

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



Université Abdelhafid Boussouf-Mila

Institut des Sciences et de la Technologie

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Rapport de stage préparé en vue de l'obtention du
Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Thème :

Les activateurs de l'immunité innée et l'examen anapath du cancer

Présenté par :

- Daamache Aya
- Boukezzouh Rayane
- Guerfi Omayma

Membre de jury :

- | | |
|-----------------------------------|---------------------|
| ➤ Président : Dr. Boukezoula. F | M.C.A au CU de Mila |
| ➤ Examinatrice : Dr. Bendjadou .M | M.C.B au CU de Mila |
| ➤ Encadreur : Dr. Boudraa. W | M.C.B au CU de Mila |

Année Universitaire 2022/2023

Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier notre directrice de recherche, Docteur Boudraa Wahiba pour son orientation, son aide, ses conseils et son encadrement qui ont permis la réalisation de ce mémoire

Nous adressons nos sincères remerciements aux membres du jury: Docteur Boukezoula Fatima, ainsi que Docteur Bendjadou Mouna, pour leur présence, leur lecture attentive de notre mémoire ainsi que pour les remarques qu'ils nous adresseront lors de cette soutenance afin d'améliorer notre travail.

Nous remercions tout également le personnel de laboratoire d'anapath de l'hôpital les Frères Maghlaoui de Mila, qui nous a bien accueillies et fourni toutes les informations dont nous avons besoin pour notre recherche, Nous tenons aussi à remercier vivement dans le service d'oncologie le docteur Belfekir pour son informations.

Enfin, nous adressons un grand merci à toutes les personnes qui nous ont aidées, encouragées, motivées, de près ou de loin durant la réalisation de notre mémoire

Dédicace :

Je dédie ce mémoire à mes chers parents (Mohamed et Nadjat) qui ont été toujours à mes côtés et m'ont toujours soutenu tout au long de ces longues années d'études. En signe de reconnaissance, qu'ils trouvent ici, l'expression de ma profonde gratitude pour tout ce qu'ils ont consenti d'efforts et de moyens pour me voir réussir dans mes études.

A toute ma famille

A mes sœurs (Roumaïssa, Zaineb Amina, Safa)

A ma cousine Ftissem

A toutes mes amies, et mes camarades

En fin je remercie mon binôme, qui a contribué à la réalisation de ce mémoire.

Rayan

Dédicace :

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail :

A mes chers parents, (mon chers père saleh , et à ma mère Drifa qui m 'a enfanté et à ma mère Ghania qui m 'a élevé) pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,

A mes chères sœurs (Yassmina et Ahlem) pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,

A mes chers frères (Mohamed et Hamid) , pour leur appui et leur encouragements.

A mes neveux : à ma nièce petit poussin Hidayya et aussi à les enfant de ma cher sœur le petit poussin Hatem et Abed elbassete, yahia Adam et youssef

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.

Omayma

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Résumé

Abstract

ملخص

Introduction.....01

Chapitre I : Le système immunitaire

I- Immunité innée.....	02
I-1. Les acteurs de l'immunité innée.....	03
I-1 .1. Les cellules de l'immunité innée.....	03
I-1.1.1. Polynucléaire.....	03
I-1.1.2. Les phagocytes mononuclé.....	04
I-1.1.3.Les mastocytes.....	05
I-1.1.4. Les NK.....	06
I-1.2. Les médiateurs solubles de l'immunité innée.....	08
I-1.2.1. Système du complément	08
I-1.2.2. Les cytokines.....	08
I-1.2.3. Les enzymes et peptides antimicrobiens.....	09
I-1.2.4. Autres médiateurs soluble.....	09
I-2. Les Mécanismes d'action de l'immunité innée	09
I -2.1. L'initiation de la réaction inflammatoire	09
I -2.2. Le recrutement et migration des phagocytes	10
I -2.3. La reconnaissance des signaux de danger.....	11
I-2.4. Les mécanismes effecteurs de l'immunité inné	12
II- Immunité adaptative (acquise)	15

Chapitre II : immunité et cancer

Partie I : physiopathologie de cancer	18
I-L'acquisition des propriétés biologiques tumorale « Hall marks ».....	18
II. Classification des cancers.....	26
II.1 Les tumeurs "liquides" ou hématologique.....	26
II.1.1. Les leucémies.....	26
II.1.1.1. Les leucémies lymphoïdes.....	26
II.1.1.2. Les leucémies myéloïdes	27
II.1.2. Le myélome.....	27
II.1.3. Les lymphomes.....	27
II.1.3.1. Lymphome hodgkinien	28
II.1.3.2. Lymphome non hodgkinien	28
II.2. Les tumeurs "solides"	28
II.2.1. Les carcinomes.....	28
II.2.2. Les sarcomes	28
II.2.3. Les gliomes.....	29
III- Les gènes impliqués dans la cancérogenèse.....	29
III- 1. Oncogènes.....	29
III-2. Gènes suppresseurs de tumeur	29
III-3. Gènes de maintien de l'intégrité du génome	30
IV- Les facteurs responsables de l'apparition d'un cancer (favorisant les altérations des gènes impliqués dans la cancérogenèse)	30
IV-1. Facteurs extrinsèques.....	30
IV-1.1. Chimique.....	30
IV-1.2. Physique.....	32
IV-1.3. Biologique.....	32
IV-2. Facteurs intrinsèques.....	32
IV-2-1. Gènes	32
IV-2-2. Hormones.....	33

Partie II : Réponse immunitaire anti tumoral	34
I « Immunoediting » des tumeurs la théorie des 3E.....	34
I-1. La phase d'élimination.....	36
I-1.1. Les Cellules dendritiques	36
I-1.2. Les polynucléaires neutrophiles	37
I-1.3. Les NK (Natural killer)	37
I.1.3. Les lymphocyte T.....	39
I.1.4Les lymphocyte B.....	41
I-2. La phase d'équilibre	43
I-3. La phase d'échappement.....	44
I-3.1. Altération de la présentation d'antigène (faible immunogénicité).....	44
I-3.2. Sécrétion des molécules immunosuppressive.....	45
I-3.3. Modulation antigénique.....	46
I-3.4. Inhibition des LT cytotoxiques par expression des récepteurs inhibiteurs.....	46
I-3.5. Inhibition de l'apoptose.....	47
II- Le microenvironnement tumorale.....	48

Chapitre III : Modalités thérapeutiques

I. Chirurgie.....	53
II. Radiothérapie.....	53
III. Chimiothérapie.....	54
IV. Hormonothérapie.....	57
V. Immunothérapie.....	58
V-I. l'immunothérapie passive.....	58
V-I-1. La thérapie cellulaire.....	58
V-I-2. La virothérapie.....	59
V-I-3. Anticorps monoclonaux.....	59
V-II. L'immunothérapie active.....	61
V-II-1. Les vaccins thérapeutiques.....	61
VI. Thérapie ciblée	62
VI-1. Types de thérapies ciblées.....	64

Chapitre IV : Examen anatomopathologie :

Partie I : Examen Anapath.....	67
I-Histologie	68
I-1. Etape du prélèvement.....	69
I-2. Etape de fixation.....	69
I-3. Etape de la Macroscopie.....	70
I-4. Etape de la confection des coupes.....	70
I-4-1. Déshydrations.....	70
I-4-2. Inclusion.....	71
I-4-3. Coupe des blocs.....	72
I-4-4. Etalement des coupes.....	73
I-5. Etape de coloration.....	73
I-6. Montage.....	75
I-7.Etape de la lecture.....	75
II-Cytologie	76
II-1. Technique de prélèvement.....	77
II-2. Préparation de la lame.....	78
II-3. Préparer l'étalement	78
II-4. Réaliser la coloration.....	78
II-5. Lecture de la lame colorée au Giemsa.....	78
Partie II : Donnée statistique.....	79
Discussions des statistiques.....	81
Conclusion.....	84
Référence.	

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : Les principaux facteurs de croissance utilisés après la chimiothérapie..... 57

Liste des figures :

Figure 01 : Fonctions des cellules NK.....	07
Figure 02 : propriétés fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles.....	12
Figure 03 : mécanismes effecteurs utilisés par les polynucléaires neutrophiles	14
Figure 04 : phases des réponses immunitaires adaptatives.....	17
Figure 05 : Réponses immunitaires primaire est secondai.....	18
Figure 06 : Les « <i>Hallmarks of cancer</i> » en 2022 A gauche, les 10 « <i>Hallmarks of cancer</i> » décrits en 2011 à droit.....	23
Figure 07 : schéma représente l'étape de promotion.....	24
Figure 08 : Etapes de la cancérogénèse.....	25
Figure 09 : Fraction (%) des décès attribuables au tabagisme, selon localisation cancéreuse, France.....	31
Figure 10 : Le concept <i>d'immunoédition</i> du cancer.....	35
Figure 11 : Mécanisme d'action des cellules NK.....	39
Figure 12 : A activation des LT dans les ganglions lymphatique / B la phase effectrice des LT dans la tumeur	40
Figure 13 : Le cycle immunitaire antitumoral.....	43
Figure 14 : Le microenvironnement tumorale.....	48
Figure 15 : Mécanisme d'action des médicaments anti cancéreux.....	51
Figure 16 : Mode d'emploi des cellules CAR-T.....	55
Figure 17 : Action des anticorps monoclonaux immunomodulateurs.....	59
Figure 18 : Principe des vaccins thérapeutiques.....	61
Figure 19 : Voie moléculaire ciblée par les approches de la thérapie ciblée....	62
Figure 20 (A/B) : Images représentant l'étape de fixation prise 09 Mai 2023...69	
Figure (A/B) 21 : Images représentant l'étape macroscopique prise 10 Mai 2023	70

Figure 22 (A/B) : Images représentant l'étape de déshydratation Le10 Mai 2023	71
Figure 23 (A/B) : Images représentant l'étape d'Inclusion prise Le 10 Mai2023	72
Figure 24 (A/B) : Images représentant l'étape de coupe des blocs prise Le 10 Mai 2023.....	72
Figure 25 (A/B) : Images représentant l'étape étalement des coupes prise Le 13 Mai 2023.....	73
Figure 26 : Images représentant l'étape de coloration prise Le10 Mai 2023...74	
Figure 27 : Image des lames préparées pour lecture prise Le10Mai2023.....	74
Figure 28 : Image des disques colorés prise Le10Mai 2023.....	75
Figure 29 (A/B) : Image des lames préparées pour lecture prise Le 13 Mai2023.....	76
Figure 30 : Image vue microscopique finale (x100) prise Le 13 Mai 2023.....	76
Figure 31 : Image du prélèvement mammaire	77
Figure 32: Image présentant l'aspect microscopique x100 de la cytologie d'un carcinome mammaire	79
Figure 33: Le nombre des cas du cancer dans la wilaya de Mila selon l'age....	81
Figure 34: Le nombre des cas du cancer dans la wilaya de Mila selon le sexe.....	82
Figure 35: Le nombre des cas du cancer dans la wilaya de Mila selon la répartition géographique.....	82
Figure 36 : Le nombre des cas du cancer dans la wilaya de Mila selon le type de la maladie.....	83

LISTE D'ABREVIATION

Ac: Anticorps.

Ac -Ag: Anticorps-antigen .

ADCC: Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity.

Ag: Antigen .

AND: Acide Désoxyribo-Nucléique .

ARN: Acide Rébo-Nucléique .

Bcl-2: B-cell lymphoma .

BCR: B-cell receptor .

BFGF: Basic fibroblast growth factor .

CCL:C-C motif chemokine ligand .

CFU-G: Colony Forming Unit-Granulocyte .

CFU-GM: Colony Forming Unit-Granulocyte Monocyte .

