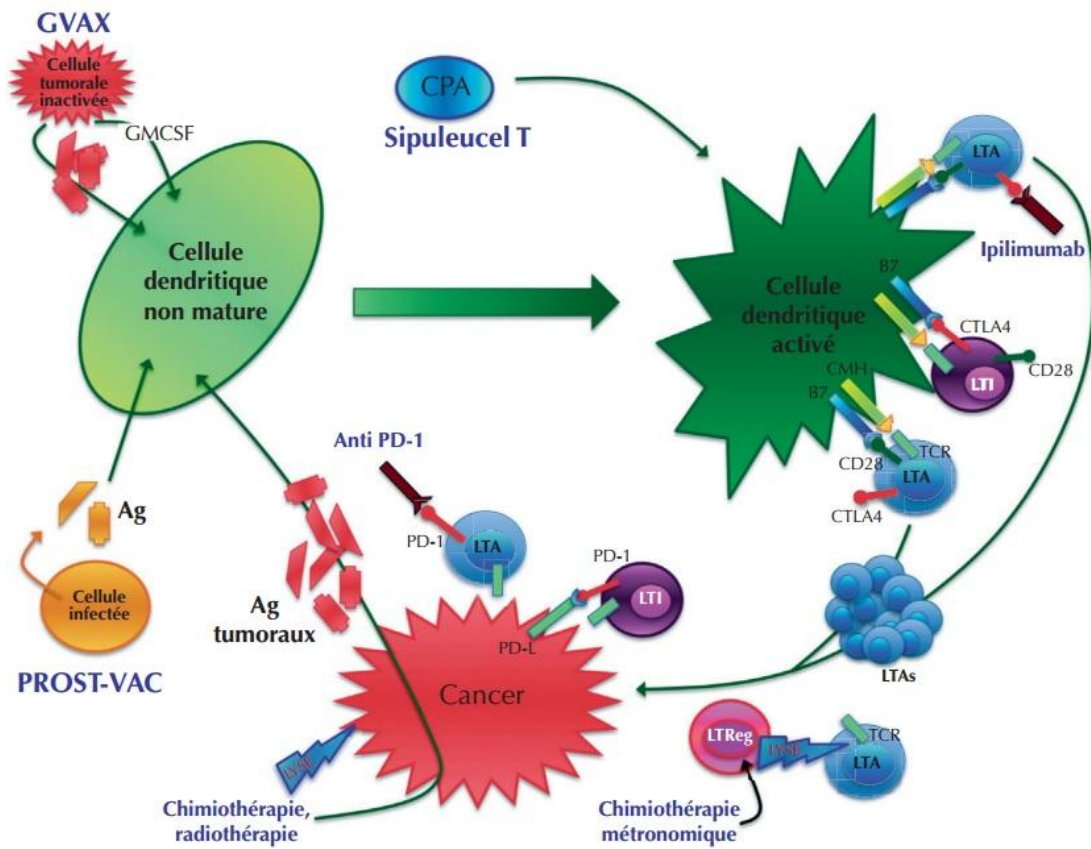
- Sipuleucel-T® est le premier vaccin thérapeutique commercialisé chez l'homme, et a été approuvé par la FDA en juin 2010[86]. Il est destiné à des patients atteints de cancer de la prostate résistant aux anti-androgènes mais sans métastase viscérale.

Le vaccin cellulaire comprend les cellules mononucléées autologues du patient sensibilisées in vitro avec une protéine de fusion associant un antigène tumoral, couplée au GM-CSF, permettant ainsi de recruter des cellules myéloïdes et peut-être même d'engager leur différenciation en cellules dendritiques.

Lors de l'essai clinique de Kantoff et al. [87], deux groupes de patients ont été vaccinés, soit avec le vaccin cellulaire soit avec les cellules mononucléées sans l'antigène. La diminution du risque de mortalité s'est avéré significative : 36 mois après le début du traitement, 31,7 % des patients ayant reçu le vaccin étaient vivants contre seulement 23 % dans le groupe ayant reçu le placebo, ce qui représente une amélioration de la survie globale de 4,1 mois (25,8 mois versus 21,7 mois,  $p = 0,03$ )

qui est un résultat significatif pour ce type de patients, résistants à la chimiothérapie.

- Le groupe de P. Hwu a montré dans un essai clinique de phase III randomisé qu'un vaccin anti-tumoral associant le peptide gp100, antigène de différenciation mélanocytaire, à de fortes doses de l'IL-2 est plus efficace que l'administration d'IL-2 seule à fortes doses chez des patients atteints de mélanomes métastatiques [88]. Et donc le taux de réponse clinique chez les patients qui reçoivent le vaccin et l'IL-2 (n=91) est de 16 % alors qu'il n'est que de 6 % en l'absence du vaccin (p=0,03). La survie globale des patients ayant reçu le vaccin et l'IL-2 est de 17,8 mois contre seulement 11 mois chez les patients ayant reçu l'IL-2 seule (p=0,06).
- Les différentes préparations de vaccins anti-tumoraux possibles :
  - Des antigènes tumoraux synthétisés sous forme de peptides ou de protéines complètes qui seront présentés par des CMH à la surface de cellules présentatrices d'antigènes.
  - Des cellules tumorales modifiées, par exemple en les transfectant avec des ADNc codant pour des cytokines (IL-2) afin d'augmenter leur immunogénicité.
  - Des vecteurs viraux ou de l'ADN nu porteurs du gène codant pour l'antigène tumoral.
  - Des vaccins à base de cellules dendritiques, qui peuvent être préalablement chargées avec des peptides tumoraux, des extraits de cellules tumorales, des corps apoptotiques, ou encore être fusionnées avec des cellules tumorales.
  - Des lysats tumoraux, qui contiennent des antigènes tumoraux



**Figure 5** [89] : Résumé des mécanismes d'action des immunothérapies dans le cancer de prostate. CPA : cellule présentatrice d'antigène ; CLTA-4 : cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 ; LTA : lymphocyte T activé ; LTI : lymphocyte T inhibé ; LTReg : lymphocyte T régulateur ; PD-1 : programmed cell death 1 ; PD-1L : ligand de programmed cell death 1.

### 3.3. Les Check-Point Inhibitors (CKI)

La physiologie du système immunitaire a permis d'identifier des molécules de la membrane des lymphocytes en particulier des lymphocytes T qui bloquent leur activation. Elles sont exprimées sur les lymphocytes qui s'épuisent au cours d'une réaction prolongée comme dans des infections chroniques ou des cancers.

Ces check-point inhibitors (CKI) sont présents sur les lymphocytes T qui infiltrent les cancers, ainsi que leurs ligands exprimés sur les cellules présentatrices d'antigène et les cellules tumorales [90].

L'utilisation d'anticorps bloquant l'interaction d'un CKI avec son ligand est en train de révolutionner les traitements des cancers en induisant des réponses complètes et durables chez des patients atteints de cancers agressifs comme le mélanome ou le cancer du poumon.

C'est à James P. Allison, Prix Lasker 2015 (l'équivalent du prix Nobel en recherche médicale) [91], que revient le mérite d'avoir porté cette thérapeutique depuis des expériences chez les souris jusqu'aux premiers essais chez l'homme. CTLA-4, identifiée par Pierre Golstein en 1985, à la surface des lymphocytes T. Son interaction avec son ligand à la surface des cellules présentatrices d'antigène, bloque l'activation lymphocytaire. Un anticorps anti-CTLA-4 interrompt cette liaison et « libère » les lymphocytes T au sein des tumeurs permettant au patient de rejeter son cancer [90].

L'essai clinique permettant l'enregistrement du premier anticorps anti-PD1 (ipilimumab®), a été publié en 2010 [92]. Les anticorps anti-CTLA-4 induisent des survies de plusieurs années chez des patients atteints de cancers métastatiques dont l'espérance de vie était de quelques mois. Néanmoins, CTLA-4 étant un CKI très proximal dans l'activation des lymphocytes T, son blocage entraîne des syndromes auto-immuns dont certains peuvent être graves ou invalidants. Le second CKI ciblé, ainsi que son ligand PDL-1, est PD1, identifié par Tasuku Honjo dans les années 1990, il est exprimé par les lymphocytes T activés dans les tissus qui peuvent exprimer les ligands PDL-1 et PDL-2.

Son blocage soit par des anticorps antiPD1 ou ses ligands PDL-1, voire PDL-2, induit donc moins d'auto-immunité systémique.

Il représente probablement la plus grande avancée dans le traitement des cancers avec des réponses tumorales et des survies longues, voire des guérisons dans de nombreux cancers (cancers du poumon, de la vessie, lymphome de Hodgkin, mélanomes, cancers du rein, cancers du côlon hypermutés, etc.) [93].

Ces approches de CKI ont cependant un frein : elles nécessitent que les cellules tumorales expriment des antigènes reconnus par les lymphocytes T intratumoraux, ce qui est le cas dans des cancers ayant de nombreuses mutations somatiques comme les mélanomes, les cancers pulmonaires des fumeurs, certains cancers coliques ou autres avec des défauts dans les enzymes de réparation de l'ADN.

Ce sont d'ailleurs les cancers dans lesquels les anticorps anti-CTLA-4 ou anti-PD-1 sont efficaces. Pour les autres cas d'autres approches sont nécessaires.

### **3.4. Rendre les cancers immunogéniques**

Il est possible de la rendre immunogénique par des thérapies adaptées, si une tumeur n'est pas reconnue par le système immunitaire. Guido Kroemer et Laurence Zitvogel ont défini le concept de mort immunogénique induite par certaines thérapies conventionnelles [94].

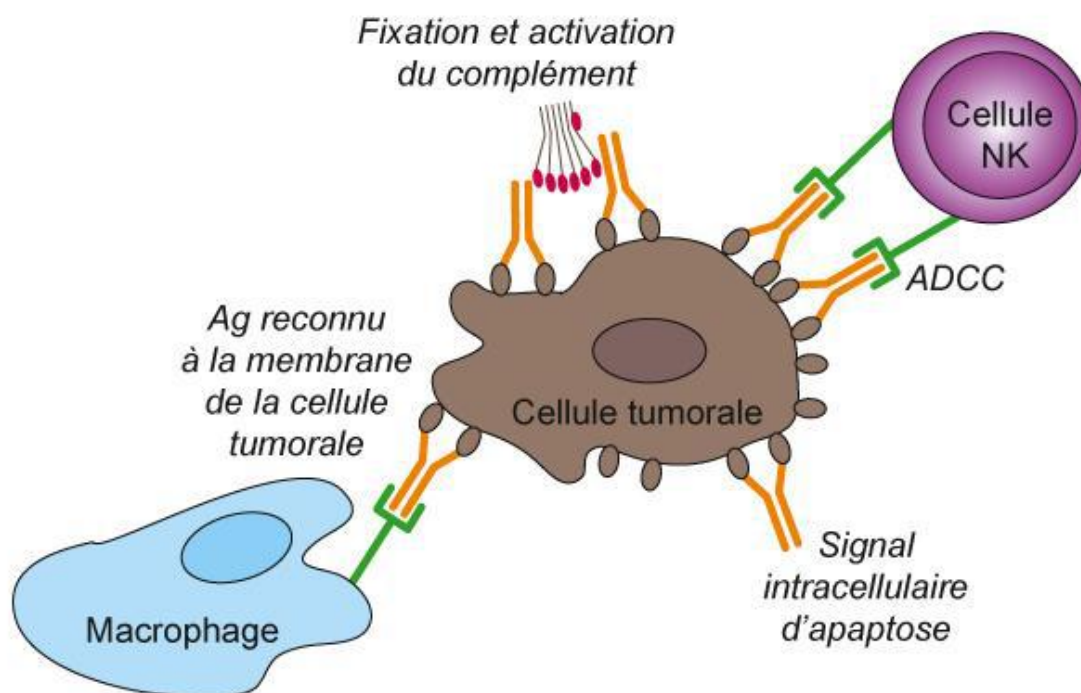
Des chimiothérapies, à base d'anthracyclines ou d'oxaliplatine, des radiothérapies, des photothérapies induisent une apoptose des cellules tumorales qui, par un mécanisme impliquant l'exposition membranaire de la calréticuline et l'activation des cellules dendritiques intratumorales aboutit à l'éducation et l'activation des lymphocytes T antitumoraux qui peuvent contrôler la tumeur.

Des travaux récents indiquent que des anticorps dirigés contre les cellules malignes, comme les anticorps anti-CD20 (marqueur des lymphocytes B) ou anti-HER-2 (marqueur des cellules du sein) pouvaient eux aussi induire une mort immunogénique via la mobilisation de cellules NK aboutissant à l'activation d'une réponse de lymphocytes T cytotoxiques mémoire vis-à-vis de la tumeur [95].

#### ➤ L'administration d'anticorps monoclonaux ciblant la tumeur

Au cours de ces dernières années, la vision négative sur l'immunothérapie en cancérologie s'est d'abord atténuée grâce au succès des anticorps monoclonaux, qui a constitué une avancée thérapeutique majeure. Ainsi, des anticorps contre HER2 (trastuzumab : Herceptine®), CD20 (rituximab: Mabthéra®), l'EGFR (cétuximab : Erbitux®) ou le VEGF (bévacizumab : Avastin®) ont démontré leur efficacité et sont prescrits dans un nombre de plus en plus important de tumeurs (cancers du sein, lymphomes, tumeurs du côlon, cancers du rein, tumeurs de la sphère otorhinolaryngée, cancers du poumon).

En effet, ces anticorps peuvent bloquer l'activation et/ou la prolifération des cellules tumorales (en ciblant des récepteurs de facteurs de croissance comme l'EGFR ou HER2), induire une apoptose, même discrète (anti-CD20), inhiber des molécules pro-angiogéniques (anti-VEGF), ou interférer avec les capacités d'adhérence des cellules tumorales (anti-EpCAM, epithelial cell adhesion molecule). Mais il est aujourd'hui admis que cette immunothérapie repose également sur l'activation des mécanismes effecteurs de l'immunité, comme l'ADCC, la phagocytose via les cellules immunitaires liant l'anticorps par son fragment Fc, ou via l'activation de la voie classique du complément [99] aboutissant à la formation d'un complexe d'attaque membranaire responsable de la mort des cellules tumorales (Figure 6 ) [96].



**Figure 6[96] : Mode d'action des anticorps** Certains anticorps peuvent bloquer la liaison de ligands sur des récepteurs de facteurs de croissance ou provoquer un signal direct d'apoptose vers la cellule tumorale. La majorité des anticorps vont recruter des cellules effectrices (NK, macrophages) qui vont entraîner la lyse de la cellule tumorale par un mécanisme d'ADCC. La partie Fab de l'anticorps se fixe sur la cellule tumorale et la partie Fc sur des récepteurs Fcγ activateurs à la surface des cellules effectrices ce qui déclenche leur cytotoxicité.