CFU-GEMM: Colony Forming Unit- Granulocyte Erythrocyte Megacaryocyte Monocyte .

CDK s : Cyclin-Dependant Kinase .

CPA : Cellule présentatrice d'antigène .

CMH: Complex major histocompatibility .

CTLA4 : Cytotoxic T lymphocyte antigen 4.

DC: Dendritique cell .

EGF: Epidermal growth factor .

ELANE: Elastase des neutrophiles .

Fab: Fragment antibody .

FAP: Fibroblast activated protein .

Fc: Fragment crystallizable .

Fc R: Fc receptors .

G-CSF: Granulocyte-colony stimulating factor .

GM-CSF: Granulocyte monocyte-colony stimulating factor .

HLA: Human Leukocyte Antigen .

HPV: Human Papilloma Virus .

ICAM: Inter-cellular adhesion molecular .

IGF1: Insulin-like growth factor .

IL-3: Interlukine3 .

INF: Interferon .

INF α : Interferon alpha .

IFN- γ : Interferon gamma .

I g: Immunoglobulin .

ILC : Annates lymphoid cells .

IL : Interleukine .

LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique .

LAM : Leucémie aiguë myéloblastique .

LB : Lymphocyte B .

LMC : Leucémie myéloïde chronique .

LNH : Lymphome non hodgkinien .

LLC : Leucémie lymphoïde chronique .

LMC : Leucémie myéloïde chronique .

LNH : Lymphome non hodgkinien .

LT: Lymphocyte T .

LPS: Lipopolysaccharide .

MDSC: Myeloid-derived suppressor cells .

MEC : Matrice Extracellulaire .

MCA : Méthyl Cholanthrène .

MIP-1 β : Macrophage Inflammatory Protein-1 β .

MPO: Myéloperoxydase .

NCR: Natural cytotoxicity receptors .

NETS: Neutrophile Extracellular Traps .

NK: Natural Killer .

NKG2D: Natural Killer Groupe 2D .

NLRS: NOD-like Receptor .

NOX-2: NADPH oxydase type2 .

OMS:Organisation Mondiale de la Santé .

PAF: platelet Activating factor .

PAM: Pathogen Associated Molecular .

PAMPS: Pathogen Associated Molecular patterns .

PD1: Programmed cell death protein1 .

PDL1: Programmed cell death protein ligand1 .

PDGF: Platelet derived growth factor .

PECAMS: Platelet-Endothelial cell adhesion molecules .

PGE2 : Prostaglandine E2 .

PNN : Polynucléaires neutrophile .

PRR s : Pathogen Recognition Receptor .

SNC : Système Nerveux Centrale .

SI : Système immunitaire .

TAA: **Tumor**-Associated Antigen .

TAM: Tumor -Associated Macrophage .

TAP: Transporter Activated Peptide .

TCR: T-celle Receptor .

TGF: Tumor Growth Factor .

TGF β : Tumor Growth Factor β .

Th: T helper .

TLRS: Toll-like Receptor.

TNF α : Tumor Necrosis Factor α .

TP53: Tumor protein53 .

VEGF: Vascular endothelial cell growth factor .

α -SMA : α -smooth muscle actin .

ELANE : Elastase des neutrophiles .

Résumé :

Le cancer est très complexe à définir tant il existe de types et de sous types de tumeurs d'origines diverses. Aussi, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le mot « cancer » comme étant un terme général attribué à un grand groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme. On parle aussi de tumeurs malignes et de néoplasmes. L'immunité présente un rôle déterminant via sa capacité de détruire les cellules tumorales. Ce rôle est profondément étudié depuis quelques années, notamment dans son potentiel thérapeutique, même si dès le début du 20ème siècle, Paul Ehrlich établissait déjà un lien hypothétique entre cancer et immunité. Ce lien avait été traduit par Burnet et Thomas dans les années 60 par le concept d'immun-surveillance'. Cette théorie constitue la base de l'immunothérapie anticancéreuse. Afin de faciliter la lecture de ce mémoire et de susciter chez le lecteur des questions et des réflexions, son attention est attirée par une organisation en plusieurs chapitres disposés selon un enchaînement cohérent. Le premier chapitre est consacré à des définitions fondamentales visant à intégrer la terminologie particulière utilisée en domaine de l'immunité. La deuxième partie de ce mémoire comporte une synthèse des connaissances actuelles sur les principaux acteurs de la réponse immunitaire antitumorale, les mécanismes d'échappement tumoral au système immunitaire et microenvironnement tumorale. L'intérêt de ces volets étant de permettre à l'étudiant de comprendre les caractéristiques fondamentales des cellules cancéreuses in vivo et les différentes interactions entre l'immunité et le cancer. Cette partie constitue une base importante aux section suivante qui étudie les modalités thérapeutiques notamment l'immunothérapie qui permet l'activation de l'immunité anticancéreuse. Au cours de la précédente décennie, d'importantes découvertes de la recherche fondamentale ont permis une meilleure compréhension des mécanismes de l'oncogenèse. Les progrès de la d'anatomopathologie aux cancers en sont un exemple démonstratif. Dans ce sens, nous avons opté pour clôturer ce cours avec un chapitre consacré à cette thématique (chapitre 4) et mentionnant quelques statistiques sur le cancer (selon l'Age, sexe, type, la région) et en les discutant. Dans ce but nous déplacés à l'hôpital" Frère Maglaoui Mila en Algérie " et essayé de recueillir autant d'informations que possible à cet égard.

Mots clés : cancer, immunité innée, l'immun-surveillance, theorie3E, immunothérapie, anatomopathologie.

Abstract

We cannot define cancer exactly because it includes many types and branches from different sources. So that the World Health Organization (OMS) defined it as an overall term for all diseases that affect any part of the body or what can be also called “malignant tumors”

Immunity has an important role in destroying cancer cells, and this role has been deeply intensified in recent years, especially with what is related to treatment so that the beginning of the twentieth century, “william” created a relationship between immunity and cancer. This relationship was translated by “*immune surveillance*”, so that this theory forms the basis of immunotherapy for cancer. In order to facilitate the reading of this note and raise the reader's questions and reflections, we attract his attention to the fact that it is organized into various chapters in an orderly sequence. The first chapter is about the main terms and knowledge used in the field of immunity. While the second chapter includes explanations about the main active elements in the anti-cancer immune response, the mechanisms of tumor escaping from the immune system and the environment surrounding the tumor. The benefit of this chapter is to allow the student to understand the basic characteristics of cancer in alive body and to take a look at the relationship between immunity and cancer, so that this part forms an important basis for the coming chapter which studies therapeutic methods, especially immunotherapy, which allows the activation of immunity against cancer. Over the past decade, many important researches have been made which have led to a better understanding of the mechanisms of tumor formation which make the developments in the anatomy of tumors, especially those related to cancer, a clear example of that. From this standpoint, we decided to conclude this research with a specified chapter to this topic, with mentioning and discussing some statistics related to cancer (by age, sex, region, and type). For this purpose, we were visited the "Al Ekhwah Maglawi Hospital in the Wilayat of Mila" and the "Hospital in the Wilayat of Kalma" in Algeria, and we tried to collect as much information as possible in this regard.

Keywords: cancer, immunity innate, immune-surveillance, theory 3E, immunotherapy, pathological anatomy.

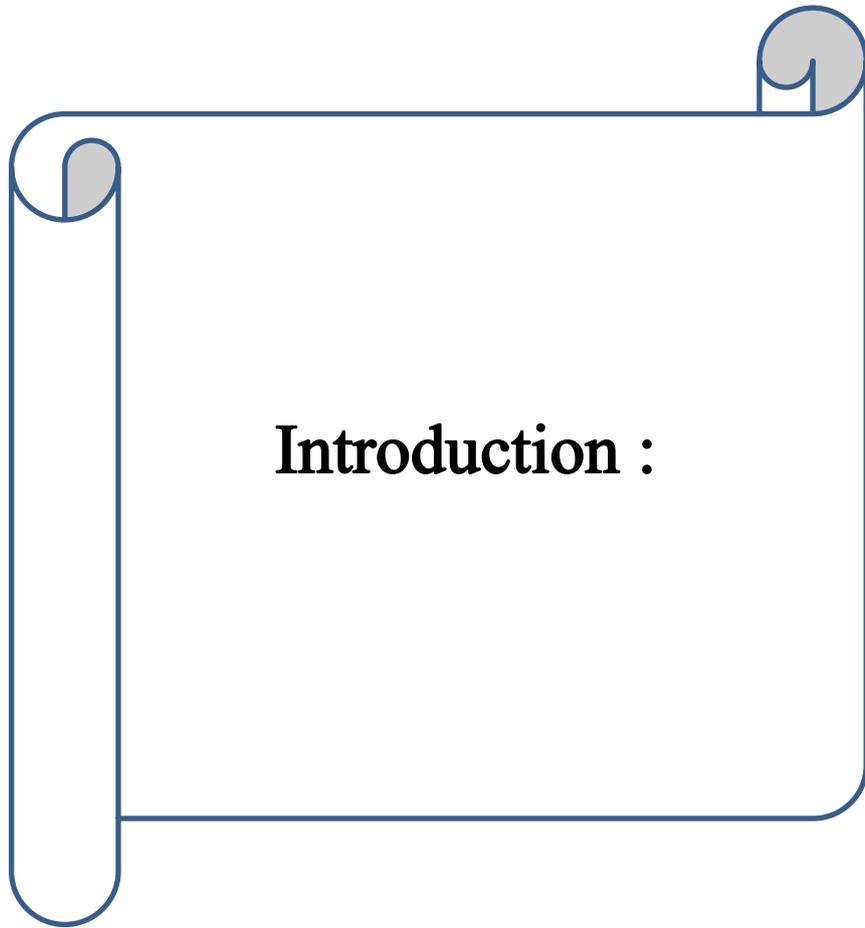
ملخص:

لا يمكننا تعريف السرطان تعريفاً دقيقاً لأنه يشمل العديد من الأنواع والفروع ذات مصادر مختلفة. بحيث قامت منظمة الصحة العالمية بتعريفه على أنه مصطلح شامل لجميع الأمراض التي تصيب أي جزء من الجسم أو ما يسمى أيضاً "الأورام الخبيثة" للمناعة دور هام في القضاء على الخلايا السرطانية، هذا الدور تم التعمق فيه بشكل كبير خلال السنوات الأخيرة خاصة فيما يتعلق بالعلاج بحيث قام "william" في بداية القرن العشرين بإنشاء علاقة بين المناعة والسرطان هذه العلاقة ترجمها في الستينات إلى ما يعرف بـ "المراقبة المناعية"، بحيث تشكل هذه النظرية أساس العلاج المناعي لسرطان .

من أجل تسهيل قراءة هذه المذكرة وإثارة أسئلة وتأملات لدى القارئ. نلقت انتباهه على أنها منظمة في عدة فصول بتسلسل منظم. الفصل الأول يتحدث عن المصطلحات والمعارف الأساسية المستخدمة في مجال المناعة، أما الفصل الثاني فيتضمن شروحات حول العناصر الأساسية الفاعلة في الاستجابة المناعية المضادة لسرطان، آليات هروب الورم من جهاز المناعة و البيئة المحيطة بالورم. الفائدة من هذا الفصل هو السماح لطالب بفهم الخصائص الأساسية لسرطان في الجسم الحي وأخذ نظرة عن العلاقة بين المناعة والسرطان بحيث يشكل هذا الجزء أساساً مهماً للفصل التالي والذي يدرس الأساليب العلاجية لاسيما العلاج المناعي الذي يسمح بتنشيط المناعة ضد السرطان

على مدى العقد الماضي تم القيام بالعديد من الأبحاث المهمة والتي أدت الي فهم أفضل لآليات تكوين الأورام بحيث تعتبر التطورات في علم تشريح الأورام خاصة ما يتعلق بالسرطان مثالا واضحا على ذلك. ومن هذا المنطلق اخترنا اختتام هذا البحث بفصل مخصص لهذا الموضوع مع ذكر بعض الاحصائيات الخاصة بالسرطان (حسب العمر، الجنس، المنطقة، النوع) ومناقشتها. لهذا الغرض تنقلنا الى مستشفى "الإخوة مغلاوي بولاية ميله" ومستشفى "ابن الزهر " بولاية قالمه" في الجزائر وحاولنا جمع أكبر عدد ممكن من المعلومات في هذا الصدد.

الكلمات المفتاحية : السرطان، المناعة الطبيعية، المراقبة المناعية ، نظرية 3E العلاج المناعي ، التشريح المرضي



Introduction :

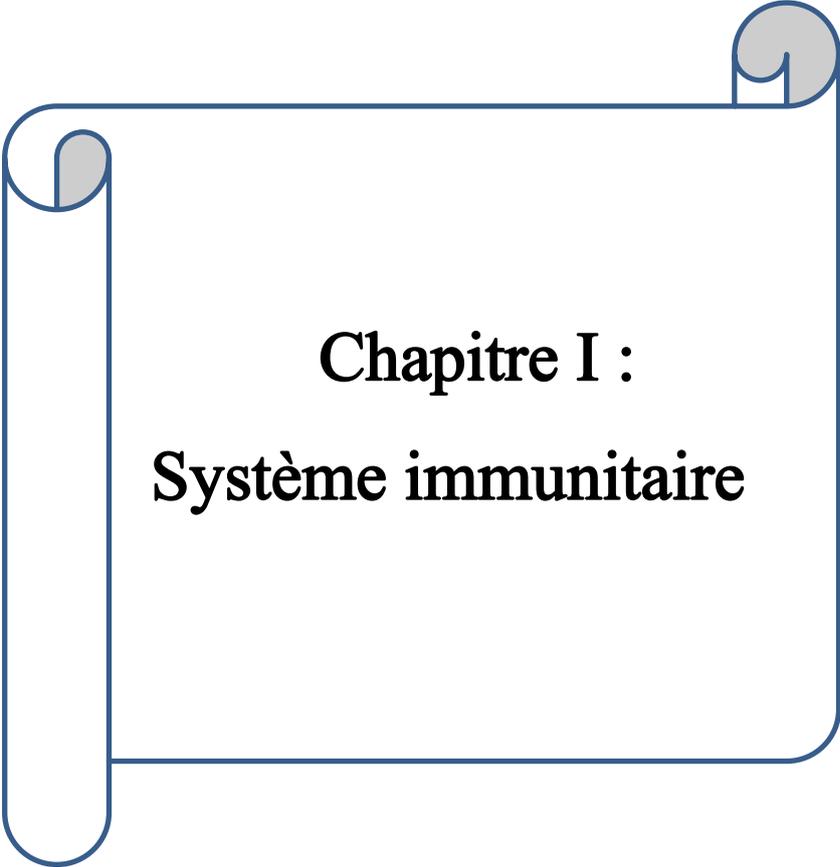
Introduction :

Le corps humain est un ensemble complexe, parfaitement organisé, constitué de cellules spécialisées qui fonctionnent ensemble pour assurer les fonctions spécifiques nécessaires au maintien de la vie. Chaque cellule possède un cycle de vie (naissance, différenciation, mort) pour assurer l'homéostasie tissulaire qui est un équilibre délicat entre la prolifération qui génère de nouvelles cellules, la différenciation qui conduit la cellule vers une spécialisation irréversible et leur élimination soit par sénescence soit par apoptose. La rupture de cet équilibre, due à des anomalies des gènes qui contrôlent des processus clés de la physiologie cellulaire, conduit à la prolifération incontrôlée et rapide qui caractérise le cancer. **(Site web)**

Dans un cas normal, le corps humain a un mécanisme normal pour résister et lutter contre le développement des cellules cancéreuses appelé "système immunitaire" qui constitué d'un ensemble complexe d'organes, cellules, tissus, et des molécules, peut être classé en deux "immunité adaptative" et "immunité innée". Ces dernières constituent la première ligne de défense vis-à-vis les agents pathogènes et jouent un rôle important dans le processus de "L'immun surveillance" contre le cancer par différents acteurs (CPA, NK...).

Malgré cette surveillance opérée par le système immunitaire, les cellules cancéreuses arrivent à s'échapper et proliférer. De nombreuses études montrent que le système immunitaire peut réguler et lyser les tumeurs à des étapes de développement précoces. Toutefois, les tumeurs arrivent à progresser et à envahir l'organisme grâce à différents mécanismes d'échappement. Ce duel entre l'échappement tumoral et le système immunitaire constitue les bases du concept de *l'immunoediting* des cancers ou " *théorie de 3E*", constitue la base de l'immunothérapie anticancéreuse. **(Djnidi . 2014)**

L'analyse de l'interaction entre les cellules immunitaires du microenvironnement tumoral représente le sujet de cette mémoire et nous nous sommes intéressés aux interactions spatiales entre les acteurs de l'immunité innée et le cancer.



Chapitre I :
Systeme immunitaire

Le système immunitaire développe au cours de l'évolution des espèces nombreux interactions hôtes (agent infectieux). Elle constitué d'un ensemble complexe d'organe, cellule, tissus, et des molécules entre lesquelles circulent en permanence des cellules de l'immunité innée et de l'immunité adaptative, cette organisation en réseaux de communication confère la capacité de maintien l'intégrité de l'organisme hôte pour éliminer les pathogène microbiens (virus, bactéries, parasite.....) et les cellules endommager du soi comme les cellule cancéreux .Chez les organisme supérieures ce système repose sur deux grandes types de réponses de l'immunité innée et immunité adaptative (**Guéguinou *et al.*, 2012**).

I-L 'immunité innée :

La réponse immunitaire innée est la première réponse mise en place par l'organisme suite à une agression (invasion microbienne, lésion tissulaire, brûlure physique ou chimique...). Elle permet une réponse rapide et efficace sur un grand nombre de pathogènes. De plus, elle joue un rôle majeur dans la mise en place des réponses immunitaires adaptatives et les processus de réparation tissulaire, cicatrisation. Cette réponse innée prend place immédiatement au lieu de l'agression aussi bien dans les tissus que dans le sang pour une efficacité optimale.

Contrairement à l'immunité adaptative, la réponse innée n'est pas spécifique d'un anti- gène précis et n'est pas douée de mémoire. Elle comporte les barrières physiques, comme : la peau est une barrière solide protéger par des cellules kératinisées, son PH est légèrement acide n'y favorise pas la prolifération des pathogène et des barrières chimiques comme les muqueuses, couvertes de mucus et de substances antimicrobiennes qui bloquent physiquement l'entrée du pathogène dans l'organisme hôte. Quand les pathogènes arrivent à s'introduire dans l'hôte en contournant les barrières épithéliales, provoquant par conséquence une infection, ils font face aux cellules de l'immunité innée. La majorité des cellules de l'immunité innée sont d'origine myéloïde. Il s'agit des polynucléaires ou granulocytes et des phagocytes mononuclées (monocytes, macrophages et cellules dendritiques). Il existe également des cellules d'origine lymphoïde comme les cellules Natural Killer (NK) les annates Lymphoïde Celles (ILC) ou les cellules dendritiques (**Abuaf *et al.*,2018**).

I-1. Les acteurs de l'immunité innée

I-1 .1. Les cellules de l'immunité innée

I-1 .1.1. Polynucléaires :

✓ Les polynucléaires neutrophiles

sont les premières cellules recrutées lors de l'introduction d'un agent pathogène dans l'organisme et les plus nombreux dans la circulation sanguine, morphologiquement reconnaissable par leur noyau polylobé , granules cytoplasmiques (plus de 100 enzymes différentes), sont un des pivots de l'immunité innée en constituant un puissant système de défense contre les agents pathogènes, principalement les bactéries et les champignons, mais aussi contre des cellules ou des molécules endogènes altérées.

Les activités microbicides et cytotoxiques des polynucléaires neutrophiles dépendent de mécanismes très intriqués comprenant la libération d'enzymes protéolytiques la production rapide de formes réactives de l'oxygène, la phagocytose et la nétose.

En plus de leurs fonctions antimicrobiennes, ils participent à la régulation des réponses immunitaires innées et adaptatives ainsi qu'à l'homéostasie tissulaire. Les polynucléaires neutrophiles activés par un pathogène sont le plus souvent bénéfiques à l'organisme en participant à son élimination. Alors que, leur activation excessive, prolongée ou se déroulant dans un site inapproprié, peut conduire à des lésions tissulaires sévères, impliquées dans la physiopathologie de nombreuses maladies inflammatoires aiguës ou chronique. (**Abuaf et al,2018**).

Les polynucléaires neutrophiles sont produits dans la moelle osseuse sous l'influence de l'environnement stromal et de facteurs de croissance comme le GM-CSF (Granulocyte Monocyte-Colony Stimulating Factor) et du G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor). Les poly- nucléaires aux différents stades de maturation présents dans la moelle osseuse constituent une réserve rapidement mobilisable en cas d'infection. Après leur maturation médullaire, les polynucléaires quittent la moelle osseuse et passent dans la circulation sanguine. Une diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles circulants (neutropénie) expose à un risque infectieux. Leur demi-vie dans le sang est généralement brève (quelques heures à quelques jours). Une migration rapide et massive des polynucléaires

neutrophiles du sang circulant vers un tissu peut survenir en cas d'apparition d'un foyer inflammatoire où ces cellules exercent leur rôle puis meurent.

De plus, en l'absence de stimulus inflammatoire, ils meurent spontanément par apoptose en moins de 3 jours et peuvent être phagocytés par les macrophages, évitant ainsi la libération de leur contenu toxique.

✓ Eosinophiles

L'éosinophile a un noyau bilobé et des granulations colorées spécifiquement en rouge orangé par la technique habituellement utilisée. Ces cellules sont essentiellement pro inflammatoire qui peut libérer leurs granulations spécifiques cytotoxiques à bas bruit ou en réponse à un stimulant. Sont recrutés sur les lieux de l'inflammation en particulier par l'éotaxine-1(CCL11) et l'IL5. Ils jouent un rôle important dans la réponse antiparasitaire, mais aussi contribuent également à des pathologies allergiques chroniques comme l'asthme.

✓ Basophiles

Les basophiles à un noyau bilobé peut visible à un cytoplasme riche en granulations méta chromatiques contenant de l'histamine ainsi que des éléments très acides, cytotoxiques et pro-inflammatoires. Ils deviennent matures dans la moelle osseuse puis migrent dans le sang vers les tissus dans certaines conditions pathologique comme les allergies et les parasitoses, malgré leur nombre est très faible, ils jouent un rôle central en conjonction avec les mastocytes tissulaires, présent en abondance dans les muqueuses. (Abuaf *et al*,2018).

I-1.1.2. Les phagocytes mononuclés :

✓ Les monocytes

Ont également un cytoplasme granuleux contenant de nombreuses enzymes comme les polynucléaires neutrophiles, et moins nombreux que les granulocytes, ils circulent dans le sang et adhèrent aux parois vasculaires avant de migrer dans les tissus en réponse à certains facteurs chimiotactiques, où ils s'y différencieront en macrophages avec une durée de vie beaucoup plus longue que les polynucléaires neutrophiles. Ces macrophages peuvent également se différencier en cellules spécialisées résidant dans le tissu conjonctif de nombreux organes (cellules de Kupffer pour le foie, microglie pour le SNC, macrophages alvéolaires pour les poumons).