Plus récemment, chez la souris, l'efficacité clinique de certains anticorps thérapeutiques a aussi été reliée à leur capacité à induire des lymphocytes T anti-tumoraux en favorisant la présentation de l'antigène tumoral aux lymphocytes T [97]. Chez l'homme, des lymphocytes T CD4+ et une réponse anticorps endogène ont été détectés après administration de trastuzumab [98]. Les réponses immunitaires cellulaire et humorale endogènes induites par l'administration d'anticorps sont le plus souvent dirigées contre la même cible que celle de

l'anticorps thérapeutique. Ainsi la réponse lymphocytaire T mémoire générée pourrait être un élément-clé de la durabilité de la réponse aux anticorps monoclonaux.

Les anticorps peuvent également être utilisés comme des véhicules, de nombreux efforts d'ingénierie ont alors été entrepris au cours de la dernière décennie, principalement en manipulant la région constante de ces anticorps [96] afin de les coupler à des drogues ou en les rendant bispécifiques, ce qui permet le recrutement de cellules de l'immunité comme les lymphocytes T.

- **Les anticorps couplés** à des drogues (ADCs : Antibody–drug conjugates) permettent d'apporter la molécule thérapeutique, de manière ciblée, au contact des cellules cancéreuses via l'interaction de leurs régions variables (fragments Fab) avec leur antigène tumoral spécifique. De nombreux ADCs sont actuellement en développement clinique et l'un d'entre eux, le brentuximab vedotin (Adcetris<sup>®</sup>, Takeda), a été approuvé par la FDA (Food and drug administration aux États–Unis) en août 2011. Plus récemment le trastuzumab emtansine (T– DM1<sup>®</sup>, Genentech) qui conjugue l'anticorps trastuzumab avec le DM1, un dérivé d'emtansine[99] a montré une excellente activité anti–tumorale chez les patientes atteintes de cancer du sein HER2+. L'anticorps trastuzumab se lie aux récepteurs HER2 à la surface des cellules tumorales, ce qui permet l'internalisation de T–DM1, et DM1 est ensuite libéré dans ces cellules; la chimiothérapie est donc délivrée directement dans les cellules exprimant HER2 [100].

L'avantage des ADCs est de présenter, en plus d'une excellente efficacité, une très bonne tolérance.

Les anticorps peuvent être couplés à d'autres agents toxiques tels que les radioéléments qui peuvent permettre un diagnostic de précision mais également de cibler la radiothérapie de manière à éviter les organes radiosensibles [101, 102].

- **Les anticorps bispécifiques** possèdent deux régions variables différentes et peuvent ainsi reconnaître deux antigènes différents. Le but de ces anticorps est de fixer un antigène tumoral et un marqueur exprimé par une cellule du système immunitaire, comme les lymphocytes T la plupart du temps. Cet anticorps lie donc deux cibles simultanément et permet ainsi le réadressage de cellules immunitaires dans le microenvironnement tumoral, l'activation immunitaire dépendante de la cible et donc l'induction de réponses anti-tumorales.

Catumaxomab, Ertumaxomab, et FBTA05 sont quelques exemples d'anticorps bispécifiques actuels. Par exemple, Ertumaxomab est un anti-HER2-anti-CD3, CD3 étant exprimé par les lymphocytes T, cet anticorps bispécifique va alors conduire à la formation d'un complexe HER2-ertumaxomab-CD3 menant à l'aggrégation et à l'activation de cellules T, macrophages, cellules dendritiques et cellules NK, ce qui va ensuite causer la mort des cellules tumorales via leur phagocytose. La lyse efficace de cellules cibles exprimant faiblement HER2 a ainsi été démontrée in vitro, sur des cellules où le trastuzumab était inefficace [103].

### **3.5. Thérapies combinées**

Combiner l'action des mécanismes d'immunosuppression et celle d'activateurs du système immunitaire dans des protocoles d'immunothérapie montre son efficacité dans les modèles murins et représente sans doute la seule voie d'avenir pour l'immunothérapie des tumeurs humaines [104].

Ainsi, les stratégies de combinaisons thérapeutiques incluent la combinaison de plusieurs immunothérapies, notamment la vaccination anti-tumorale et les anticorps visant à inhiber les voies immunosuppressives (comme anti-CTLA-4 et anti-PD-1), mais aussi la combinaison de ces nouveaux agents avec les thérapies anti-tumorales courantes.

Récemment, des études suggèrent l'intérêt de réaliser des thérapies combinées pour leur action synergique. La prise en compte de l'immunosuppression associée au cancer et la combinaison de l'immunothérapie avec les traitements conventionnels tels que la chimiothérapie [105], la radiothérapie [106] ou les anti-angiogéniques [107] devraient encore améliorer l'efficacité et les indications cliniques des immunothérapies, notamment dans le traitement du cancer du sein [108].

#### **4. Conclusion:**

En un siècle, l'immunothérapie des cancers, partie d'observations disparates, est devenue le quatrième pilier du traitement des cancers (après la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie). Non seulement l'amélioration et l'activation des réponses anti-tumorales mais aussi la guérison des patients métastatiques sont en ligne de mire des immunothérapies. Elles ont déjà changé, et vont probablement changer à jamais, la prise en charge des patients atteints de cancer.

## V. CANCER DU SEIN :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en particulier dans les pays développés [109]. Son incidence est estimée à plus d'un million de nouveaux cas par an dans le monde (22 % des cancers diagnostiqués chez la femme) [110]. Le cancer du sein est à l'origine de 14 % des décès par cancer chez les femmes, soit plus de 370 000 décès par an dans le monde [111]. L'incidence des cancers du sein est de 4 à 10 fois plus élevée dans les pays occidentaux (États-Unis et Europe du nord principalement) en comparaison avec l'Asie et avec l'Afrique [112].

La répartition de cette pathologie dans le monde est hétérogène : certains pays ont un taux annuel standardisé au-dessus de 120 tandis que, pour d'autres pays, il est inférieur à 100 [113].

Le cancer du sein est de loin le cancer le plus fréquent chez la femme, ceci concorde bien avec les données des autres registres, alors que le cancer de la prostate qui représente le premier cancer de l'homme dans les pays développés vient en deuxième position chez nous après le cancer du poumon [114, 115]. La lutte contre le cancer ne peut négliger aucun chemin, aucune arme.

## A. EPIDEMIOLOGIE :

Dans le monde, la fréquence du cancer du sein est variable selon les pays, les taux les plus bas sont ceux des pays asiatiques et africains et les plus élevés sont les pays occidentaux.

Au Maroc, avant 1999, le cancer du sein occupait la deuxième place après le cancer du col utérin quelle que soit la source du matériel d'étude, qu'il s'agissait de dossiers cliniques gynécologiques (Firkatoune, Koutaibi) ou des centres anticancéreux (Berrada, Tazi) [116].

A partir de l'an 2000 le cancer du sein est devenu le premier cancer chez la femme marocaine, avec une incidence relativement proche de celle des autres pays du Maghreb (27,69 cas /100000 hab. /an en 1 an 2000) [117].

D'après le registre des cancers de la région du grand Casablanca 2005.2006.2007 l'incidence national du cancer du sein n'a cessée d'augmenter durant les trois années pour atteindre 39.9 nouveaux cas par 100 000 femmes en 2007 (Tableau 1) [118].

**Tableau1**[118]: Incidence du cancer du sein chez la femme , RCRC, 2005 –2007

	2005	2006	2007	Total
Nombre de cas	666	690	763	2119
Incidence brute	35,9	36,6	39,9	37,5
Incidence cumulée 0-74 ans (%)	3,76	3,7	4,17	3,88
Incidence standardisée sur la population marocaine	30,4	31,5	34,6	32,2
Incidence standardisée sur la population mondiale	35,1	35,4	38,6	36,4
Pourcentage par rapport au total des cancers	33,4	33	33,4	33,3
Pourcentage par rapport au total des cancers (peau exclue sauf mélanome)	34,2	34,1	34,7	34,3

## **B. MODALITES THERAPEUTIQUES :**

### **1. Chirurgie :**

Le traitement chirurgical du cancer du sein assure un rôle essentiel dans le contrôle de la maladie. Il répond à plusieurs objectifs [119] :

- Le premier est d'ordre cancérologique : exérèse macroscopique et microscopique de la tumeur, cet objectif définissant l'étendue du geste chirurgical.
- Le deuxième est d'ordre esthétique et fonctionnel : préserver dans la mesure du possible l'esthétique du sein ou de la paroi thoracique.

Le traitement chirurgical du cancer du sein comprend :

- la chirurgie radicale « Mastectomie totale » dont les principales indications sont la taille de la tumeur et la multifocalité des lésions : Mastectomie radicale type Patey – Mastectomie radicale modifiée selon MADDEN [120].
- le traitement conservateur qui assure l'exérèse glandulaire par la tumorectomie, ou la quadrantectomie si le cône mamelonnaire est inclus dans la pièce de résection [120, 121].
- Le curage axillaire qui permet de réduire le risque de récurrence et de préciser si la maladie progresse au-delà du sein et donc de contribuer au choix des traitements complémentaires à la chirurgie [122].

### **2. Radiothérapie :**

Elle réduit la mortalité de ce cancer, mais exige une technique irréprochable afin de réduire l'irradiation des tissus sains pouvant entraîner une surmortalité par pathologie cardio-vasculaire [123]. On distingue :

- ✓ La radiothérapie postopératoire : elle diminue significativement le risque de récurrence locale, en cas de chirurgie conservatrice ;
- ✓ Préopératoire, elle a pour but de diminuer la masse tumorale ;
- ✓ Radiothérapie exclusive en cas de malade inopérable
- **La radiothérapie externe** : Consiste à irradier le sein et les aires ganglionnaires de drainage dans le but de réduire le risque de récurrences locorégionales et l'allongement de la survie [120].
- **Curiethérapie interstitielle** : réalisée sous anesthésie générale par fils d'iridium 192 dans le lit tumoral, soit après irradiation de base, soit en per-opératoire au moment de la tumorectomie [122, 124].

### 3. Traitement médical :

#### a. Chimiothérapie :

Les traitements par chimiothérapie s'utilisent dans le cas de métastases ou du cancer inflammatoire dans le but de ralentir l'évolution de la prolifération des cellules tumorales. Différents essais randomisés ont souligné l'intérêt d'un traitement systémique (chimiothérapie et/ou hormonothérapie) pour diminuer le taux de récurrences locales après traitement conservateur par chirurgie et radiothérapie [125].

La chimiothérapie du cancer du sein étant :

- soit néoadjuvante ou préopératoire consistant à administrer un traitement cytotoxique avant la prise en charge locorégionale de la tumeur en cas de tumeur avancée ou inflammatoire. Elle permet de diminuer la taille tumorale et éventuellement une chirurgie conservatrice.
- soit adjuvante donc réalisée après traitement chirurgicale, le nombre de cures est de 4 à 6 espacées généralement de 3 semaines. Son avantage par

rapport au traitement chirurgical sans chimiothérapie est la réduction significative de la mortalité et du taux de récurrence [76].

**b. Hormonothérapie :**

L'hormonothérapie est indiquée comme traitement adjuvant des cancers du sein hormonosensibles [126]. Une tumeur est considérée comme hormonosensible (RH+) lorsque les cellules tumorales expriment des récepteurs pour les oestrogènes (RE+) et/ou pour la progestérone (RP+).

Le TAMOXIFÈNE, anti oestrogène de référence, permet une diminution du risque annuel de rechute de 41%, une diminution du risque annuel de décès de 34%, indépendamment de l'âge, du statut ménopausique, du statut ganglionnaire et de l'administration d'une chimiothérapie adjuvante [127].

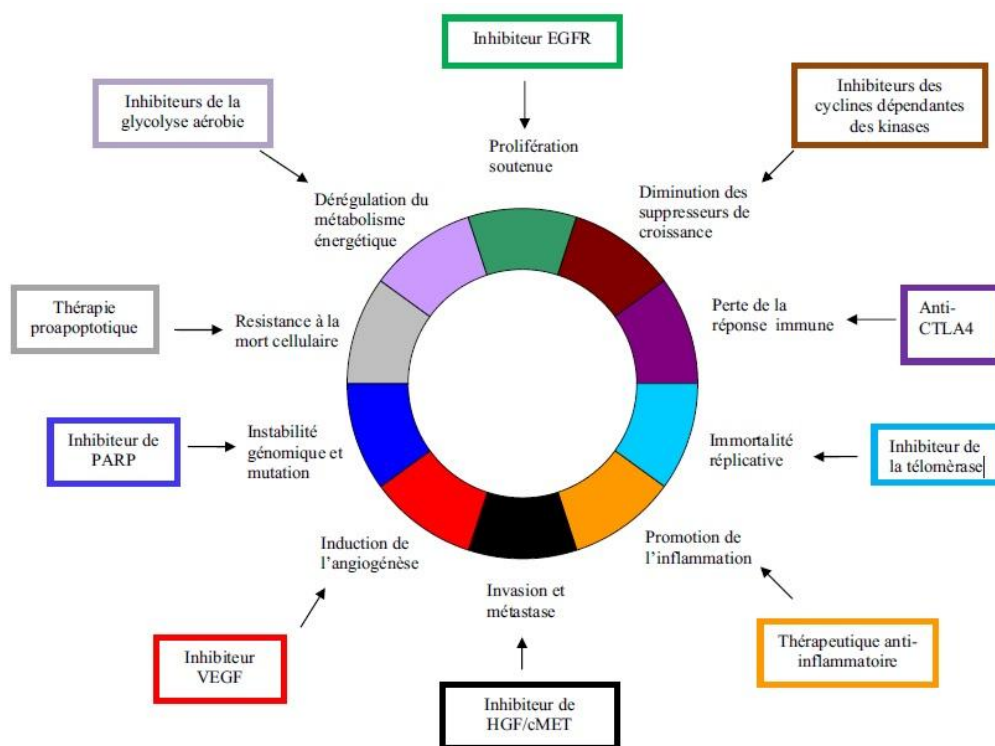
**c. Thérapies ciblées :**

Les avancées scientifiques en termes de biologie moléculaire et de compréhension de l'oncogénèse ont permis l'avènement des thérapies ciblées anticancéreuses. Celles-ci englobent des anticorps spécifiques d'antigènes de la surface des cellules cancéreuses, ainsi que de petites molécules capables de bloquer des réactions enzymatiques essentielles. De telles voies constituent des cibles thérapeutiques idéales. Les bénéfices cliniques de ces nouvelles stratégies thérapeutiques sont remarquables.[128]

Le schéma de Hanahan et Weinberg (Figure 7)[129] permet de classer ces différentes thérapies ciblées et de souligner la diversité des mécanismes oncogéniques. L'analyse des différentes voies de signalisation contrôlant la prolifération, la mobilité, l'invasion cellulaire, l'apoptose et l'angiogénèse mais aussi plus récemment la réponse immune, l'inflammation, l'instabilité génomique et la dérégulation énergétique a permis de mettre en évidence de nombreuses cibles :

- extracellulaires (angiogénèse, stroma)
- membranaires (récepteurs)
- cytoplasmiques (transduction du signal)
- nucléaires (PARP).

Le champ d'étude est vaste ; seules quelquesunes de ces molécules ont été évaluées en phase III.[130]



**Figure 7 [129]: Mécanismes de la carcinogenèse et thérapies ciblées.** EGFR :  
epidermal growth factor receptor ; PARP : poly ADP-ribose polymerase ; VEGF :  
vascular endothelial growth factor ; CTLA4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 ; HGF  
: hepatocyte growth factor. D'après Hanahan et Weinberg [129]

## **C. Place de l'immunothérapie dans le traitement du cancer du sein :**

### **Exemple du Trastuzumab**

#### **1. INTRODUCTION**

L'utilisation du Trastuzumab (Herceptin®) dans le cadre du cancer du sein surexprimant HER2 représente une avancée thérapeutique importante, qui résulte d'un grand effort de développement des biotechnologies et la biologie moléculaire du cancer du sein.

Le nom du gène HER2 vient de son homologie avec le récepteur de l'EGF (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2). En même temps de sa découverte, deux autres oncogènes homologues ont été décrits: neu, retrouvé dans les neuroglioblastomes de rat [131] et v-erbB-2 intégré dans le génome de cellules d'érythroblastoses aviaires. Les gènes c-erbB et HER étant homologues, HER2-neu est aussi appelé c-erbB-2.

Ces facteurs de croissance et leurs récepteurs participent activement dans le développement, la différenciation et la croissance des tumeurs [132].

Une amplification du gène HER2 est détectée dans 15 à 25 % des cancers du sein invasifs. Ceci conduit à essayer de bloquer HER2 par des anticorps monoclonaux dirigés spécifiquement contre le domaine extra-membranaire du récepteur.

Parmi les nombreux anticorps développés, l'anticorps murin mu Mab 4D5 s'est montré efficace pour inhiber la prolifération de cellules tumorales d'une lignée de cancer du sein SKBR3 et de xénogreffes de tumeurs mammaires humaines surexprimant HER2.

Mais vu l'apparition d'anticorps anti-souris ou HAMA (Human Anti Mouse Antibodies) un anticorps monoclonal humanisé (rhu mAb HER ou Trastuzumab) a été développé . (Figure 8) [133].

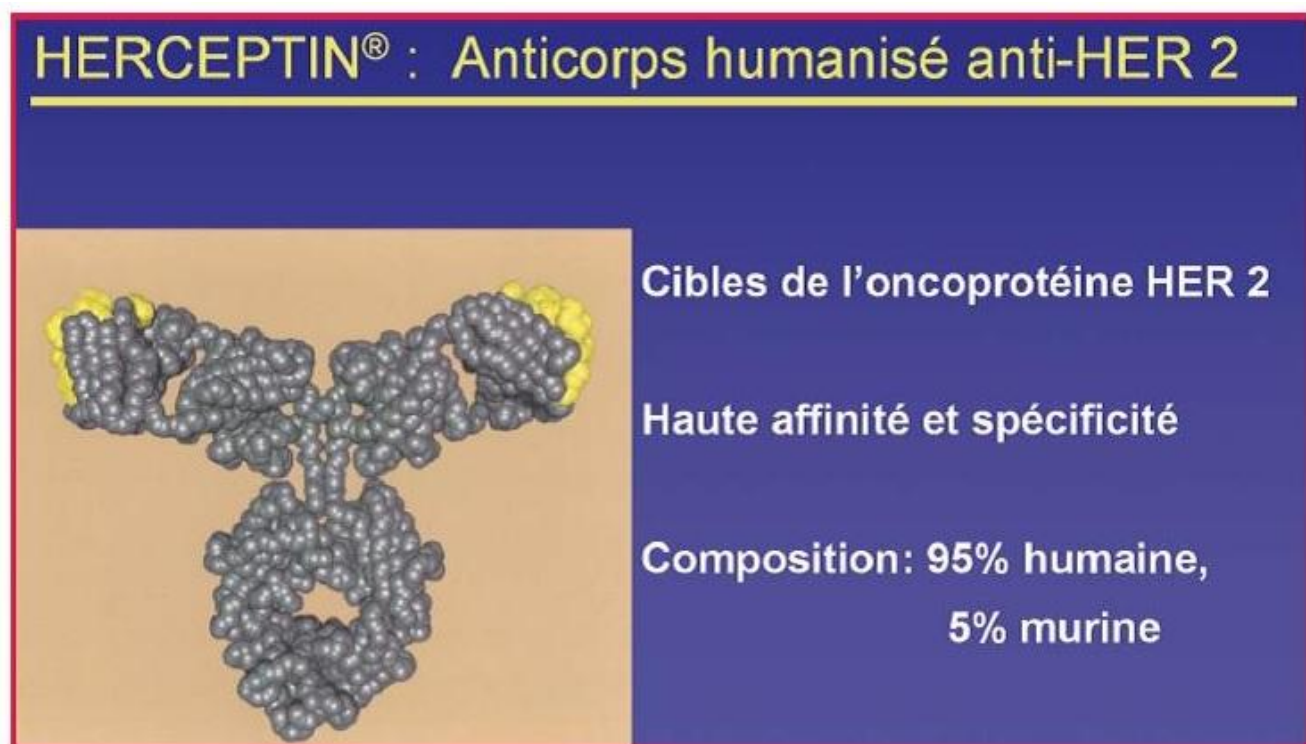


Figure 8 [133]: Composition de l'anticorps humanisé ( Herceptine®)

## 2. MECANISME D'ACTION :

Le Trastuzumab induit des mécanismes de cytotoxicité cellulaire anticorpsdépendante (ADCC) (Figure. La part respective des deux mécanismes (blocage du récepteur, réponse immune) n'est pas connue dans l'activité anti-tumorale [134].

En effet, le Trastuzumab agit sur les deux domaines intracellulaire et extracellulaire du récepteur HER2 [135]:

- Supprime continuellement l'activité HER2 qui favorise la prolifération tumorale
- Résulte à la stase et à la mort cellulaire

- Il donne une inhibition constante du récepteur HER2 [136-137]

Enfin le trastuzumab présente in vitro une action synergique avec de nombreux cytotoxiques comme le cisplatine, la doxorubicine et les taxanes (Figure 9)[138-139]

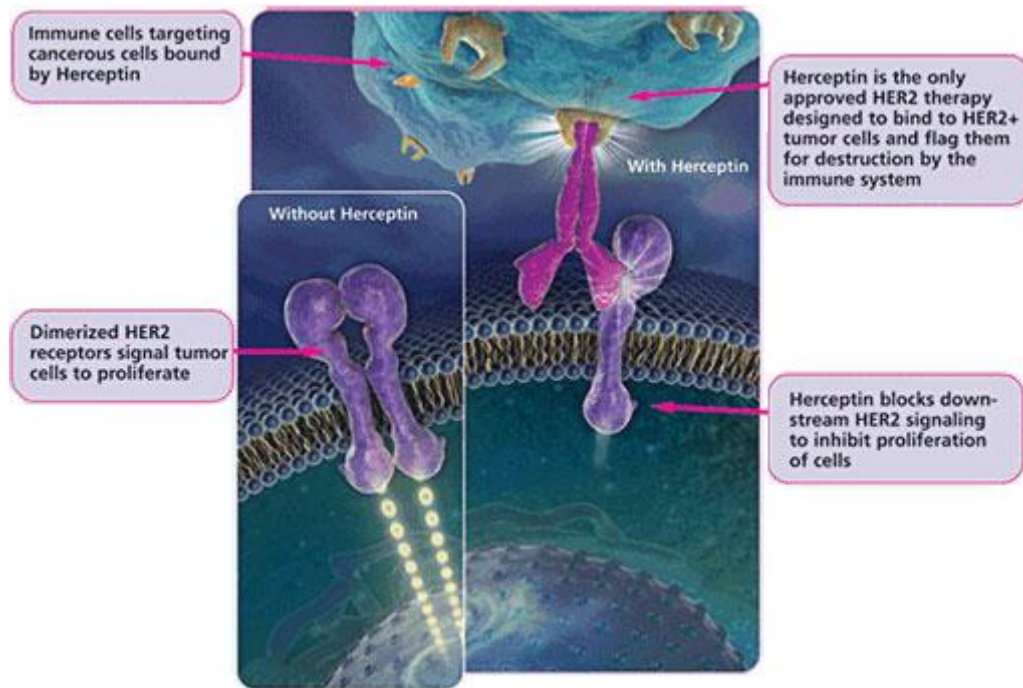


Figure 9 [139]: Mécanisme d'action du Trastuzumab (Herceptine®)

L'Herceptine® se lie aux cellules tumorales présentant le récepteur HER2 et les marquent pour une éventuelle destruction par le système immunitaire et bloque en même temps la transduction du signal du récepteur HER2 afin d'inhiber la prolifération cellulaire.

Le mécanisme d'action du Trastuzumab est illustré sur la vidéo numéro 2[140].

### 3. PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique du trastuzumab a été étudiée initialement dans trois essais de phase I. Le premier a permis d'évaluer la toxicité et la pharmacocinétique d'une seule dose, le deuxième de doses multiples, le troisième de l'association au

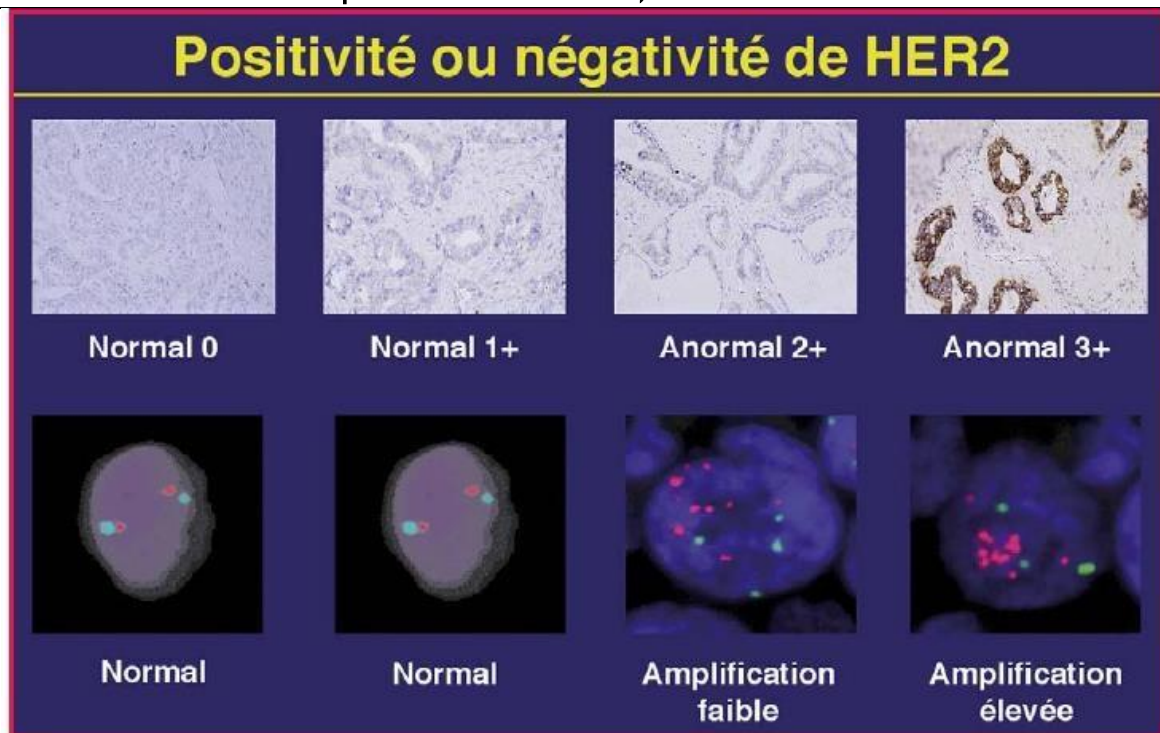
cisplatine [141]. Ils ont confirmé l'excellente tolérance pour des doses comprises entre 10 et 500 mg par injection. Des perfusions intraveineuses courtes de 10, 50, 100, 250, 500 mg une fois par semaine ont montré une pharmacocinétique dosedépendante.

Avec l'augmentation de la dose, la demi-vie moyenne augmente et la clairance diminue. Des données plus récentes suggèrent des demi-vies de l'ordre de 28 jours [142] avec le schéma de dose classique (4 mg/kg en dose de charge et 2 mg/kg par semaine en dose d'entretien).

#### **4. ANATOMOPATHOLOGIE : EVALUATION DU STATUT HER2**

La protéine HER2 est une glycoprotéine membranaire de 185 kDa. Elle possède trois domaines : extracellulaire, transmembranaire et intracellulaire. Dans certains cas de cancer du sein, le gène codant la protéine HER2 est amplifié chez 20 à 30% de patientes. Cette amplification de la transcription est due à certaines mutations. Une première mutation consiste en l'altération d'un acide aminé (valine remplacée par glutamine) dans la région transmembranaire du récepteur. [143]

Il est aussi possible d'observer une délétion qui cause la perte du domaine extracellulaire d'interaction avec le ligand. Ces changements causent une dimérisation même en absence de ligand et ainsi provoquent une activation constitutive de l'activité kinasique de l'oncoprotéine résultante. Ceci aboutit à une surexpression de l'ARN messager menant à une augmentation du nombre de récepteurs à la surface de la cellule (figure 10) [133].



**Figure 10** [133]: Correlation entre immunohistochimie et FISH

Cette surexpression de HER2 résultant de cette mutation s'accompagne alors d'une prolifération des cellules cancéreuses et les tumeurs sont alors dites « HER2+ ». Cet état de surexpression d'HER2 est de mauvais pronostic. Ces tumeurs grandissent plus rapidement, sont plus agressives et beaucoup moins sensibles à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie. Actuellement, pour tout nouveau cas de cancer du sein invasif, la connaissance du statut HER2 de la tumeur est indispensable pour établir le plan thérapeutique de la patiente.

La connaissance du statut HER2 présente un intérêt thérapeutique résumé dans le (tableau 2) [143].