Les macrophages font partie des « cellules sentinelles » tissulaires et expriment des centaines de molécules leur permettant de scruter leur environnement, l'état des tissus adjacents (normal, apoptotique, altéré, nécrotique...), les métabolites (oxygène, glucose, pH...), les lipoprotéines (LDL, HDL...), les immunoglobulines, les molécules du complément, les cytokines (récepteur IFN- γ) et les micro-organismes infectieux.

La principale fonction des monocytes et macrophages est la phagocytose et la sécrétion de cytokines qui peuvent activer ou diminuer l'inflammation selon le sous-type et l'état d'activation de la cellule. Ils participent également par leur fonction de « nettoyage » des débris et des cellules mortes aux mécanismes de résolution de l'inflammation et à l'homéostasie tissulaire. En conditions inflammatoires les monocytes peuvent également se différencier en cellules dendritiques.

✓ Les cellules dendritiques

Sont un autre type de « cellules sentinelles » des tissus qui constituent un pont essentiel entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Elles produisent de très nombreuses cytokines de la réponse inflammatoire. Sont localisées dans de nombreux tissus et organes dans un état immature ayant une importante capacité de capture d'antigènes.

À l'inverse, lorsqu'elles quittent les tissus et migrent vers les tissus lymphoïdes, elles subissent un processus de maturation qui leur fait perdre cette capacité au profit de l'acquisition d'une propriété de présentation des antigènes aux lymphocytes T. Ce sont les Cellules présentatrices d'antigènes (CPA) les plus importantes car elles sont capables d'activer des lymphocytes T naïfs, et jouent ainsi un rôle majeur dans l'initiation de la réponse immunitaire adaptative. Il existe plusieurs types de cellules dendritiques qui possèdent des propriétés différentes. (Abuaf *et al*,2018).

I-1.1.3. Les mastocytes :

Sont des cellules exclusivement tissulaires très riches en granulations. Elles sont issues de la moelle osseuse et terminent leur maturation dans les tissus où elles peuvent se multiplier et séjourner plusieurs mois. Elles sont particulièrement nombreuses dans la peau et les muqueuses. Elles ont la particularité de pouvoir libérer par dégranulation très rapidement de grandes quantités de médiateurs inflammatoires (en particulier l'histamine) en réponse à de nombreux stimulants. Elles ont un rôle crucial dans le déclenchement, l'entretien, et la régulation des réponses immunitaires innées, mais participent également à la réponse

immunitaire adaptative. Elles sont au centre des mécanismes de l'hypersensibilité immédiate et des réponses antiparasitaires (**Abuaf *et al*,2018**).

I-1.1.4. Les NK :

Les lymphocytes Natural Killer (NK) sont des cellules cytotoxiques localisées dans le sang et les organes lymphoïdes périphériques reconnaissent les cellules infectées (en particulier par les virus) ou les cellules modifiées (les cellules tumorales) par des anti-corps de type IgG. Elles disposent de deux fonctions effectrices principales : la cytotoxicité par la libération des granules cytotoxiques contenant des protéines telles que la perforine ou les granzymes et la sécrétion des cytokines comme l'IFN- γ ; TNF- α ; GM-CSF ; MIP-1 β . Ces cytokines et plus particulièrement l'IFN- γ ont des propriétés antivirales et anti-tumorales capable de potentialiser les effets de l'immunité innée et de l'immunité adaptative.

Ces lymphocytes font partie de l'immunité innée car ils n'expriment pas de récepteur à l'antigène comme le TCR ou le BCR. Ils expriment cependant des récepteurs activateurs ou inhibiteurs à la surface des cellules NK. (**Pelletier *et al*,2013**).

Parmi les récepteurs inhibiteurs, il y a certains KIR (de killer immunoglobulin-like receptors), les ligands des KIR sont des molécules classiques du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I (HLA-A, B et C) exprimées par la grande majorité des cellules du corps. Un autre important récepteur inhibiteur de cellules NK est le CD94-NKG2A. Ce récepteur hétéro-dimérique reconnaît les molécules non classiques du CMH de classe I (HLA-E). Les molécules de HLA-E présentent des peptides dérivés de molécules classiques et non classiques du CMH de classe I. Les cellules NK exprimant le CD94-NKG2A sont donc capables de capter l'expression globale des molécules de CMH de classe I. Finalement, le CD161 est également un récepteur inhibiteur de cellules NK et son ligand est le lectin-like transcript I. Parmi les principaux récepteurs activateurs de cellules NK, il y a le CD16, le NKG2D, les récepteurs de cytotoxicité naturelle (NCR, de natural cytotoxicity receptors) et certains KIR. Le CD16 est capable de se lier à la région Fc des immunoglobulines. Pour sa part, le NKG2D est exprimé à la surface de toutes les cellules NK. Ses ligands, MICA/B (de major histocompatibility complex class I chain-related gene A and gene B) et ULBP1-4 (de UL16 binding protein) ne sont pas exprimés par les tissus normaux,

mais sont plutôt induits dans des conditions de stress tel qu'une infection virale ou une transformation maligne.

Les NCR sont composés du NKp30, NKp44 et NKp46. Les ligands du NKp30 sont la protéine pp65 du cytomegalovirus humain, le BAT3 (de HLA-B-associated transcript 3) et le B7-H6 tous deux exprimés par les cellules tumorales. Le NKp44 et le NKp46 peuvent tous les deux se lier à l'hémagglutinine de l'influenza et du virus Sendai. Le NKp44 reconnaît également la protéine constituant l'enveloppe du virus dengue et du virus West Nile, Finalement, certains KIR sont des récepteurs activateurs et ils peuvent être importants pour certains processus physiologiques (Pelletier *et al*,2013).

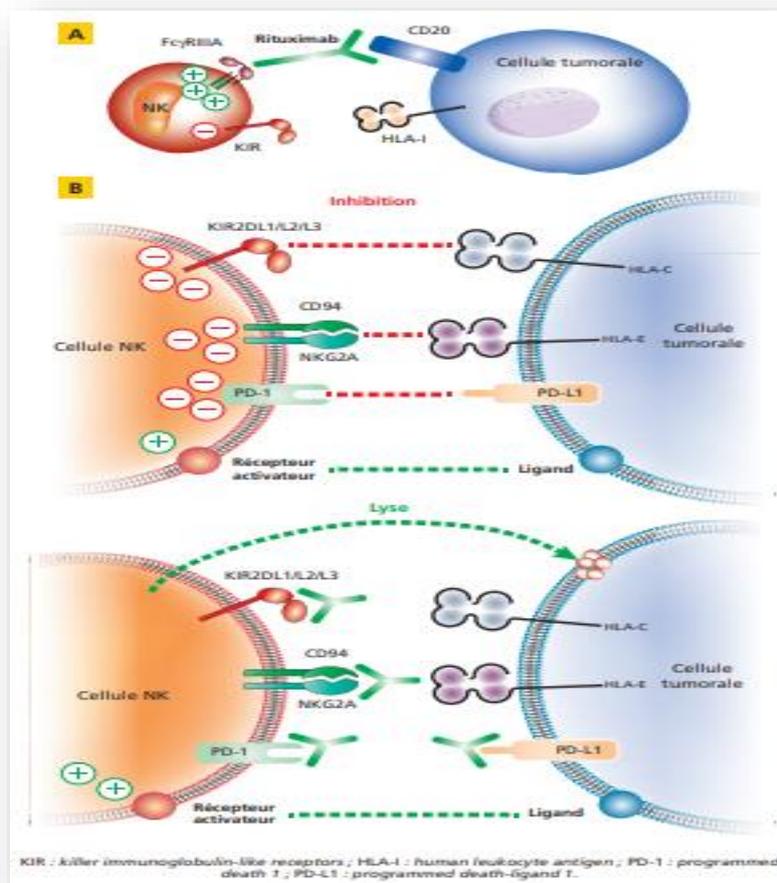


Figure 01 : Fonctions des cellules NK (Chiossone *et al*,2017).

I-1.2. Les médiateurs solubles de l'immunité innée

De très nombreux médiateurs circulants issus des cellules immunitaires et des cellules tissulaires environnantes participent à l'initiation, la pérennisation puis la régulation de la réponse inflammatoire et de l'immunité innée. Les principaux sont les suivants :

I-1.2.1. Système du complément :

C'est un ensemble d'environ trente protéines synthétisées très majoritairement par les hépatocytes. Elles représentent environ 5% de l'ensemble des protéines cytoplasmiques. Faisant partie de l'immunité innée par la capacité de ces protéines à reconnaître une cible de façon non spécifique, le complément favorise l'inflammation mais peut également directement lyser le pathogène, recouvrir (opsoniser) le pathogène afin de faciliter la phagocytose ou encore augmenter la capacité d'élimination des complexes immuns (Ag-Ac) lors d'une réponse immunitaire adaptative. Ce système peut activer par trois voies (voie classique, lectines et alterne) (**Guéguinou *et al*, 2012**).

I-1.2.2. Les cytokines :

Sont des petites protéines soluble ou membranaire qui sont libérées par des diverses cellules de l'organisme habituellement en réponse à un signal d'activation et qui induisent des réponses par liaison à des récepteurs spécifiques. Les cibles de ces cytokines de l'immunité innée sont les cellules de l'immunité innée elles-mêmes, mais aussi des organes comme le foie (synthèse des protéines de la phase aigüe comme la CRP), hypothalamus (induction de la fièvre) ou les cellules endothéliales (activation de la coagulation). Elles peuvent agir de manière autocrine modifiant alors le comportement de la cellule qui libère la cytokine ou de manière paracrine modifiant le comportement des cellules adjacentes. Certaines cytokines peuvent agir de manière endocrine modifiant le comportement des cellules distantes

(**Revillard *et al*,2001**).

Au cours de la réponse innée, toutes les cellules immunitaires ainsi que les cellules épithéliales et endothéliales peuvent produire des cytokines. On distingue principalement :

- Les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF, l'IL-1, l'IL-6, l'IL-12, les IFN α β et γ , l'IL-15.
- Les cytokines chimio-attractantes (chimiokines) comme CXCL8 (IL-8).
- Les cytokines régulatrices de l'inflammation comme l'IL-10 ou le TGF β .

Il est important de noter que même si la production de cytokines par les polynucléaires neutrophiles est inférieure à celle des monocytes ou des macrophages, ce sont les premières cellules infiltrant massivement le foyer inflammatoire, et leur production locale de cytokines peut être déterminante à ce stade précoce de la réponse immunitaire innée (**Abuaf *et al*,2018**).

I-1.2. 3. Les enzymes et peptides antimicrobiens :

Les polynucléaires et les mastocytes peuvent sécréter rapidement par exocytose granulaire des protéines aux propriétés antimicrobiennes et inflammatoires.

Ces protéines peuvent être directement antimicrobiennes (protéases myéloperoxydase.), agir indirectement en séquestrant des nutriments essentiels aux microbes (lactoferrine) et participer à la réponse inflammatoire en hydrolysant la matrice extracellulaire (élastase, métalloprotases)

I-1.2. 4. autres médiateurs solubles :

✓ **Les médiateurs lipidiques de l'inflammation** : sont produits de novo à partir des phospholipides des membranes cellulaires par les cellules d'immunité innée en réponse à leur activation. Ils comprennent en particulier des leucotriènes, des prostaglandines.

Leurs effets sont très divers et s'exercent sur un grand nombre de types cellulaires. Ils contribuent entre autres à l'activation de l'endothélium, au recrutement des cellules (chimiotactisme) et au nociception.

✓ **L'histamine** : est sécrétée lors de la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Elle provoque entre autres une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire facilitant le recrutement de cellules circulantes.