Tableau 2 : thérapie ciblée en fonction du statut HER2

Score	Marquage	Indication thérapeutique anti HER2
0	Absence de marquage ou marquage membranaire < 10% de cellules invasives	NON
1+	Marquage membranaire faible et incomplet de > 10% des cellules invasives	NON
2+	Marquage membranaire faible à modéré et complet de $\geq$ 10% de cellules invasives	OUI, seulement si amplification prouvée par FISH/CISH/SISH
3+	Marquage membranaire fort et complet > 30% des cellules invasives	OUI

## 5. EFFICACITE ET ETUDES CLINIQUES

### a. Cancer du sein localisé ou localement avancé:

Une étude randomisée ouverte a comparé l'ajout de trastuzumab à une chimiothérapie néoadjuvante (avant la chirurgie), poursuivi en monothérapie en tant que traitement adjuvant (après la chirurgie) versus cette même chimiothérapie administrée uniquement en phase néoadjuvante, chez 231 patientes atteintes d'un cancer du sein non prétraité, localement avancé ou inflammatoire et surexprimant HER2 (HER2 positif).

L'ajout de trastuzumab à la chimiothérapie néo-adjuvante, poursuivi en traitement adjuvant (HER2+TC), a augmenté, par rapport à une chimiothérapie néo-adjuvante seule (HER2+C) :

- la survie sans événements : 51 % vs 40 %, soit un gain de 11 % ( $p = 0,0275$ ) ;
- le pourcentage de réponse histologique complète au niveau du sein : 44,3 % vs 26,7 % soit un gain absolu de 17,6 % ( $p = 0,005$ );
- le pourcentage de réponse histologique complète totale (sein et ganglions) : 40,0 % vs 20,7 %, soit un gain absolu de 19,3 % ( $p = 0,001$ ).
- L'ajout de trastuzumab n'a pas modifié la survie globale à 3 ans : 85 % vs 78 % ( $p = 0,0555$ ) [144].

#### **b. Cancer du sein métastatique :**

Le Trastuzumab a fait l'objet d'évaluations d'efficacité et de tolérance dans les cancers du sein métastatiques dans plusieurs essais de phase II [145,146] et dans deux études pivotales de phases II et III dont les résultats très probants ont conduit à son enregistrement aux États-Unis et en Europe sous le nom d'Herceptin® en monothérapie ou en association avec le paclitaxel.

Les deux études pivotales ont été réalisées avec une dose de charge de 4 mg/kg en perfusion de 90 minutes suivie huit jours plus tard d'une dose hebdomadaire de 2 mg/kg en perfusion de 30 minutes chez des femmes avec une tumeur présentant une surexpression cotée grade 2 ou grade 3 en immunohistochimie.

L'étude de phase II multicentrique internationale (HO 649g) d'une monothérapie par trastuzumab a inclus 222 patientes métastatiques traitées par une ou deux lignes de chimiothérapie. Les patientes recrutées avaient en règle générale été déjà lourdement prétraitées : 68 % ayant déjà reçu une chimiothérapie adjuvante, 68 % deux lignes en phase métastatique et 25 % une chimiothérapie

myélosuppressive avec autogreffe. Le taux de RO rapporté par un comité d'évaluation indépendant a été de 15 % (IC 95 % : 10-20 %) avec une durée de réponse de 8,5 mois, une médiane de survie de 13 mois [147]. Un questionnaire portant sur la qualité de vie, complété par 154 patientes, a montré une amélioration de celle-ci par rapport à leur état basal.

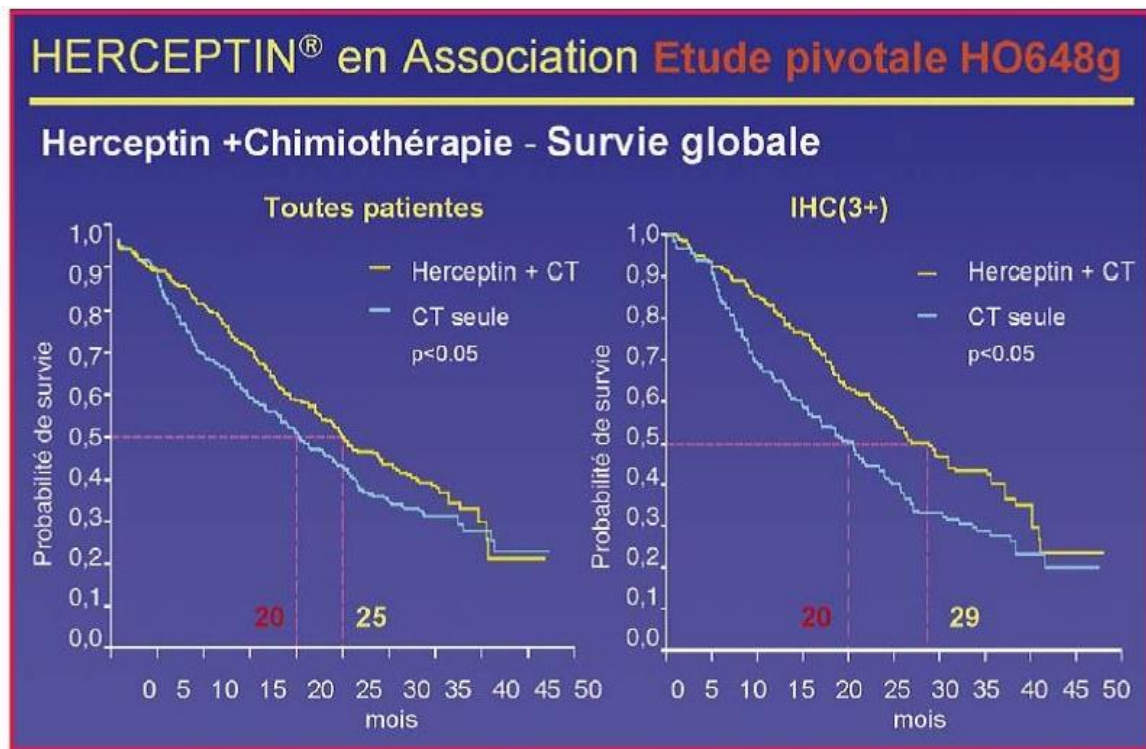
L'autre étude pivotale, multicentrique internationale de phase III (HO 648g) réalisée dans 14 pays et 150 sites posait la question de la potentialisation par le trastuzumab de l'efficacité d'une chimiothérapie de première ligne métastatique chez des patientes dont les tumeurs surexprimaient fortement HER2 (2 ou 3+). Elle randomisait une chimiothérapie délivrée tous les 21 jours soit par le protocole AC (adriamycine 60 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>) soit par le paclitaxel seul (175 mg/m<sup>2</sup>) en cas d'utilisation préalable d'anthracycline en adjuvant, au même traitement associé à l'anticorps [148].

Quatre cent soixante-neuf patientes surexprimant HER2 ont été incluses dans cette étude. Le critère principal était le temps jusqu'à progression qui s'est avéré significativement allongé en faveur des associations avec trastuzumab (7,4 vs 4,6 mois,  $p < 0,05$ ). La différence s'est avérée très significative dans tous les cas en faveur du bras avec l'anticorps tant en taux de réponse (32 vs 50 %,  $p < 0,001$ ) qu'en durée de réponse (6,1 vs 9,1 mois,  $p < 0,001$ ) [142]. Avec la combinaison AC, le taux de réponse objective augmentait de 42 à 56 % ( $p = 0,005$ ).

Avec le paclitaxel la différence était encore plus nette, le taux de réponse passant de 17 à 41 % ( $p < 0,001$ ).

Surtout le Trastuzumab apportait un bénéfice statistiquement significatif en termes de survie : 25,1 vs 20,3 mois ( $p = 0,046$ ), bénéfice plus net pour les tumeurs présentant une surexpression forte classée grade 3 (Figure 11) [133]. L'efficacité et

la tolérance du trastuzumab ont également été testées en monothérapie de première ligne avec une étude comparative de deux doses [149]. Cet essai a permis de conforter le schéma d'administration classique, actuellement recommandé pour l'Herceptin®.



**Figure 11 [133]:** Survie globale en fonction de l'importance de la surexpression d'HER2 dans l'étude pivotale de phase III comparant l'association d'une chimiothérapie et de l'Herceptin à la même chimiothérapie en première ligne métastatique.

Cette étude a retrouvé un taux de réponse de 23 % (IC 95 % : 15-31 %). Elle a été conduite en première ligne métastatique chez 114 patientes refusant toute chimiothérapie, présentant une tumeur surexprimant HER2 (IHC 2+ ou 3+), randomisées pour recevoir soit le schéma conventionnel (dose de charge de 4 mg/kg suivie de doses d'entretien de 2 mg/kg) soit des doses deux fois plus élevées (dose de charge de 8 mg/kg suivie de doses d'entretien de 4 mg/kg). Il n'a pas été noté de

différence en termes de réponse entre les deux doses et la médiane de durée de réponse a été de huit mois pour les deux groupes avec une médiane de survie de 24,4 mois.

## **6. EFFETS SECONDAIRES**

### **- Cardiotoxicité :**

Représente l'effet indésirable le plus fréquent. Une étude retrospective a été réalisée, incluant 1219 patientes dans sept essais de phase II ou de phase III avec le trastuzumab [150]. Cent douze ont présenté des perturbations cardiaques, qui ont causés dix décès. L'incidence la plus élevée de cardiopathies a été retrouvée en cas d'association d'anthracycline, de cyclophosphamide et de trastuzumab (27 %).

Le risque était moindre avec la combinaison de paclitaxel et de trastuzumab (13 %) ou avec le Trastuzumab seul (3 à 7 %).

Dans les bras témoins sans l'anticorps, il était noté une incidence de respectivement 8 et 1 % avec l'association anthracycline- cyclophosphamide et le paclitaxel seul. La plupart de ces cardiopathies étaient symptomatiques (75 %) et ont été bien améliorées (79 %) par un traitement adapté (diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, glycosides cardiaques...). Le risque chez des patientes n'ayant pas reçu d'anthracyclines n'est pas parfaitement défini mais il n'apparaît pas complètement nul, dépendant des antécédents cardiaques du patient.

Le mécanisme de cette cardiotoxicité commence à trouver des explications physiopathologiques, les neurégulines étant impliquées dans l'embryologie, dans l'adaptation à des stress physiologiques ou dans des états pathologiques cardiaques [151].

- **Autres effets indésirables :**

Comprennent l'hypersensibilité (allergie voir choc anaphylactique) au Trastuzumab, les infections, les problèmes pulmonaires et sanguins et les réactions liées à la manière dont Herceptin est administré.[152]

## **7. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES**

### **a. Cancer du sein localisé ou localement avancé :**

Une chimiothérapie néoadjuvante est recommandée dans le cancer du sein inflammatoire et localement avancé. Elle augmente le taux de conservation mammaire par réduction de la taille tumorale pour les tumeurs de grande taille et permet une résection optimale en cas de sein inflammatoire. Une chimiothérapie néo-adjuvante à base d'anthracycline et de taxane est recommandée en cas de cancer du sein localisé invasif ou inflammatoire.

Le Trastuzumab (Herceptin®) peut être ajouté à la chimiothérapie néoadjuvante si le cancer du sein est HER2 positif localement avancé (y compris inflammatoire) ou mesurant plus de 2 cm de diamètre. Il peut être poursuivi en monothérapie comme traitement adjuvant[144].

### **b. Cancer du sein métastatique :**

Le Trastuzumab (Herceptin®) est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique présentant une surexpression d'HER2 classée 3+ en immunohistochimie ou une amplification du gène confirmée par FISH [133]:

- en monothérapie chez des patientes déjà prétraitées par au moins deux protocoles de chimiothérapie comprenant une anthracycline et un taxane (sauf contreindication) pour leur maladie métastatique ;

- en association avec paclitaxel, en première ligne métastatique chez les patientes prétraitées par anthracyclines ou chez qui ces dernières ne conviennent pas.
- Le schéma d'utilisation correspond à celui des deux études pivotales. L'Herceptin® doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie.

### **8. Surveillance et règles d'utilisation**

Les patientes doivent être surveillées pendant les six heures suivant le début de la première perfusion. Les frissons ou la fièvre sont fréquentes lors de la première perfusion (jusqu'à 40 %). Par contre, les réactions de type allergique et d'hypersensibilité graves (dyspnée, bronchospasme, choc anaphylactique) restent rares.

Les patientes présentant une dyspnée de repos sévère en rapport avec une évolution métastatique pulmonaire ou nécessitant une oxygénothérapie sont particulièrement à risque et représentent une contre-indication.

Il est indispensable d'encadrer tout traitement par Herceptin® d'un monitoring cardiaque avec une étude avant traitement et un contrôle très régulier de la fraction d'éjection ventriculaire isotopique ou échographique, toute association avec une anthracycline étant bien sûr formellement contre-indiquée.

Il faut également observer une période de wash-out de 24 semaines entre la dernière injection de l'anticorps et le début de traitement par l'anthracycline [133].

# MATERIELS ET METHODES

## **I. Type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective illustrant l'efficacité du Trastuzumab chez les patientes atteintes de cancer du sein localisé, colligées au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès entre 2010 et 2015.

Nous avons réalisé une étude basée sur l'exploitation des données cliniques, paracliniques et thérapeutiques recueillies à partir des dossiers des patientes ayant un cancer du sein localisé et ayant été traitées par Trastuzumab au sein de notre service.

## **II. Recherche des dossiers :**

Les différents paramètres à l'étude sont issus des dossiers sources des patientes ; soit à partir des dossiers papiers classés aux archives du service soit à partir des dossiers électroniques du système Hosix.net.

## **III. Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus toute patiente suivie pour un cancer du sein localisé confirmé histologiquement avec bilan d'extension sans anomalies, et une surexpression de HER2 et exposée au Trastuzumab en situation néoadjuvante ou adjuvante.

Le statut de HER2 a été déterminé par méthode d'immunohistochimie (IHC) ou FISH. Une surexpression de HER2 est définie par un score 3 à IHC ou une amplification du gène par la méthode de FISH.

Toutes les patientes ont été prises en charge au service d'Oncologie Médicale du CHU Hassan II de Fès.

#### **IV. Les critères d'exclusion :**

- Patientes atteintes de cancer du sein métastatique.
- Patientes n'ayant pas reçu un traitement par Trastuzumab.
- Patients de sexe masculin.
- Les dossiers non exploitables.

#### **V. Recueil de données :**

Pour les patientes retenues, les dossiers ont été étudiés en utilisant la fiche d'exploitation suivante :

## Fiche d'exploitation

Identité :

IP :

-Nom et Prénom :

Age :

ATCDS :

-Age de ménarche :

-Geste et parité                      Age de la 1<sup>ère</sup> grossesse

-Prise de CO :    Oui /Non

-Ménopause : Oui/Non

-ATCD familiaux du cancer du sein : Oui /Non

-Autres :

Renseignements cliniques :

Nodule du sein :                      Mastodynie                       Modification cutanée                       Ecoulement

mamelonnaire     ADP axillaire                       tress :                     

Sein :            Droit                                  Gauche           

Quadrant :

Renseignements Paracliniques :

Echo-mammographie :

Type histologique de la tumeur

-TNM : T                      N                      M

- IHC → RH : Positifs/Négatifs

-HER2 : Négatifs             positifs                     

Bilan d'extension :

-TDM TAP :

-Rx Thorax :

-Echo abdo :

-Scintigraphie osseuse :

Traitement :

-Chirurgie : Radicale  Conservatrice

-Chimiothérapie :

• Type : Néo-adjuvante  Adjuvante

• Protocole :

-Trastuzumab :

• Protocole :

• Toxicité :

-Hormonothérapie : Oui/Non

-Radiothérapie : Oui/Non

Evolution :

Décès :

Perte de vue

Rémission :

Récidive :

# RESULTATS

## **I. Résultats de l'étude descriptive :**

### **A. Répartition selon l'âge :**

L'âge médian de la population étudiée est de 46ans avec des extrêmes allant de 23 ans à 82 ans

Les patientes jeunes d'âge entre 23 ans et 39 ans représentent 22% des cas inclus, cependant la majorité revient aux patientes entre 40 ans et 60 ans avec un pourcentage de 80% et une minorité de 8 % pour les patientes âgées entre 61 ans et 82 ans

Tranche d'âge	Nombre	Pourcentage
23ans-39 ans	11	22%
40 ans - 60 ans	35	70%
61 ans - 82 ans	4	8%

### **B. Antécédents :**

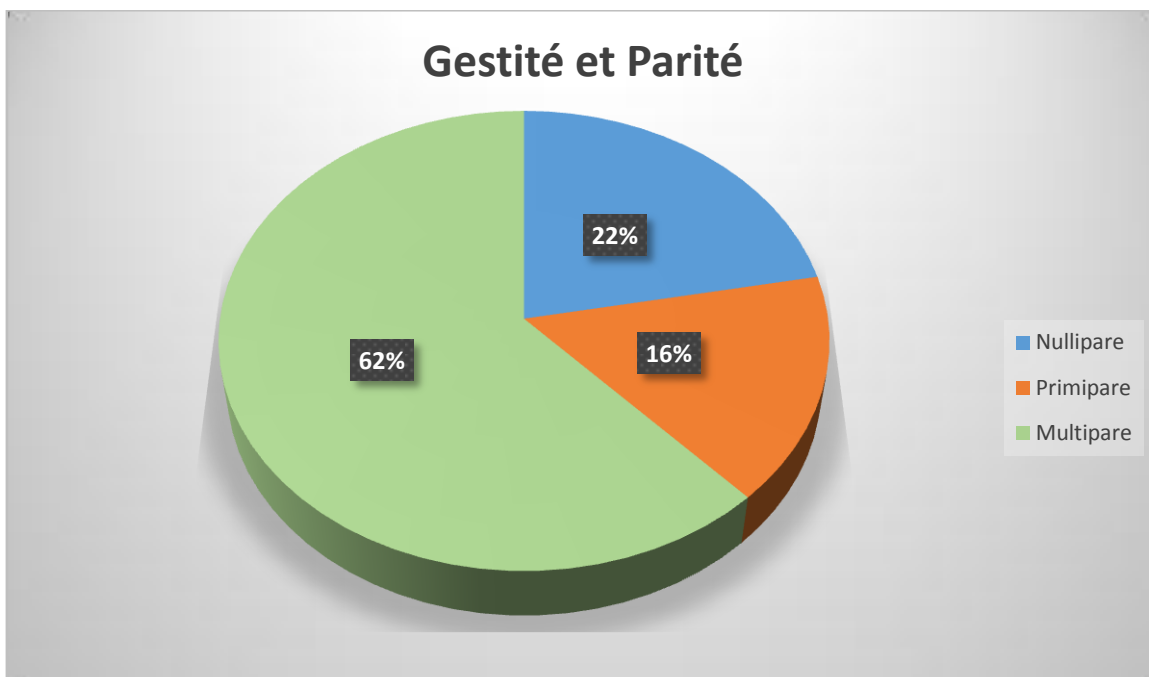
#### **1. Ménarches :**

L'âge de ménarche chez nos patientes variait entre 12 ans et 14 ans dont 13 ans constituait la majorité

#### **2. Gestité et Parité :**

Dans notre étude nous avons distingué 3 catégories :

- Les multipares avec une majorité de 62% de nos cas étudiés.  
Les nullipares qui représentent 22% de nos patientes
- Les primipares constituantes seulement 16 %



### 3. Age de la première grossesse :

46% de nos patientes ont eu leur première grossesse à un âge précoce, tandis que 34% l'ont eu à un âge tardif. A noter aussi que 20 % de nos cas n'ont pas eu de grossesse.

Age la 1 <sup>ère</sup> grossesse	Nombre	Pourcentage
Tardif (>30 ans)	17	34%
Précoce ( $\leq 30$ ans)	23	46%
Pas de grossesse	10	20%

### 4. Ménopause :

Concernant la ménopause , on a presque une égalité chez nos patients avec 52% non ménopausées contre 48% de patientes ménopausées

### **5. Contraception Orale :**

Tout comme la ménopause il y'a eu presque égalité aussi pour la prise de contraception orale avec 52% de patientes ayant une notion de prise de contraception orale contre 48% n'ayant jamais utilisées de contraception orale.

### **6. Antécédents personnels pathologiques**

La majorité (80%) de nos patientes n'avait aucun antécédent pathologique notable à part :

- 2 patientes ayant un diabète de type 2
- 2 patientes ayant eu un fibrome utérin opéré
- 1 patiente avec diabète de type 2 et une hypertension artérielle
- 1 cas d'hypertension artérielle + Asthme
- 1 cas de Crohn
- 1 cas de dépression sous traitement
- 1 patiente ayant eu une thrombose veineuse profonde
- 1 patiente ayant à la fois un thrombus intra-cavitaire, une hypertension portale et une dépression

### **7. Antécédents familiaux de cancer du sein :**

88% de nos patientes n'avaient pas de cancer du sein dans la famille, et seulement 12 % avait un antécédent familial de cancer du sein.

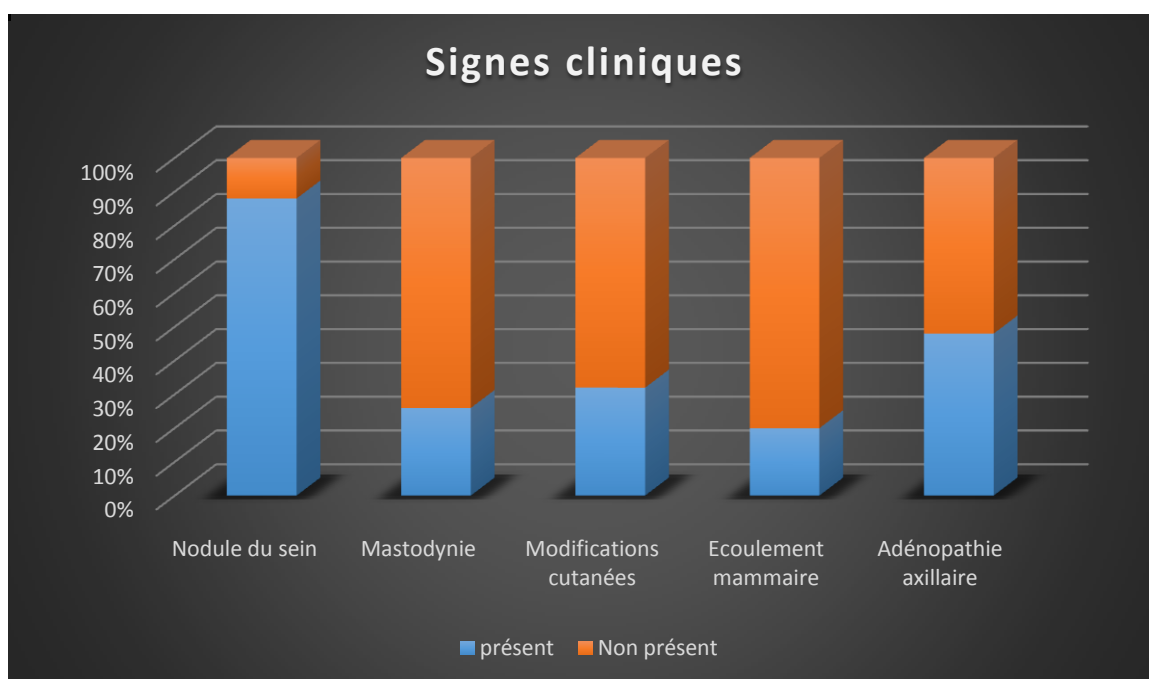
## **II. Données cliniques :**

Dans notre série 38% de nos patientes ont eu un cancer au niveau du sein droit par contre 62% l'ont eu au côté gauche

La localisation au niveau du côté atteint est dominante au niveau du quadrant supéro-externe, et diffère selon le tableau suivant :

Quadrant	Nombre	Pourcentage
Tout le sein	3	6%
QSE	39	78%
JQS	3	6%
QIE	2	4%
QSE+I	2	4%
JQE	1	2%

Les signes cliniques varient selon le graphique suivant :



88% de nos patientes ont présentées un nodule du sein

48% de nos patientes ont présentées une adénopathie axillaire du coté atteint

32% de nos patientes ont présentées des modifications cutanées du sein atteint

26% de nos patientes ont présentées une mastodynie

20% de nos patientes ont présentées un écoulement mammaire

### III. Données paracliniques :

#### 1. Echo-mammographie

A part 7 des patientes de notre série dont l'écho-mammographie est indisponible, 58% ont une tumeur ACR5 et 28% ACR4

#### 2. Histologie

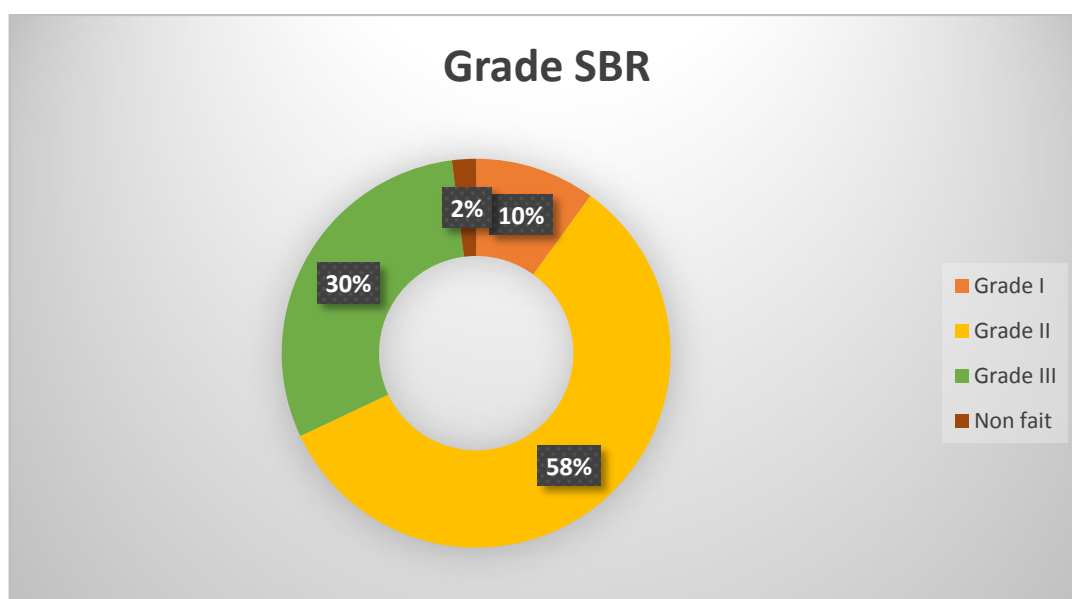
##### - Type histologique :

Sur le plan histologique, le carcinome canalaire infiltrant était prédominant représentant 98% des cas, suivie par le carcinome médullaire qui représentait seulement 2% des cas.

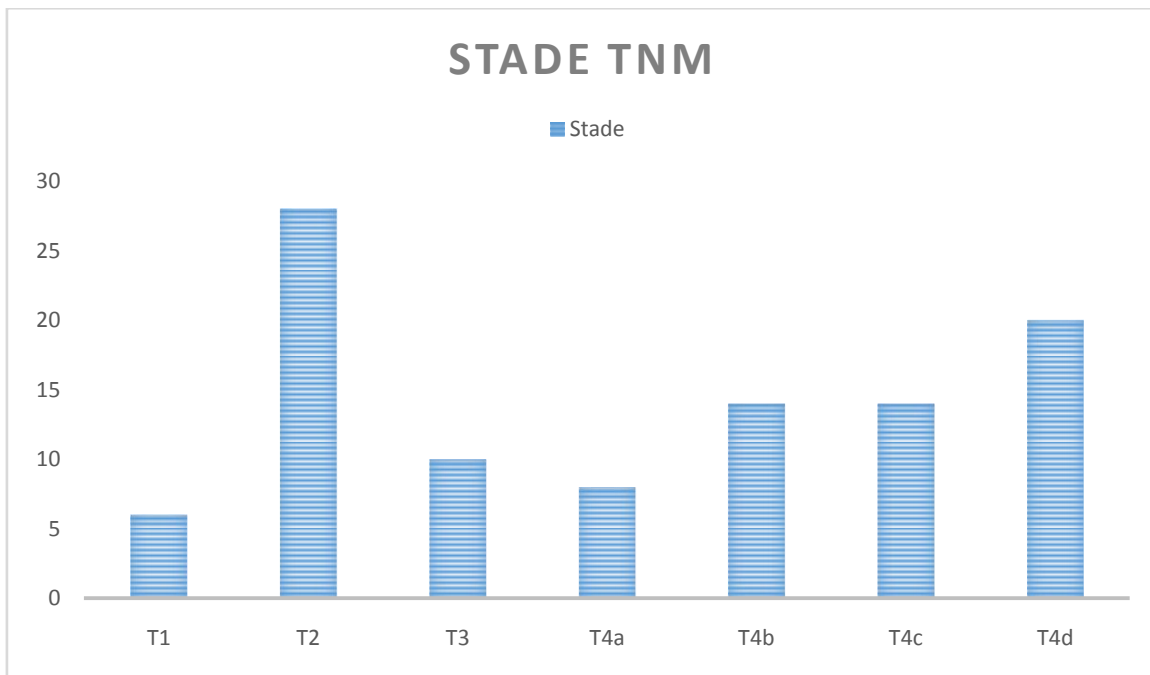
##### - Le grade SBR :

Selon la présente série 30% des cas étaient de grade III

Les tumeurs de grade II étaient majoritaires, ils représentaient 58% des cas. Les tumeurs de grade I ne représentaient que 10% des cas. Le grade SBR n'a pas été déterminé chez 2% des cas vu le type médullaire



- Taille TNM :



Dans cette étude, on a noté un pourcentage élevé des tumeurs classées en T2 qui représentait 28%, suivi par les tumeurs classées en T4d. Les classes T4b et T4c viennent en 3ème position avec un taux de 14%, suivies par le T3 à 10% et le T4a à 8%.