✓ **La substance P** : est un neuropeptide produit entre autres par les mastocytes et un des médiateurs responsables du signal de douleur (**Abuaf *et al*.2018**).

✓ **I -2. Les Mécanismes d'action de l'immunité innée :**

I -2.1. L'initiation de la réaction inflammatoire :

Les épithéliums continus de la peau et des tractus digestif, respiratoire et urogénital constituent des barrières physiques et chimiques (pH, enzymes, protéines antimicrobiennes) contre les infections. Quand ces barrières sont compromises, les tissus lésés et/ou les microorganismes vont activer la réponse inflammatoire via des signaux de danger. Les signaux de danger (microorganismes, produits de dégradation tissulaire, cytokines pro-inflammatoires...) vont activer les cellules résidentes des tissus, notamment les mastocytes et les macrophages.

Ceux-ci vont sécréter des substances (histamine, TNF α ...) qui vont activer les cellules endothéliales (expression de molécules d'adhérence), augmenter la perméabilité vasculaire et provoquer une vasodilatation. Ce processus permet de faciliter le recrutement des cellules immunitaires circulantes depuis le sang vers les tissus (diapédèse).

Cliniquement, cette activation va se traduire par les 4 signes cardinaux de l'inflammation rougeur, chaleur, douleur, tuméfaction (œdème) (**Abuaf *et al*,2018**).

I -2.2. Le recrutement et migration des phagocytes :

Les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/macrophages sont des cellules mobiles capables de migrer très rapidement vers un site infectieux ou inflammatoire.

Cette migration se fait sous l'effet d'un gradient de concentration de molécules chimio-attractantes émises par l'agent pathogène ou induites par celui-ci. Des récepteurs pour ces molécules, présents à la surface des polynucléaires neutrophiles ou des monocytes/macrophages, induisent une migration dirigée dans le sens du gradient (chimiotactisme). Les principaux facteurs chimio-attractants sont des dérivés des protéines bactériennes (comme les N-formyle peptides), des facteurs lipidiques (comme le PAF ou le leucotriène B4 [LTB₄]), les anaphylatoxines issues du complément et, enfin, des chimiokines.

Sous l'effet de ces différents stimuli issu de foyers inflammatoires, les cellules circulantes capables d'adhérer aux cellules endothéliales des vaisseaux, se glissent entre celles-ci par diapédèse et se dirigent de façon orientée vers leur cible tissulaire. Cette migration dépend de molécules d'adhérence exprimées d'une part par les cellules circulantes, et en plus par les cellules endothéliales. Les premières cellules à migrer vers les foyers infectieux sont les

polynucléaires neutrophiles, cette migration fait intervenir une adhérence réversible aux cellules endothéliales par l'intermédiaire de molécules de la famille des sélectines, principalement les E- et P-selectines (CD62E et CD62P) à la surface des cellules endothéliales activées et la L-sélectine à la surface des polynucléaires neutrophiles.

Ceci induit un ralentissement du flux des polynucléaires neutrophiles et initie la phase dite de roulement à la surface de l'endothélium activé. Les liaisons avec les protéines d'adhérence ainsi que le contact avec les chimiokines fixées à l'endothélium vont permettre l'activation des intégrines de surface du poly- nucléaire, en particulier la β 2-intégrine CD11b/CD18. Les β 2-intégrines se fixent aux molécules d'adhérence ICAM (Inter-Cellular Adhesion Molecules) exprimées à la surface des cellules endothéliales. Cette liaison est irréversible et induit l'arrêt des cellules et leur immobilisation sur l'endothélium inflammatoire. Les cellules immobilisées peuvent ensuite traverser la paroi vasculaire vers le foyer inflammatoire (diapédèse), cette diapédèse est active et fait intervenir en particulier la contraction réversible des cellules endothéliales et un grand nombre de molécules d'adhérence, comme les PECAMS (Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecules) (**Abuaf *et al*,2018**).

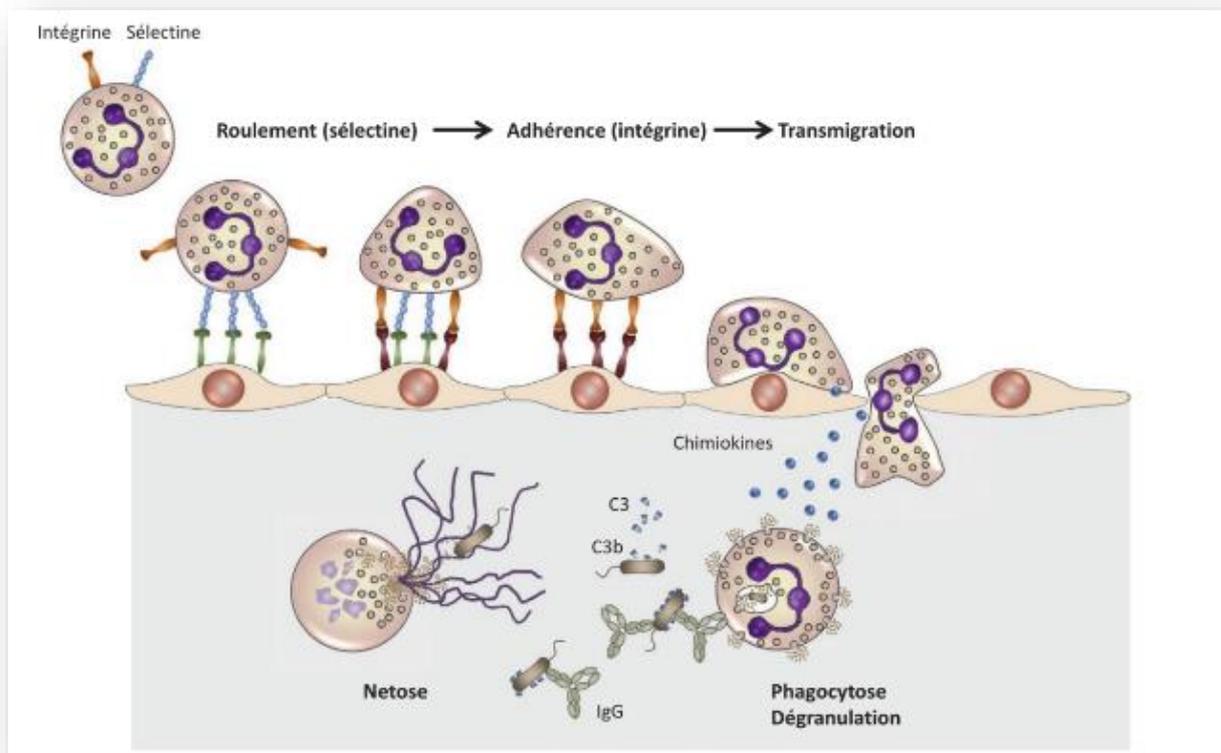


Figure 02 : propriétés fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles.

(Abbas *et al.*,2016).

I -2.3. La reconnaissance des signaux de danger :

Arrivés au contact de l'agent pathogène, les polynucléaires neutrophiles et les monocytes reconnaissent leur cible grâce à des récepteurs de reconnaissance de motifs, les PRRs, qui se fixent à des motifs moléculaires conservés au cours de l'évolution des microorganismes, les PAMPs. Les PRRs peuvent aussi reconnaître des molécules libérées par les cellules endommagées ou nécrotiques en dehors de toute infection, les DAMPs.

Il existe plusieurs familles de PRRs : certains sont membranaires (membranes plasmique et endosomale) comme les TLRs (Toll-like Receptors), d'autres cytoplasmiques comme les NLRs (NOD-Like Receptors). Les PRRs reconnaissent des motifs différents selon leur type. Comme exemple, TLR4 reconnaît les Lipopolysaccharides (LPS) des bactéries Gram négatives, TLR2 reconnaît les peptidoglycanes des bactéries Gram positives et TLR7 reconnaît les ARN viraux. Leur engagement active différents mécanismes aboutissant à

l'amplification de la réponse inflammatoire, à la stimulation de la bactéricidie, à la régulation de la migration et à l'apoptose (**Abuaf et al,2018**).

I-2.4. Les mécanismes effecteurs de l'immunité innée :

A. L'opsonisation

La fixation des polynucléaires neutrophiles et des monocytes/macrophages à leur cible est facilitée si cette dernière est opsonisée par des immunoglobulines (particulièrement IgG1 et IgG3) ou des protéines du complément (principalement C3b).

Les molécules douées de cette propriété sont appelées opsonines. Les immunoglobulines se fixent de façon spécifique sur les épitopes de l'agent pathogène par leurs fragments Fab et sur les récepteurs cellulaires aux immunoglobulines par leur fragment Fc.

Les polynucléaires neutrophiles expriment constitutivement deux récepteurs Fcy de faible affinité, CD32a (FcyRIIa) et CD16b (FcyRIIIb), tandis que les monocytes expriment CD64 (FcyRI, forte affinité), CD32a et CD16a (FcyRIIIa, faible affinité).

Les protéines provenant de l'activation du complément, notamment C3b et C3bi, se déposent à la surface de l'agent pathogène et se lient aux récepteurs CR1 (CD35), CR2 (CD21), CR3 (CD11b/CD18) et CR4 (CD11c/CD18) des cellules immunitaires.

B. La phagocytose

La reconnaissance et l'adhérence à la cible sont le plus souvent suivies par l'ingestion de la particule lorsque sa taille le permet (phagocytose). L'ingestion du pathogène se fait grâce à la formation du phagosome, vacuole contenant la particule ingérée.

Un phagolysosome est ensuite constitué lorsque les diverses granulations contenues dans le phagocyte ont fusionné avec le phagosome. Tous ces événements permettent une destruction optimale de l'agent pathogène dans l'espace protégé du phagolysosome. Les débris du micro-organisme digéré sont ensuite éjectés à l'extérieur. (**Abbas et al,2016**)

C. La dégranulation

Le mécanisme de dégranulation est effectué principalement par les polynucléaires et permet le déversement rapide (quelques secondes) de substances bactéricides à l'extérieur de la cellule, mais également dans le phagosome.

On peut noter que la centaine d'enzymes différentes présentes dans les polynucléaires permettent la destruction de pratiquement toutes les structures biologiques. Les mieux connues sont la myéloperoxydase qui fabrique des composés bactéricides (et les protéases comme l'élastase qui dégrade les Structures bactériennes. En plus des enzymes, les granulations contiennent des molécules bactéricides, des médiateurs de l'inflammation et des cytokines.).

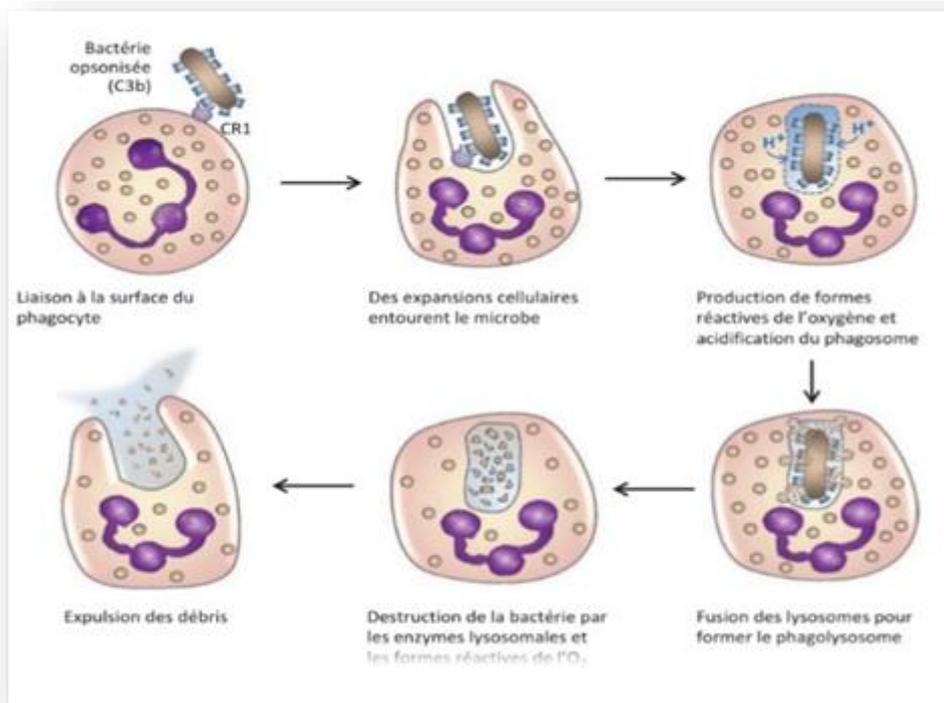


Figure 03 : mécanismes effecteurs utilisés par les polynucléaires neutrophiles

(Abbas *et al*,2016)

D. L'explosion oxydative

L'explosion oxydative, correspondant à la production de formes réactives de l'oxygène (FRO) par activation du système enzymatique de la NADPH oxydase de type 2 ou NOX-2. les principaux producteurs de FRO sont les polynucléaires neutrophiles et les monocytes.

Ces FRO altèrent la structure des protéines, des lipides et des acides nucléiques participant ainsi à la destruction des micro- organismes infectieux La NOX-2 est une enzyme complexe formée de composants cytosoliques et membranaires qui vont se regrouper au moment de

l'activation cellulaire afin de permettre le transfert d'un électron sur l'oxygène et former l'anion superoxyde. Ce composé instable va ensuite permettre la production de plusieurs FRO microbicides comme le peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée) ou l'acide hypochloreux (principe actif de l'eau de Javel) grâce à la MPO.

Un déficit héréditaire nommé granulomatose septique familiale (ou chronique) correspond à un déficit en un des composants de la NOX-2 et se manifeste par des infections sévères à répétition, attestant l'extrême importance de cette enzyme dans la réponse anti-infectieuse.

De plus, la NO-synthase inductible, autre enzyme des cellules de l'immunité innée, permet la production de monoxyde d'azote qui combiné avec les FRO forme du peroxyde microbicide. (Abuaf *et al*,2018).

E. La Nétose

La production de Neutrophil Extracellular Traps (NETs) est un mécanisme appelé nétose, correspondant à la libération de filaments d'ADN issus du noyau ou des mitochondries, recouverts de nombreux composants microbicides provenant des granulations ou du cytoplasme. Ces NETs constituent des pièges physiques pour capter, en particulier les micro-organismes de grande taille comme les champignons.

Ce mécanisme semble principalement le fait des polynucléaires neutrophiles, mais il a pu être observé dans d'autres cellules myéloïdes. Il est important de noter que produits de façon excessive ou inappropriée dans le milieu extracellulaire tous les composants microbicides décrits ci-dessus peuvent participer à la survenue de lésions tissulaires au site inflammatoire. C'est la raison pour laquelle il est nécessaire qu'une phase de régulation de l'inflammation et de réparation tissulaire se mette rapidement en place (Abuaf *et al*,2018).

II- Immunité adaptative (acquise) :

À la suite de l'interaction entre un agent infectieux et l'immunité innée, l'immunité adaptative (deuxième ligne de défense) entre en action dans les tissus lymphoïdes, surtout dans les ganglions et la rate. Spécifiquement contre les microbes pathogènes (capables de provoquer des maladies) qui peuvent avoir évolué afin de résister à l'immunité naturelle. On distingue deux types d'immunité adaptative, dénommés immunité humorale et immunité

cellulaire, qui font intervenir différentes cellules et molécules, et sont destinés à s'opposer respectivement aux microbes extracellulaires et aux intracellulaires.

L'immunité humorale comporte principalement les anticorps produits par les plasmocytes (IgG ; IgM ; IgA ; IgE ; IgD). Chaque anticorps reconnaît une région spécifique d'un antigène (Ag). Une large diversité de molécules (protéines, carbohydrates, lipides) peut être ciblées et neutralisées par des Ac spécifiques.

Les anticorps sont présents dans les muqueuses où ils empêchent les pathogènes et diverses molécules microbiennes, comme des toxines, d'accéder à l'intérieur de l'hôte. Ils sont aussi présents dans la circulation où ils peuvent neutraliser les Ag et déclencher une réponse cytotoxique et rapide (ADCC pour antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity), voire l'activation des phagocytes via leurs récepteurs membranaires (FcR) qui reconnaissent les domaines Fc des Ac, conduisant à la phagocytose et la destruction des Ag. (**Papargyris , 2019**).

Les anticorps ne peuvent pas atteindre les microbes qui vivent et se divisent à l'intérieur de cellules infectées. La défense mise en œuvre contre ces microbes intracellulaires porte le nom d'immunité cellulaire, car elle s'exerce par l'intermédiaire de cellules, appelées lymphocytes T auxiliaires (CD4+) et les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+). Les premières sont des régulateurs de la réponse immunitaire et les deuxièmes sont capables de détruire les cellules infectées ou tumorales de manière spécifique à l'antigène.

Les cellules CD4+ et CD8+ s'activent via des récepteurs spécifiques (TCR) qui reconnaissent des Ag protéiques exposés sur les molécules CMH I/II des cellules dendritiques.

Le récepteur TCR en interaction avec les molécules CMH I/II qui présentent des Ag, induit des signaux de prolifération aux lymphocytes, qui se multiplient avant d'être libérés dans la circulation. Une fois dans la circulation, ils peuvent être recrutés sous l'effet des chimiokines dans les sites inflammatoires.

Les cellules CD4+ recrutées vont alors sécréter des cytokines pro-inflammatoires (ex. TNF α , IL-2, IFN γ) qui peuvent induire la réponse immunitaire (activation cellulaire) et donner aux cellules CD8+ les signaux nécessaires pour devenir cytotoxiques et attaquer directement les cellules infectées ou tumorales. Les anticorps produits par les lymphocytes B sont donc destinés à reconnaître de manière spécifique les antigènes microbiens extracellulaires.

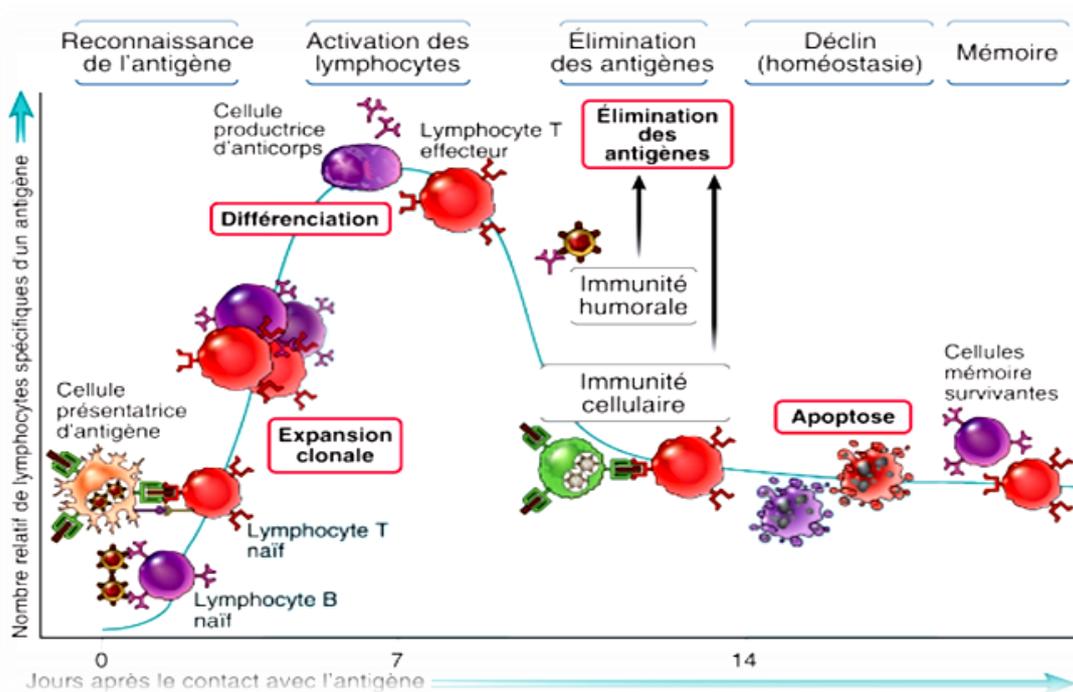


Figure 04 : phases des réponses immunitaires adaptatives (Abbas *et al*, 2016).

Le système immunitaire adaptatif est capable de distinguer des millions d'antigènes ou parties d'antigènes différents et réagit de manière plus forte et plus efficace lors d'expositions répétées au même antigène. La réponse au premier contact, appelée réponse immunitaire primaire, est assurée par des lymphocytes dits naïfs, qui rencontrent l'antigène pour la première fois. Les rencontres ultérieures avec le même antigène déclenchent des réactions, appelées réponses immunitaires secondaires qui sont généralement plus rapides, plus importantes et plus efficaces pour éliminer l'antigène que les réponses primaires.

Les réponses secondaires résultent de l'activation des lymphocytes mémoire, qui sont des cellules à longue vie induites au cours de la réponse immunitaire primaire. La mémoire immunologique optimise la capacité du système immunitaire à combattre des infections persistantes et récurrentes, dans la mesure où chaque rencontre avec un microbe génère davantage de cellules mémoire et active les cellules mémoire induites antérieurement. Donc Ce qui caractérise l'immunité adaptative est la mémoire, spécificité et diversité (Abuaf *et al*, 2018).