Dans cette série 46% des cas ont été classés N0, 28% N1, 20% N2, et 6% N3. Et tous les cas ont été classés M0.

### 3. Immunohistochimie

Les récepteurs hormonaux sont positifs chez vingt patientes, soit 40% des cas, et négatifs chez trente patientes soit 60% des cas.

L'HER2 dans notre série a été fortement exprimé chez toutes nos patientes (grade 3 ou grade 2 avec FISH positifs).

#### **4. Bilan d'extension :**

##### **a. Echographie abdominale et radiographie thoracique :**

L'échographie abdominale avec la radiographie thoracique ont été réalisés chez 17 de nos patientes soit 34% , toutes revenues normales

##### **b. TDM-TAP :**

La TDM thoraco-abdomino-pelvienne a été réalisée chez majorité de nos patientes soit 66% des cas, tous revenus sans anomalies.

##### **c. Scintigraphie osseuse :**

Toutes nos patientes ont bénéficiées de scintigraphie osseuse, toutes revenues normales.

### **IV. Traitement :**

#### **1. Chirurgie**

42 des 50 patientes ont subis une chirurgie radicale principalement par « Patey », et seulement 7 patientes ont bénéficiées d'une chirurgie conservatrice, et une patiente n'a pas encore reçu de traitement chirurgical.

#### **2. Chimiothérapie**

Dans notre série, 56% ont reçu une chimiothérapie adjuvante contre 44% ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante.

Les protocoles suivis correspondent au tableau suivant :

Protocole	Nombre de patientes	Pourcentage
3FEC+3Docetaxel	40	80%
4FEC+4Docetaxel	3	6%
3AC60+3Docetaxel	2	4%
4AC60+3Docetaxel	2	4%
Paclitaxel Hebdomadaire	1	2%
4AC60 + Taxol	1	2%
3AC60+5Docetaxel	1	2%

### **3. Immunothérapie**

Toutes les patientes ont reçus le Trastuzumab à la dose de charge de 8 mg/kg, suivie de dose d'entretien de 6mg/kg toutes les 3 semaines avec une moyenne de 13 cures reçues avec des rangs de 3 cures à 18 cures.

### **4. Hormonothérapie**

Dans notre série , 40% des cas ont reçus une hormonothérapie à base de Tamoxifène contre 60% des cas qui n'ont en pas reçus vu la négativité des récepteurs hormonaux.

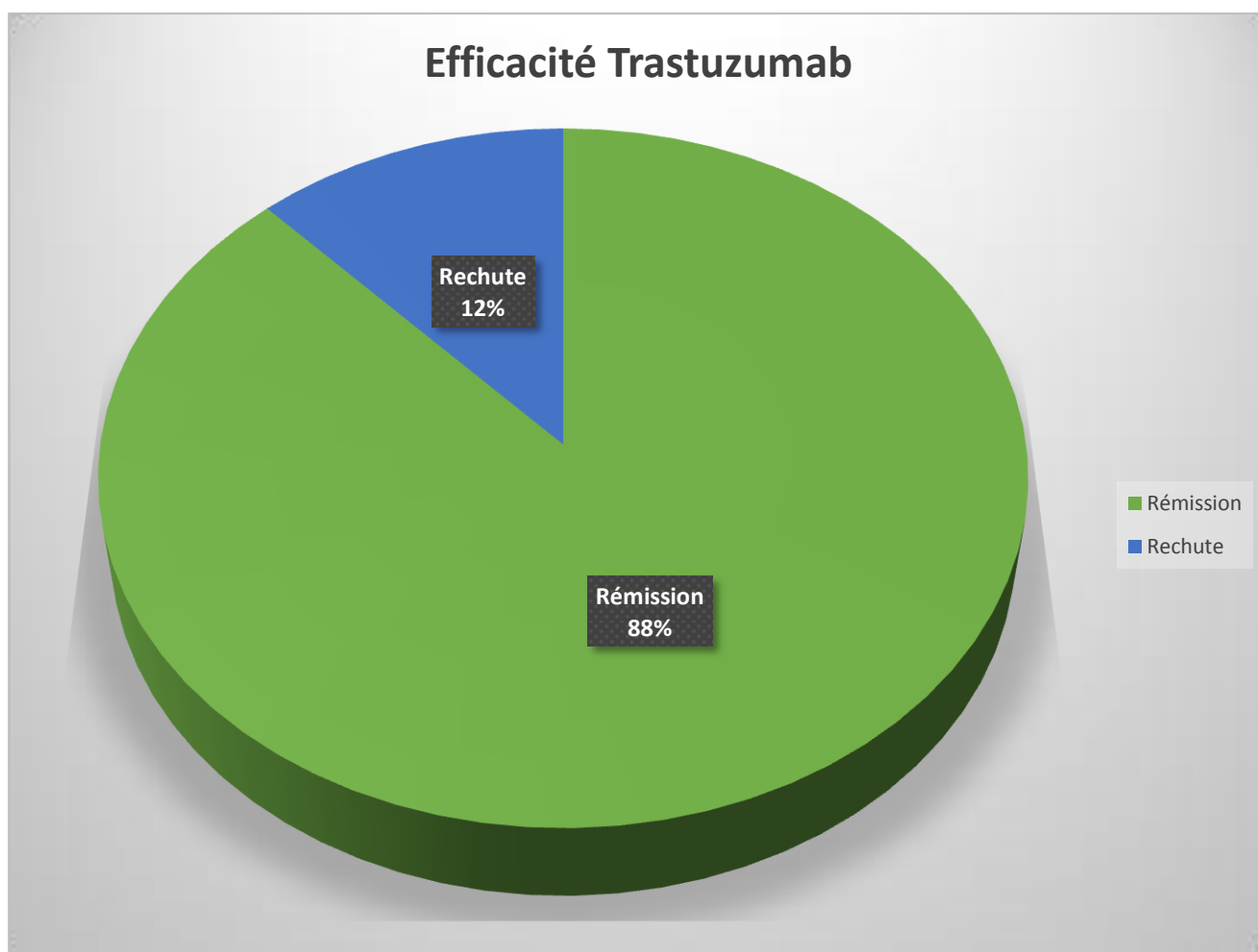
### **5. Radiothérapie**

34 sur 50 patientes ont reçu une radiothérapie localisée soit 68% des cas .

## V. Résultats de l'étude analytique :

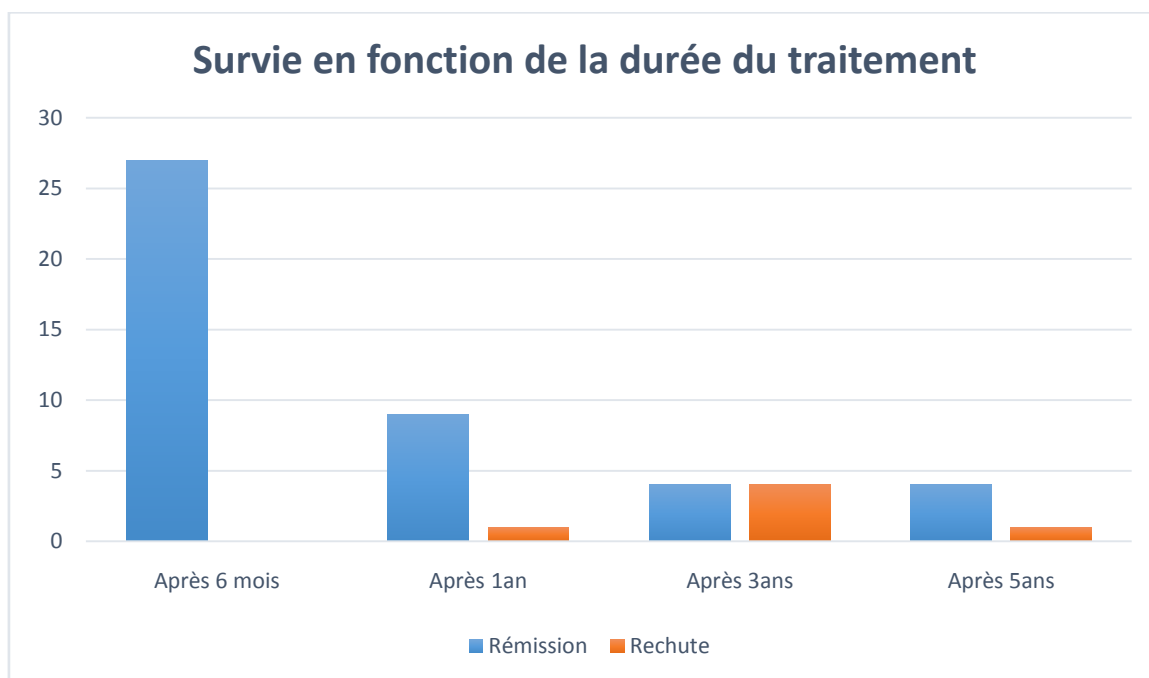
### 1. Efficacité du Trastuzumab

En situation néoadjuvante, l'utilisation du Trastuzumab entraîne plus de 50% de réponse pathologique complète, tandis qu'en situation adjuvante il améliore la survie sans rechute et la survie globale[153, 154, 155, 156, 157]. Dans notre étude 44 de nos patientes soit 88% sont en rémission tandis que 6 de nos patientes soit 12% ont rechutés après 2 ans, dont 2 patientes sont décédées.



**-survie en fonction du temps :**

- 27 patientes diagnostiquées en 2015 : après 6 mois toutes nos patientes étaient en rémission sans exception.
- 10 patientes diagnostiquées en 2014 : après 1 an de traitement, 9 patientes sont en rémission et une seule patiente a rechuté
- 8 patientes diagnostiquées en 2012-2013 : après 3 ans de traitement, 4 patientes sont en rémission et 4 ont rechuté
- 5 patientes diagnostiquées en 2010-2011 : Après 5 ans de traitement, 4 sont toujours en rémission et une seule patiente a rechuté.



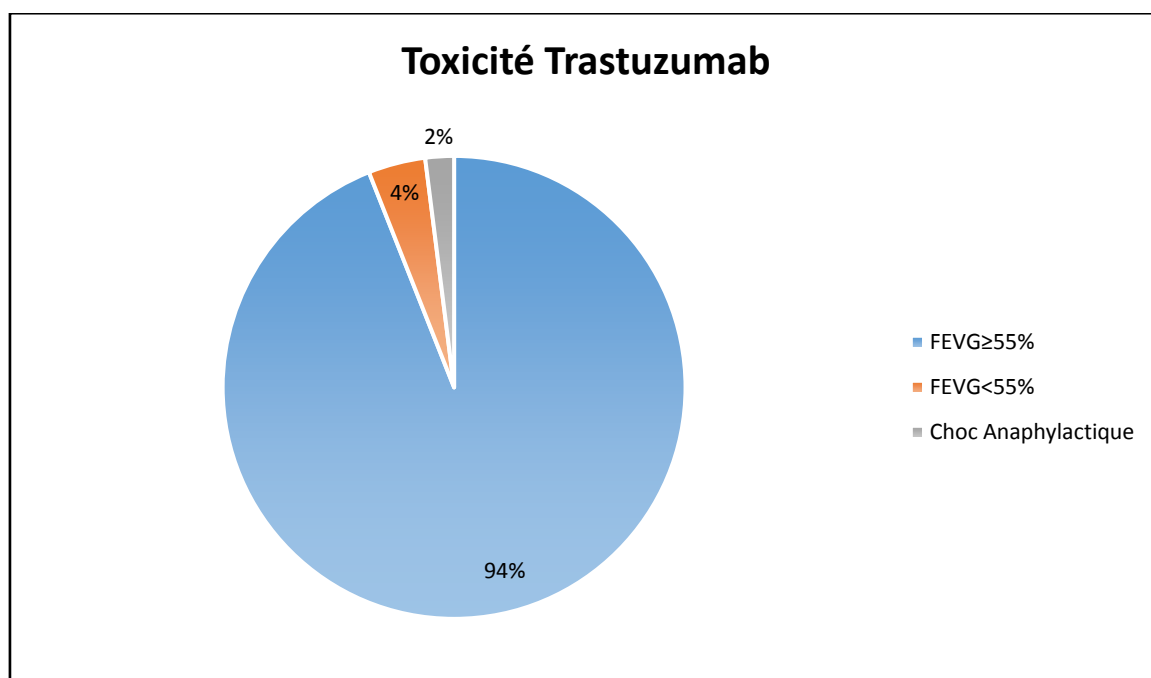
## **2. Toxicité du Trastuzumab**

### ➤ Evaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche :

Selon les recommandations du National Institute for Health and Clinical Excellence sur le Trastuzumab comme traitement adjuvant du cancer du sein [158] ; la fonction cardiaque devrait être mesurée avant le début des traitements et le Trastuzumab ne devrait pas être administré aux femmes avec une FEVG < 50 % ou qui présentent :

- des antécédents d'insuffisance cardiaque
- un risque élevé d'arythmie cardiaque incontrôlable
- une angine de poitrine nécessitant une médication
- une valvulopathie cardiaque cliniquement significative
- une évidence d'infarctus transmural sur l'électrocardiogramme
- une hypertension artérielle difficile à contrôler

Dans notre étude 47 de nos cas soit 94% n'ont pas eu de FEVG inférieur à 55% après le traitement, 2 de nos patientes soit 4% ont eu une baisse à moins de 55 % réversible de la FEVG , et 1 seule patiente a eu un choc anaphylactique soit 2 % des cas.