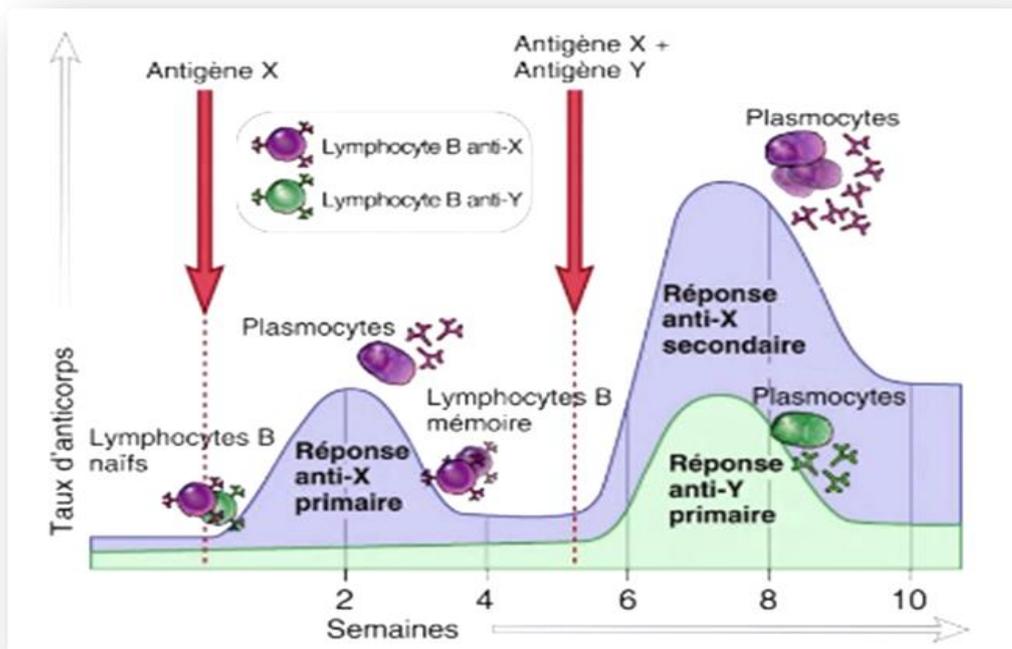
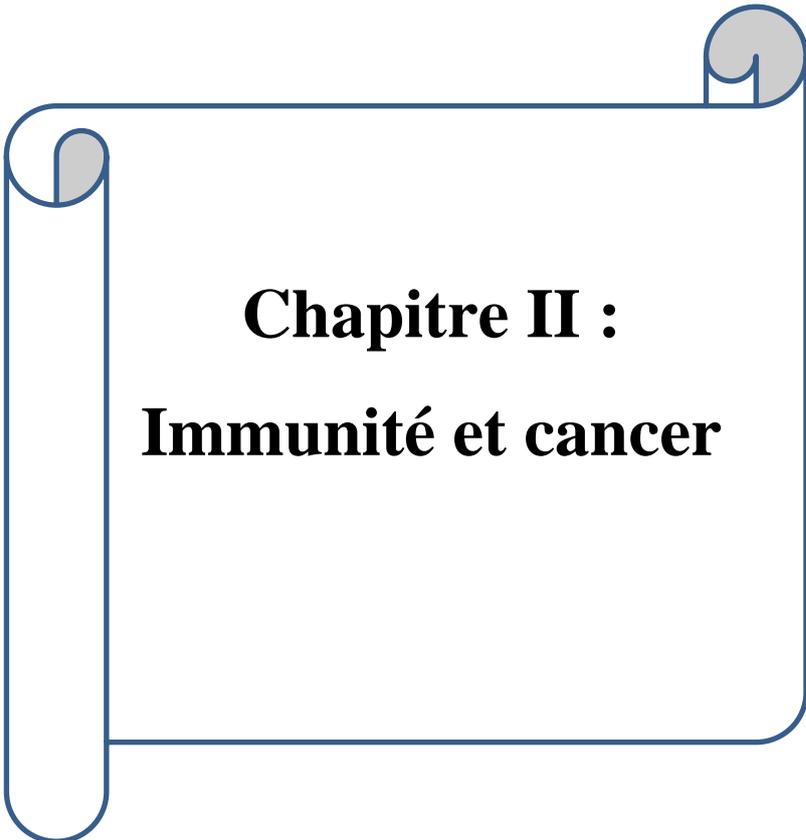


Figure 05 : Réponses immunitaires primaire et secondaire.

(Abbas et al., 2016).



Chapitre II :
Immunité et cancer

Partie I : physiopathologie de cancer

Le mot « cancer » est un terme générique désignant un large groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme. On parle aussi de tumeurs malignes et de néoplasmes. L'un des traits caractéristiques du cancer est la multiplication rapide de cellules anormales à la croissance inhabituelle, qui peuvent ensuite envahir des parties voisines de l'organisme, puis migrer vers d'autres organes. On parle alors de métastases. (Site web de l'OMS)

La présence de métastases étendues est la principale cause de décès par cancer. Bien qu'ayant bénéficié des nombreuses avancées médicales dans la prévention, le diagnostic et le traitement des cancers, la survie des patients dépend du type de cancer et de l'étendue de la maladie. À l'origine de près de 10 millions de décès en 2020, le cancer est l'une des principales causes de mortalité dans le monde en 2020 (Près d'une mort sur six est due au cancer) les cancers les plus courants (en termes de nombre de cas recensés) étaient les suivants le cancer du sein (2,26 millions de cas), Cancer du poumon (2,21 millions de cas), cancer colorectal (1,93 million de cas), cancer de la prostate (1,41 million de cas), cancer de la peau (non-mélanome) (1,20 million de cas). En vue de réduire le taux de mortalité prématurée due au cancer l'Assemblée mondiale de la Santé a adopté la résolution WHA70.12 sur la « Lutte contre le cancer dans le cadre d'une approche intégrée », invitant instamment les États membres et l'OMS à accélérer leur action pour atteindre les objectifs définis dans le Plan d'action mondial pour la lutte contre les maladies non transmissibles 2013-2020 et le Programme de développement durable à l'horizon 2030 de l'ONU, d'autre par L'OMS et le CIRC collaborent avec d'autres institutions des Nations Unies afin de jouer un rôle de premier plan dans l'enregistrement des cas de cancer, la mortalité et la survie à travers le monde, l'identification de ses causes, l'explication des mécanismes de la carcinogénèse et l'élaboration de stratégies scientifiques en vue de lutter contre la maladie (Site web de l'OMS) .

I- l'acquisition des propriétés biologiques tumorale « *Hall marks* » :

Dès les années 2000, les avancées de la recherche en oncologie a montré à la fois la grande diversité, mais aussi la grande complexité des mécanismes de la tumorigénèse.

Afin de rationaliser et conceptualiser la tumorigénèse, Douglas Hanahan et Robert Weinberg ont suggérés les propriétés majeures acquises par les cellules saines lors de leurs

transformations et croissance néoplasique, et cruciales à la formation de tumeur ou « Hallmarks of Cancer ».

(Velut *et al*, 2022).

Les auteurs ont proposé, en 2000, six altérations essentielles que partagent toutes les cellules tumorales au niveau cellulaire :

➤ **L'autonomie vis-à-vis des signaux de croissance**

Alors que les cellules normales dépendent des signaux de croissance externes pour leur prolifération, les cellules cancéreuses peuvent générer la plupart des signaux de croissance par elles-mêmes, réduisant considérablement ou éliminant leur dépendance aux stimuli externes. Un corollaire à cette observation était une nouvelle vision du cancer en tant que tissu complexe dans lequel les cellules malignes cooptent les cellules normales environnantes pour fournir les signaux de croissance nécessaires, servant de collaborateurs actifs plutôt que de spectateurs passifs.

➤ **L'insensibilité aux signaux antiprolifératifs qui se traduit par des dysfonctionnements dans les mécanismes de régulation négative du cycle cellulaire**

La perte du contrôle physiologique de la prolifération cellulaire peut mettre en jeu : l'inactivation des mécanismes de contrôle physiologiques du cycle cellulaire (inhibiteurs de Cyclines/Cyclin-Dependent Kinase (CDKs), pRb et p53), l'inactivation du récepteur ou un autre maillon de la chaîne de transduction de signaux antiprolifératifs tels que le Tumor Growth Factor β (TGF β), l'échappement à la différenciation cellulaire (Rezgoun MI, 2021).

➤ **La capacité à éviter l'apoptose**

Les deux premières capacités acquises par la cellule cancéreuses sont dues à des altérations au niveau du génome. À l'état normal, la cellule dispose de plusieurs systèmes de surveillances capables de détecter des altérations au niveau du génome et d'enclencher, en conséquence, les mécanismes de réparation de l'ADN. Cependant, si la réparation s'avère impossible, la cellule s'oriente vers l'apoptose. Les cellules tumorales sont capables d'échapper à l'apoptose par : la sécrétion autocrine de facteurs de survie cellulaire (Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF1), IGF2 et Inter-Leukine 3 (IL-3)), l'inactivation d'activateurs physiologiques de l'apoptose tels que la protéine BCL2-associated X protein (BAX), mais, en particulier, la cellule cancéreuse parvient à échapper à cette mort par la surexpression d'inhibiteurs physiologiques de l'apoptose tels que B-Cell Lymphoma (BCL-2)(Rezgoun MI,2021).

➤ **Une capacité proliférative infinie conséquence d'un dérèglement dans les mécanismes de régulation positive du cycle cellulaire**

En comparaison avec une cellule normale, la croissance d'une cellule cancéreuse est stimulée de façon non physiologique. Les mécanismes par lesquels la cellule cancéreuse parvient à cet état sont variables : production autocrine de facteurs de croissance, induction de la production de ces facteurs par le stroma tumoral, surexpression des récepteurs pour les facteurs de croissance, mutation et activation constitutionnelle de ces récepteurs, activation par mutation ou hyper-expression d'un ou plusieurs maillons de la chaîne de transduction des signaux mitogènes. Ces mécanismes sont en général, mutuellement exclusifs et ce du fait que chacun suffit à ces cellules pour acquérir cette capacité.

➤ **L'induction durable de la néo-angiogenèse**

Le tissu tumoral en croissance a des besoins accrus en oxygène et en nutriments et, pour continuer à se développer, il doit déclencher la formation d'un nouveau système vasculaire en libérant des signaux pro-angiogéniques. Au moment où les auteurs ont codifié cette caractéristique, il avait été établi que les tumeurs passent par un « commutateur angiogénique » qui leur permet de passer de lésions microscopiques à des lésions macroscopiques.

➤ **Invasion tissulaire et métastase**

Est définie par la capacité des cellules tumorales à migrer en empruntant les voies de circulation sanguine et/ou lymphatique, à s'implanter dans un site distant puis à proliférer. L'invasion désigne la capacité des cellules tumorales d'infiltrer les tissus avoisinants. Les cellules tumorales prolifèrent dans les organes atteints, formant des foyers secondaires, souvent multiples. La métastase définit la tumeur qui est soit bénigne, soit maligne : les tumeurs malignes sont celles qui peuvent se propager par invasion et métastases tandis que des tumeurs bénignes ne peuvent que grandir sur place (localement) (**Rezgoun MI, 2021**).

En 2011, les mêmes auteurs ont actualisé les « *Hallmarks of cancer* » en y intégrant 4 nouvelles caractéristiques

- La reprogrammation du métabolisme énergétique : Alors que les cellules normales utilisent l'oxygène pour traiter le glucose et produire de l'énergie, les cellules malignes peuvent passer à la glycolyse aérobie même en présence d'oxygène (ce que l'on appelle l'effet Warburg). Bien que ce mécanisme soit moins efficace, il est plus

rapide et génère plusieurs précurseurs intermédiaires utilisés par les cellules cancéreuses comme blocs de construction pour fabriquer des protéines, de l'ADN et des lipides pour soutenir leur prolifération rapide.

D'autres cellules cancéreuses peuvent utiliser le lactate comme principale source d'énergie.

➤ **L'échappement au système immunitaire**

Hanahan et Weinberg ont discuté des preuves à l'appui du rôle central joué par le système immunitaire en tant que barrière à la tumorigènes, y compris des études sur des modèles de souris démontrant que les tumeurs induites par des carcinogènes se développaient et se développaient plus rapidement chez les souris immunodéficientes, en particulier si elles manquaient de cellules T cytotoxiques et auxiliaires ou les cellules tueuses naturelles et les observations selon lesquelles les tumeurs humaines à forte infiltration immunitaire avaient un meilleur pronostic :

➤ **L'instabilité génétique des tumeurs.**

➤ **L'inflammation chronique**

L'édition 2011 a également identifié l'inflammation favorisant la tumeur comme une nouvelle caractéristique habilitante. Alors que les infiltrats immunitaires étaient historiquement considérés comme un signe de la réaction du système immunitaire contre la tumeur, au moment de la publication de la deuxième revue, l'effet promoteur de la tumeur de certaines cellules inflammatoires était devenu clair. (Velut *et al.*, 2022). Les auteurs ont expliqué comment l'inflammation favorise de multiples capacités caractéristiques en fournissant des facteurs de croissance, de survie et pro-angiogéniques, et en libérant des produits chimiques, tels que des espèces réactives de l'oxygène, qui peuvent provoquer des mutations supplémentaires dans les cellules cancéreuses voisines.

Enfin en 2022, une dernière version publiée par Douglas Hanahan intègre 4 caractéristiques des « *Hallmarks of cancer* »

➤ **La sénescence**

La sénescence est due à un raccourcissement des télomères à chaque cycle de division jusqu'à atteindre une longueur critique initiant ainsi le phénomène de mort apoptotique.