- Valeurs avant le traitement : Médiane de 69.2% [60–81%].
- Valeurs après traitement : Médiane de 63.8% [55–75%].
- Aucune baisse irréversible de la FEVG n'a été signalée, ni de cas d'insuffisances cardiaques ou autres troubles cardiaques après le traitement.
- Les causes de l'arrêt définitif du Trastuzumab ont été :
  - La fin du traitement adjuvant programmé
  - Progression
  - Hypersensibilité : Choc anaphylactique
- Les causes de reports ont été :
  - Baisse significative mais réversible de la FEVG.

# RESUMES

## Résumé :

Le cancer est un fléau mondial dont le poids épidémiologique, tant en termes de morbidité que de mortalité, est considérable, avec environ 14 millions de nouveaux cas et 8,2 millions de décès liés au cancer en 2012. Du fait de l'augmentation de l'espérance de vie, la proportion de décès due au cancer augmente régulièrement et cette affection est susceptible de devenir la maladie mortelle la plus fréquente dans le monde.

Malgré les progrès réalisés dans le traitement des cancers, de nombreux problèmes restent encore à surmonter du fait, de la toxicité des traitements et de leur manque d'efficacité dans certaines pathologies tumorales. L'élaboration de nouvelles stratégies et leur association pertinente avec les thérapies classiques représentent donc une voie d'avenir.

C'est dans cette optique que de très nombreuses approches d'immunothérapie antitumorale se sont développées ces dernières années pour lutter contre le cancer. Le but de cette stratégie est de stimuler ou amplifier l'immunité existante chez le patient atteint du cancer afin d'aider au rejet de la tumeur. Son intérêt est souligné par le lancement récent de plus d'une centaine d'essais cliniques, ainsi que par la commercialisation de plusieurs produits.

L'objectif de cette thèse est une mise au point sur l'immunothérapie antitumorale dans la prise en charge du cancer. Ceci est illustré par le traitement de 50 patientes, atteintes de cancer du sein, par le « Trastuzumab » au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

## ABSTRACT

Cancer is a global problem, whose epidemiological impact, in terms of morbidity and mortality is considerable, with about 14 million new cases and 8.2 million cancer deaths in 2012. Due to increasing life expectancy, the proportion of deaths due to cancer increases steadily and this condition is likely to become the most common fatal disease in the world.

Despite advances achieved in cancer treatment, many problems remain to be solved due to toxicity of treatments and their lack of efficiency in some tumors. The development of new strategies and relevant combination with conventional therapies thus represent a way forward.

It is for this purpose that large numbers of tumor immunotherapy approaches have been developed in recent years for the fight against cancer. The aim of this strategy is to stimulate or boost existing immunity in patients with cancer to aid in tumor rejection. Its interest is shown by the recent launch of over one hundred clinical trials and the commercialization of several products.

The objective of this thesis is a focus on tumor immunotherapy in the treatment of cancer. This is illustrated by the treatment of 50 breast cancer patients with « Trastuzumab » in medical oncology department at the university hospital Hassan II in Fès.

## ملخص

مرض السرطان يعتبر معضلة عالمية ذات وزن وبائي كبير سواء من ناحية المرضية أو الوفيات , مع 14 مليون حالة جديدة و 8.2 مليون حالة وفاة بالسرطان خلال سنة 2012. نظرا لارتفاع مأمول الحياة، نسبة الوفيات بسبب السرطان في ازدياد مستمر و هذا المرض من المحتمل أن يصبح المرض المميت الأكثر شيوعا في العالم.

على الرغم من التقدم في علاج السرطان، لا تزال العديد من المشاكل التي يجب التغلب عليها نظرا لسمية العلاج وانعدام الكفاءة في علاج بعض الأورام. تطوير استراتيجيات جديدة والجمع بينها وبين العلاجات الكلاسيكية يمثل خطوة في اتجاه المستقبل.

وفي هذا الاتجاه طورت العديد من وسائل العلاج المناعي المضاد للورم خلال السنوات الأخيرة. الهدف من هذه الاستراتيجية هو إهابة أو تضخيم المناعة الموجودة لذا المريض المصاب بالسرطان كي تساعد على رفض الورم. أهميته ظهرت عبر إطلاق المئات من التجارب السريرية، وكذا الترويج للعديد من المنتجات.

الهدف من هذه الأطروحة هو الإحاطة بالعلاج المناعي المضاد للورم و مكانته في علاج السرطان. تم تمثيل هذا عن طريق علاج 50 مريضة مصابة بسرطان الثدي ب«التراستوزوماب» في مصلحة علم الأورام بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس.

## Références :

- [1] Centre interne de recherche sur le cancer , OMS , communiqué de presse N°223
- [2] Annales des sciences de la santé ,Maamri 2015,N° 1, Vol. 1: 20–29
- [3] Revue Francophone des Laboratoires ,avril 2006, N° 381
- [4] R. Monier / C.R. Acad. Sci. Paris, Sciences de la vie / Life Sciences 323 (2000) 603–610
- [5] Novelli M.R., Williamson J.A., Tomlinson I.P.M., Polyclonal origin of colonic adenomas in a XO/XY patient with FAP, Science 272 (1996) 1187–1194.
- [6] Lindhal T., Instability and decay of the primary structure of DNA, Nature 362 (1993) 709–715.
- [7] Helbock H.J., Beckman K.B., Shigenaga M.K., DNA oxidation matters: the HPLC–electrochemical detection assay of 8–oxodeoxyguanosine and 8–oxo–guanine, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 288–293.
- [8] Kinzler K.W., Vogelstein B., Lessons from hereditary colorectal cancer, Cell 87 (1996) 159–170.
- [9] Kinzler K.W., Vogelstein B., Landscaping the cancer terrain, Science 280 (1998) 1036–1037.
- [10] Harris C.C., Chemical and physical carcinogenesis: advances and perspectives for the 1990s, Cancer Res. (suppl.) 51 (1990) 5023–5044.
- [11] Wilson V.L., Smith R.A., Longoria J., Chemical carcinogen–induced decreases in genomic 5–methyldeoxycytidine content of normal human bronchial epithelial cells, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84 (1987) 3298–3301.
- [12] De Marzo A., Marchi V.L., Yang E.S., Abnormal regulation of DNA methyl transferase expression during colorectal carcinogenesis, Cancer Res. 59 (1999) 3855–3860.

- [13] Jones P.A., Laird P.W., Cancer epigenetics comes of ages, *Nat. Genet.* 21 (1999) 163-167.
- [14] Jones P.A., DNA methylation errors and cancer, *Cancer Res.* 56 (1996) 2463-2467.
- [15] Evan G.I., Wyllie A.H., Gilbert C.S., Induction of apoptosis in fibroblasts by c-myc protein, *Cell* 69 (1992) 119-128.
- [16] Yamasaki H., Krutovskikh V., Mesnil M., Role of connexin (gap junction) genes in cell growth control and carcinogenesis, *C. R. Acad. Sci. Paris, Série III* 322 (1999) 151-159.
- [17] Cohen S.M., Ellwein L.B., Cell proliferation in carcinogenesis, *Science* 249 (1990) 1007-1011.
- [18] Cohen S.M., Ellwein L.B., Genetic errors, cell proliferation and carcinogenesis, *Cancer Res.* 51 (1991) 6493-6505.
- [19] Ames B.N., Gold L.S., Chemical carcinogenesis: too many rodent carcinogenesis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87 (1990) 7772-7776.
- [20] Ames B.N., Gold L.S., Willett W.C., The causes and prevention of cancer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92 (1995) 5256-5265.
- [21] Berenblum I., Shubik P., A new quantitative approach to the study of the stages of chemical carcinogenesis in the mouse's skin, *Br. J. Cancer* 1 (1947) 384-391.
- [22] BUCHER O. Activité antiméiotique de la colchicine, *Z Zellforsch* 1939;29 :283-285.
- [23] ALEXANDER SF, Final report of Bari mustard casualties. Allied Force Headquarters. Office of the surgeon. APO 512, June 20, 1944.

- [24] HUGGINS C, STEVENS R, HODGES C, The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Studies on prostatic cancer. Arch Surg* 1941;43 :209–232.
- [25] LOESER A. Action des androgènes sur les cancers mammaires. *CR Soc Franc Gynecol* 1939;9 :77.
- [26] SCHINZINGER A. Uber Carcinoma Mammae. Bericht über die Verhandlungen der Deutschen Gessellschaft für Chirurgie. 18 Kongressals Beilage zum *Zentralblatt für Chir* 1889;29–55.
- [27] DE VITA Jr VT. Principles of chemotherapy. In : *Cancer principles and practice of oncology*. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. eds 5th ed. 1 vol. 1997 JB Lippincott Philadelphia, p. 273–273.
- [28] LACASSAGNE A. Apparition de cancer de la mamelle chez la souris mâle soumise à des injections de folliculine. *CR Acad Sci* 1932;195:630.
- [29] Early breast cancer trialist's collaborative groups. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. *N Engl J Med* 1986;1 :83–86.
- [30] BURNET FM. Impressions and comments. In : *Immune surveillance*, Smith and Landy eds. 1970, Academic Press, New York, p, 512.
- [31] MATHE G. Active immunotherapy. *Adv Cancer Res* 1971;14:1.
- [32] FOON KA, GALE RP, Therapy of acute myelogenous leukaemia. *Blood Rev* 1992;6 :15–25.
- [33] ROSENBERG SA. Principles and applications of biologic therapy. In : *Cancer principles and practice of oncology*. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. eds 5th ed. 1 vol. 1997 JB Lippincott Philadelphia, p. 293–324.

- [34] Vesely, M. D. & Schreiber, R. D. Cancer Immunoediting: antigens, mechanisms and implications to cancer immunotherapy. *Ann N Y Acad Sci* 1284, 1-15 (2014).
- [35] Gatti, R. A. & Good, R. A. Occurrence of malignancy in immunodeficiency diseases. *Cancer* 28, 89-98 (1971).
- [36] Galon, J. et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 313, 1960-1964 (2006).
- [37] Kawai, T. & Akira, S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat. Immunol.* 11, 373-384 (2010).
- [38] Sivori, S. et al. TLR/NCR/KIR: Which One to Use and When? *Front. Immunol.* 5, 105 (2014).
- [39] Falco, M., Moretta, L., Moretta, A. & Bottino, C. KIR and KIR ligand polymorphism: a new area for clinical applications? *Tissue Antigens* 82, 363-373 (2013).
- [40] Braud, V. M. et al. HLA-E binds to natural killer cell receptors CD94/NKG2A, B and C. *Nature* 391, 795-799 (1998).
- [41] Sutherland, C. L. & Chalupny, N. J. The UL16-binding proteins, a novel family of MHC class I-related ligands for NKG2D, activate natural killer cell functions. 185-192
- [42] Lamagna, C., Aurrand-Lions, M. & Imhof, B. a. Dual role of macrophages in tumor growth and angiogenesis. *J. Leukoc. Biol.* 80, 705-713 (2006).
- [43] Van der Bruggen et al., 1991
- [44] Barry, M. & Bleackley, R. C. Cytotoxic T lymphocytes: all roads lead to death. *Nat. Rev. Immunol.* 2, 401-409 (2002).

- [45] Chávez–Galán, L., Arenas–Del Angel, M. C., Zenteno, E., Chávez, R. & Lascurain, R. Cell death mechanisms induced by cytotoxic lymphocytes. *Cell. Mol. Immunol.* 6, 15–25 (2009).
- [46] Mosmann, T. R., Cherwinski, H., Bond, M. W., Giedlin, M. A. & Coffman, R. L. Pillars Article : Two Types of Murine Helper T Cell Clone . I . Definition According to Profiles of Lymphokine Activities and Secreted Proteins . *J . Immunol .*, 1986 , 136 : 2348 – 2357 . (2014).
- [47] Zhu, J. & Paul, W. E. Heterogeneity and plasticity of T helper cells. *Cell Res.* 20, 4–12 (2010).
- [48] Hsieh, C. et al. Pillars Article : Development of T H 1 CD4 + T Cells Through IL–12 Produced by Listeria. (2014).
- [49] Bui, J. D. & Schreiber, R. D. Cancer immunosurveillance, immunoediting and inflammation: independent or interdependent processes? *Curr. Opin. Immunol.* 19, 203–8 (2007).
- [50] Le Gros, G., Ben–sasson, S. Z., Seder, R., Finkelman, D. F. & Paul, W. E. Pillars Article : Generation of Interleukin 4 ( IL–4 ) –producing Cells In Vivo and In Vitro : IL–2 and IL–4 Are Required For In Vitro. 4, (2014).
- [51] Yang, L. TGFbeta and cancer metastasis: an inflammation link. *Cancer Metastasis Rev.* 29, 263–71 (2010).
- [52] Bolpetti, A., Silva, J. S., Villa, L. L. & Lepique, A. P. Interleukin–10 production by tumor infiltrating macrophages plays a role in Human Papillomavirus 16 tumor growth. *BMC Immunol.* 11, 27 (2010).
- [53] Cochaud, S. et al. IL–17A is produced by breast cancer TILs and promotes chemoresistance and proliferation through ERK1/2. *Sci. Rep.* 3, 3456 (2013).

- [54] Amedei, A. et al. Ex vivo analysis of pancreatic cancer–infiltrating T lymphocytes reveals that ENO–specific Tregs accumulate in tumor tissue and inhibit Th1/Th17 effector cell functions. *Cancer Immunol. Immunother.* 62, 1249–1260 (2013).
- [55] Wei, S., Kryczek, I. & Zou, W. Review article Regulatory T–cell compartmentalization and trafficking. *Immunity* 108, 426–431 (2006).
- [56] Woo, E. Y. et al. Regulatory CD4(+)CD25(+) T cells in tumors from patients with early–stage non–small cell lung cancer and late–stage ovarian cancer. *Cancer Res.* 61, 4766–4772 (2001).
- [57] Burnet, F. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res* 13, 1–27 (1970).
- [58] Escamilla–Tilch, M. et al. The interplay between pathogen–associated and danger–associated molecular patterns: an inflammatory code in cancer? *Immunol Cell Biol* 91, 601–610 (2013).
- [59] *Immunity*, Vol. 21, 137–148, August, 2004, Copyright ©2004 by Cell Press
- [60] Kanterman, J., Sade–Feldman, M. & Baniyash, M. New insights into chronic inflammation–induced immunosuppression. *Semin. Cancer Biol.* 22, 307–318 (2012).
- [61] Umansky, V. & Sevko, A. Overcoming immunosuppression in the melanoma microenvironment induced by chronic inflammation. *Cancer Immunol. Immunother.* 61, 275–282 (2012).
- [62] He, G. & Karin, M. NF– $\kappa$ B and STAT3 – key players in liver inflammation and cancer. *Cell Res.* 21, 159–168 (2011).

- [63] Kim, M.-K., Kim, K., Han, J. Y., Lim, J. M. & Song, Y. S. Modulation of inflammatory signaling pathways by phytochemicals in ovarian cancer. *Genes Nutr.* 6, 109-115 (2011).
- [64] DuPage, M., Mazumdar, C., Schmidt, L. M., Cheung, A. F. & Jacks, T. Expression of tumour-specific antigens underlies cancer immunoediting. *Nature* 482, 405-409 (2012).
- [65] De Haart, S. J. et al. Accessory cells of the microenvironment protect multiple myeloma from T-cell cytotoxicity through cell adhesion-mediated immune resistance. *Clin. Cancer Res.* 19, 5591-601 (2013).
- [66] Campoli, M. HLA antigen and NK cell activating ligand expression in malignant cells: a story of loss or acquisition. *Semin Immunopathol.* 33, 321-334 (2012).
- [67] Whiteside, T. L. Regulatory T cell subsets in human cancer: are they regulating for or against tumor progression? *Cancer Immunol. Immunother.* 63, 67-72 (2014).
- [68] Mougiakakos, D., Choudhury, A., Lladser, A., Kiessling, R. & Johansson, C. C. Regulatory T cells in cancer. *Adv. Cancer Res.* 107, 57-117 (2010).
- [69] Mantovani, A., Germano, G., Marchesi, F., Locatelli, M. & Biswas, S. K. Cancer-promoting tumor-associated macrophages: new vistas and open questions. *Eur. J. Immunol.* 41, 2522-5 (2011).
- [70] Belkaid, Y. & Oldenhove, G. Tuning Microenvironments: Induction of Regulatory T Cells by Dendritic Cells. *Immunity* 29, 362-371 (2008).
- [71] Gabrilovich, D. I. & Nagaraj, S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 9, 162-74 (2009).
- [72] Padua, D. & Massagué, J. Roles of TGFbeta in metastasis. *Cell Res.* 19, 89-102 (2009).

- [73] Elkord, E. et al. Review T regulatory cells in cancer : recent advances and therapeutic potential. 1573-1586 (2010).
- [74] Vitale, M., Cantoni, C., Pietra, G., Mingari, M. C. & Moretta, L. Effect of tumor cells and tumor microenvironment on NK-cell function. Eur. J. Immunol. 44, 1582-1592 (2014).
- [75] Kirkin, V., Joos, S. & Zörnig, M. The role of Bcl-2 family members in tumorigenesis. Biochim. Biophys. Acta 1644, 229-249 (2004).
- [76] Erb, P. et al. Role of apoptosis in basal cell and squamous cell carcinoma formation. Immunol. Lett. 100, 68-72 (2005).
- [77] Whiteside, T. L. The role of death receptor ligands in shaping tumor microenvironment. Immunol. Invest. 36, 25-46 (2007).
- [78] Rygiel, T. P., Stolte, E. H., de Ruiter, T., van de Weijer, M. L. & Meyaard, L. Tumor-expressed collagens can modulate immune cell function through the inhibitory collagen receptor LAIR-1. Mol. Immunol. 49, 402-416 (2011).
- [79] Fridman WH.. Historique de l'immunothérapie. Changement de paradigme ? Bull Cancer (2016)
- [80] Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. Am J Med Sci 1893;10:487-511.
- [81] Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. Proc Natl Acad Sci U S A 1975;72(9):3666-70.
- [82] *Science* 20 Dec 2013:Vol. 342, Issue 6165, pp. 1432-1433
- [83] Singh, B. H. & Gulley, J. L. Therapeutic vaccines as a promising treatment modality against prostate cancer: rationale and recent advances. Ther. Adv. vaccines 2, 137-148 (2014).

- [84] Rosenberg SA. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer. *J Immunol* 2014;192(12):5451-8.
- [85] Gulley, J. L., Madan, R. A. & Heery, C. R. Therapeutic vaccines and immunotherapy in castration-resistant prostate cancer: current progress and clinical applications. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* 166-170 (2013). doi:10.1200/EdBook\_AM.2013.33.e166
- [86] *Clin Cancer Res.* 2011 Jun 1;17(11):3520-6
- [87] Kantoff, P. W. et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 363, 411-422 (2010).
- [88] Schwartzentruber, D. J. et al. Gp100 Peptide Vaccine and Interleukin-2 in Patients With Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 364, 2119-27 (2011).
- [89] *Bull Cancer* vol. 99 · Suppl 1 · juillet 2012
- [90] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252-64.
- [91] [www.laskerfoundation.org/awards/show/unleashing-immune-system-combat-cancer/](http://www.laskerfoundation.org/awards/show/unleashing-immune-system-combat-cancer/)
- [92] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8):711-23.
- [93] 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.
- [94] Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, Zitvogel L. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol* 2013;31:51-72.

- [95] Abès R, Gélizé E, Fridman WH, Teillaud JL. Long-lasting antitumor protection by antiCD20 antibody through cellular immune response. *Blood* 2010;116(6):926–34.
- [96] Abès, R., Dutertre, C. & Curie-paris, M. Les anticorps : mieux les connaître pour mieux s'en servir. (2009).
- [97] Abes, R., Gelize, E., Fridman, W. H. & Teillaud, J.-L. Long-lasting antitumor protection by anti-CD20 antibody through cellular immune response. *Blood* 116, 1R4 (2010).
- [98] Taylor, C. et al. Augmented HER-2 specific immunity during treatment with trastuzumab and chemotherapy. *Clin. Cancer Res.* 13, 5133R43 (2007).
- [99] Lewis Phillips, G. D. et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res.* 68, 9280R90 (2008).
- [100] Müller, V., Witzel, I. & Stickeler, E. Immunological Approaches in the Treatment of Metastasized Breast Cancer. *Breast Care (Basel).* 4, 359R366 (2009).
- [101] Peña, Y., Perera, A. & Batista, J. F. Immunoscintigraphy and radioimmunotherapy in cuba: experiences with labeled monoclonal antibodies for cancer diagnosis and treatment (1993–2013). *MEDICC Rev.* 16, 55R60 (2014).
- [102] Sihver, W. et al. Radiolabeled Cetuximab Conjugates for EGFR Targeted Cancer Diagnostics and Therapy. *Pharmaceuticals (Basel).* 7, 311R38 (2014).
- [103] Fang, L., Barekati, Z., Zhang, B., Liu, Z. & Zhong, X. Targeted therapy in breast cancer: what's new? *Swiss Med. Wkly.* 141, w13231 (2011).

- [104] Takeda, K. et al. Combination therapy of established tumors by antibodies targeting immune activating and suppressing molecules. *J. Immunol.* 184, 5493-5501 (2010).
- [105] Vogt, T. Therapy of metastatic malignant melanoma: on the way to individualized disease control. *Adv Exp Med Biol* 810, 272-281 (2014).
- [106] Tang, C. et al. Combining Radiation and Immunotherapy: A New Systemic Therapy for Solid Tumors? *Cancer Immunol. Res.* 2, 831-838 (2014).
- [107] Huang, K.-W. et al. Combining antiangiogenic therapy with immunotherapy exerts better therapeutical effects on large tumors in a woodchuck hepatoma model. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 14769-74 (2010).
- [108] Soliman, H. Immunotherapy strategies in the treatment of breast cancer. *Cancer Control* 20, 17-21 (2013).
- [109] Yu Z-G, Jia C-X, Geng C-Z, Tang J-H, Zhang J, Liu L-Y. Risk factors related to female breast cancer in regions of Northeast China: a 1:3 matched case-control population-based study. *Chin. Med. J.* 2012 mars;125(5):733-40.
- [110] Belaid A, Kanoun S, Kallel A, Ghorbel I, Azoury F, Heymann S, et al. Cancer du sein avec atteinte ganglionnaire axillaire. *Cancer/Radiothérapie.* 2010 nov;14, Supplement 1(0):S136-S146.
- [111] Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global Trends in Breast Cancer Incidence and Mortality 1973-1997. *Int. J. Epidemiol.* 2005 janv 4;34(2):405-12.
- [112] Rochefort H, Rouëssé J. [How to reduce the incidence of breast cancer]. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2008 janv;192(1):161-79.
- [113] Namer M. La prévention des cancers du sein. *Imagerie de la Femme.* 2012 mars;22(1):18-29.

- [114] Registre des cancers de la Région du grand Casablanca année 2004. Rapport édition 2007. Page 54
- [115] Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer. Plan national de prévention et de contrôle du cancer 2010 – 2019 : Axes stratégiques et mesures. (Rapport)
- [116] MOHAMMED GHERBAOUI, Le cancer du sein au Maroc : épidémiologie descriptive. Edition 2000 ,page :32
- [117] BENJAAFAR N .Epidemiologie du cancer au Maroc ,institut national d'oncologie : le cancer au Maroc 24 eme congres medical national.Nov 2005.
- [118] Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca 2005.2006.2007
- [119] Yu Z-G, Jia C-X, Geng C-Z, Tang J-H, Zhang J, Liu L-Y. Risk factors related to female breast cancer in regions of Northeast China: a 1:3 matched case-control population-based study. Chin. Med. J. 2012 mars;125(5):733-40.
- [120] MARTY M., MIGNOT L., CALVO F, EXTRA J.M, ESPIE M., BOURSTYN E., MAYLIN C., CLOT P., GORINS A. Traitement du cancer du sein. Elements du choix thérapeutique. Traitement des formes habituelles. EMC.Gynécologie 2000 : 2-4.
- [121] DEMANGE L., NZENGU B., RIGAUD C. Tumoréctomie limitée associée a la curithérapie per-opératoire pour le traitement conservateur du cancer du sein. J.Gynécol. Obstet. Biol. Reprod. 1992 : 479-482.
- [122] UFOUR PH., LAURENT J.C., DEPADT G., DEMAILLE A. Cancer du sein : peut-on se limiter aux étages 1 et 2 de berg lors du curage Axillaire. J.Gynécol.Obstet.Biol.Reprod.1991 / 175-176.

- [123] Clarke M, Collins R, Darby S et als. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized, trials Lancet, 2005;366, P: 2087–106.
- [124] HUOVINEN R.,SKINEN-KALLIO S.,NAGREN K.,LEHIKONEN P.,RUOTSALAINEN U.,TERAS M. Carbon-11-methionine and PET in evaluation of treatment response of breast cancer. Br. J. Cancer 1993. : 790–791.
- [125] JP Lefranc, C. Bensaïd, E. Touboul, C. Genestie, B. Lauratet, G. Janaud, S. Fournet. Comment réduire le risque de récurrence locale dans le cancer du sein après traitement conservateur ? e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2004, 3 (4) : 1–7.
- [126] Nicolas Daly-Schweitzer Cancérologie clinique 2008.GG SENTINELLE.
- [127] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of data from 52 epidemiologic studies of 58,209 Women with breast cancer and 101,986 without the disease. Lancet 2001; 358:1389–99.
- [128] D. Molnar-Stanciu et al. / Pathologie Biologie 60 (2012) 254–263
- [129] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011;144(5):646–74.
- [130] F. Coussy et al. / Gynécologie Obstétrique & Fertilité 42 (2014) 787–794
- [131] Schechter AC, Stern BF, Vaidyanathan L, et al. The neu oncogene: an erbB-related gene encoding a 185 000-Mr tumor antigen. Nature 1984;312:513–6.
- [132] Hung MC, Lau YK. Basic science of HER2/neu: a review. Seminars Oncology 1999;26(4 suppl 12):51–9.
- [133] P. Beuzeboc / Gynécologie Obstétrique & Fertilité 32 (2004) 164–172

- [134] Baselga J, Seidman AD, Rosen PP, Norton L. HER2 overexpression and paclitaxel sensitivity in breast cancer, therapeutic implications. *Oncology* 1997;11(3 Suppl 2):43-8.
- [135] Sliwkowski MX, Lofgren JA, Lewis GD, Hotaling TE, Fendly BM, Fox JA. Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol.* 1999;26:60-70.
- [136] Yakes FM, Chinratanalab W, Ritter CA, King W, Seelig S, Arteaga CL. Herceptin-induced inhibition of phosphatidylinositol-3 kinase and Akt is required for antibody-mediated effects on p27, cyclin D1, and antitumor action. *Cancer Research.* 2002;62:4132-4141.
- [137] Bianco AR. Targeting c-erb2 and other receptors of the c-erbB family: rationale and clinical applications. *J Chemother.* 2004;16:52-54.
- [138] Pegram MD, Finn RS, Arzoo K, et al. The effect of c-erbB2 Her-2/neu overexpression on chemotherapeutic drug sensitivity in human breast and ovarian cancer cells. *Oncogene* 1997;15:537-47.
- [139] <https://www.gene.com/media/product-information/herceptin-moa#8>
- [140] [www.Breastcancer.org](http://www.Breastcancer.org) -Genentech BioOncology
- [141] Pegram MD, Slamon DJ. Combination therapy with trastuzumab (Herceptin) and cisplatin for chemoresistant metastatic breast cancer: evidence for receptor-enhanced chemosensitivity. *Semin Oncol* 1999;26(4 Suppl 12):89-95.
- [142] Carbonell Castellon X, Castaneda-Soto NJ, Clemens M, et al. Efficacy and safety of 3-weekly Herceptin® monotherapy in women with HER-2 positive metastatic breast cancer: preliminary data from a phase II study. *Proc ASCO 2002 Abstr* 73.

- [143] Penault-Llorca F. et coll, Ann pathol. 2002;22:150-157.
- [144] © Haute Autorité de Santé 2013
- [145] Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185 HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996;14:737-44.
- [146] Pegram MD, Liphon A, Hayes DF, et al. Phase II study of receptorenhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. J Clin Oncol 1998;16(8):2659-71.
- [147] Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol 1999;17:2639-48.
- [148] Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344(11):783-92.
- [149] Vogel C, Cobleigh M, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of Trastuzumab (Herceptin®) as single agent in first-line treatment of HER2 overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2002;20(3): 719-26.
- [150] Seidman A, Hudis C, Pierrri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol 2002;20:1215-21.
- [151] Zhao Y-Y, Sawyer DR, Ragavendra R, et al. Neuroregulins promote survival and growth of cardiac myocytes. J Biol Chem 1998;273: 10261-9.

- [152] European Medical Agency. Herceptin EMA/444961/2013
- [153] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1659–1672, 2005
- [154] Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1673–1684, 2005
- [155] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al: Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 365:1273–1283, 2011
- [156] Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al: Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 354:809–820, 2006
- [157] Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, et al: Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: A metaanalysis of published randomized trials. *BMC Cancer* 7:153,2007
- [158] National Institute for Health and Clinical Excellence, Trastuzumab for the adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer. <http://guidance.nice.org.uk/TA107/guidance/pdf/English>, consulté en ligne le 31 mai 2007. 2007. 23 p.