Cependant, dans les cellules souches et germinales, la longueur des télomères est maintenue par la télomérase. L'expression du gène de la télomérase est réprimée dans toutes les cellules normales de l'organisme (excepté les cellules souches et germinales). La cellule cancéreuse parvient à échapper à cette fatalité ; immortalisation par expression du gène de la télomérase ou par activation de mécanismes alternatifs permettant la maintenance des télomères.

➤ **La plasticité phénotypique et la perturbation de la différenciation**

La différenciation terminale dans les cellules normales est associée à un arrêt permanent de la prolifération, et de plus en plus de preuves indiquent que les cellules malignes échappent à la différenciation et libèrent ce que l'on appelle la plasticité phénotypique pour continuer à se développer. (**Hanahan Douglas, 2022**).

En d'autres termes, ils peuvent changer leur identité en quelque chose de plus enclin à proliférer. Cela peut se produire de différentes manières : les cellules qui approchent de la différenciation complète peuvent se dédifférencier vers un état semblable à celui d'un progéniture ; les cellules néoplasiques provenant d'une cellule progénitrice indifférenciée peuvent arrêter le processus de différenciation et rester dans cet état de type progéniture partiellement différencié; et les cellules qui se sont engagées dans un certain phénotype de différenciation peuvent changer de programme de développement ou se Trans différencier, acquérant des traits qui ne sont pas associés à leur cellule d'origine.

➤ **La reprogrammation épigénétique non mutationnelle :**

Les changements globaux du paysage épigénétique sont en effet reconnus comme une caractéristique commune à de nombreux cancers. En reproduisant ce qui se passe au cours de l'embryogenèse et du développement normaux, les cellules cancéreuses peuvent reprogrammer un grand nombre de réseaux de régulation des gènes pour modifier l'expression des gènes et favoriser l'acquisition de capacités caractéristiques.

➤ **Le polymorphisme du micro-biome**

Notre corps est colonisé par une vaste gamme de microorganismes près de 40 000 milliards de cellules - qui vivent en nous et sur nous. Leur profonde contribution à la santé humaine et à la maladie est maintenant appréciée. Par exemple, les chercheurs

ont découvert que certains de ces micro-organismes peuvent exercer des effets protecteurs ou délétères sur le développement, la progression et la réponse au traitement du cancer (**Hanahan Douglas, 2022**).

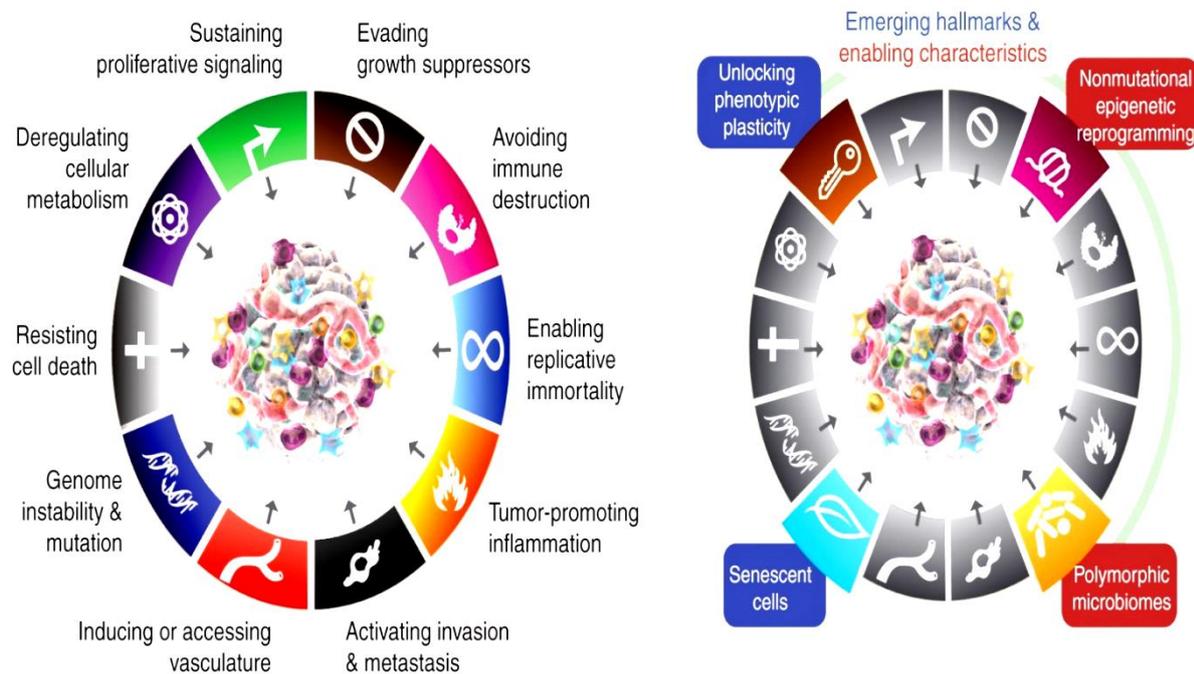


Figure 06 : Les « *Hallmarks of cancer* » en 2022 A gauche, les 10 « *Hallmarks of cancer* » décrits en 2011. A droite, les nouveaux « *Hallmarks of cancer* » avec les 4 derniers ajoutés en 2022 (**Velut et al,2022**).

Ces 14 « *Hallmarks* » soulignent la complexité des cancers dans leurs émergences, progressions et contrôles, qui lui permettent d'assurer chacune des étapes de la cancérogénèse correspond à l'ensemble des phénomènes qui conduisent à la naissance et au développement d'un cancer à partir d'une cellule normale (**Jahanmohan, 2019**).

Ces étapes au nombre de trois comprennent l'initiation ou étape de la transformation oncogénique des gènes normaux ; la promotion ou étape de la production des onco-protéines suite à l'expression des gènes transformés et la progression ou étape des actions optimales des onco-protéines (**Bezu et al, 2023**).

1-L'initiation :

Se caractérise par la transformation irréversible de la cellule normale à la cellule cancéreuse. Correspond à une lésion irréversible de l'ADN, le plus souvent une mutation, induite suite à l'exposition à un agent génotoxique (chimique, biologique, physique) (**Corgne, 2016**), cela entraîne une modification du génome, un déséquilibre entre oncogènes (gènes favorisant la tumorigénèse) et anti-oncogènes (gènes suppresseurs de tumeurs) qui perturbe le

cycle cellulaire, permettant à la cellule d'échapper aux mécanismes de contrôle et de donner naissance à une cellule initiée (Petel, 2019).

2-Promotion :

Cette seconde étape, aussi appelée immortalisation, correspond à la capacité indéfinie qu'a la cellule initiée de proliférer. En effet, la cellule continue d'évoluer de façon à se développer voire se multiplier grâce à un agent promoteur qui favorise et accélère les lésions génétiques préalablement induites par l'agent initiateur et la production des onc_ protéines qui sont des protéines tumorigènes déterminants du phénotype, génotype et métabolisme des cellules cancéreuses sont les produits de l'expression des gènes pathologiques appelés oncogènes.

Ces onc_ protéines peuvent être des équivalences soient des facteurs de croissance, des récepteurs membranaires, des transducteurs membranaires des protéines de signalisation cytoplasmique et des facteurs nucléaires de l'expression des gènes et être le point de départ du dérèglement de la multiplication cellulaire du fait d'une hyperactivité fonctionnelle constitutive (Bezu *et al.*,2023).

Ces étapes peuvent être réversibles, et sont modulées par des nombreux facteurs immunitaires, hormonaux. (Corgne *et al.*,2016).

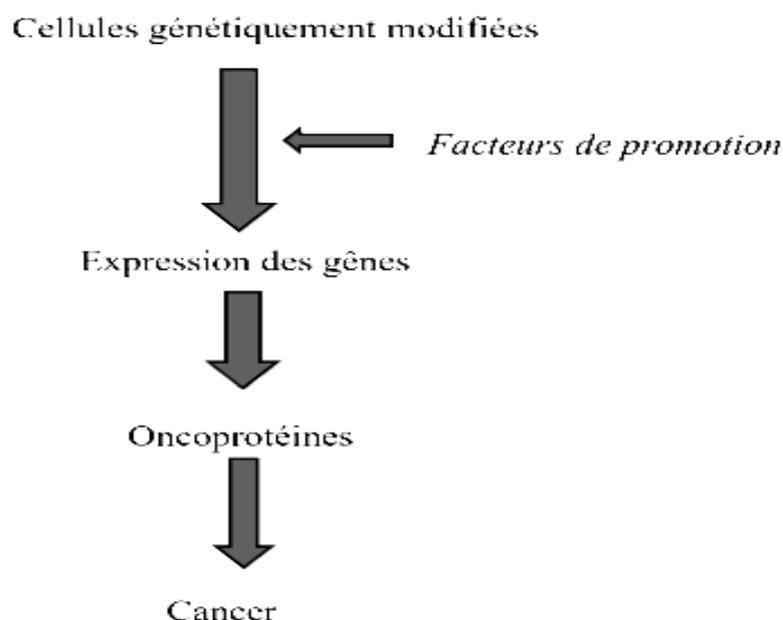


Figure 07 : Schéma de L'Etape de promotion (Amasa *et al.*, 2021).

3-Progression :

La progression tumorale est un processus dynamique, passant par une reprogrammation du matériel génétique allant dans le sens d'une dédifférenciation cellulaire et d'une augmentation de l'agressivité des cellules cancéreuses. Les cellules échappent à l'apoptose, sont insensibles aux antiprolifératifs, ont la capacité de proliférer de façon illimitée pour donner des clones plus malins, induisent l'angiogenèse (production de nouveaux vaisseaux sanguins). Cette phase est une phase d'invasion locale, à l'origine du phénomène de dissémination métastatique (Petel , 2019).

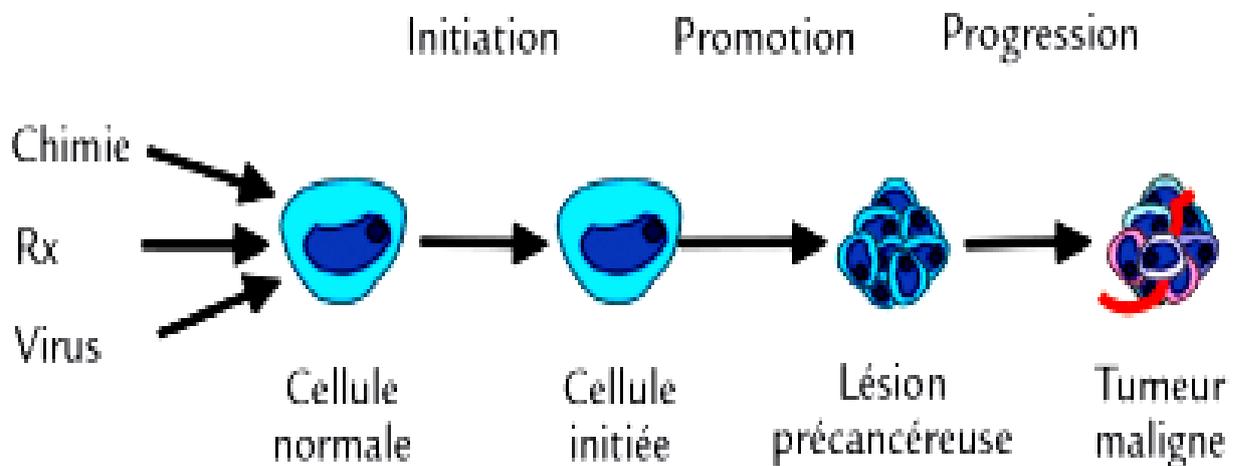


Figure 08 : Etapes de la cancérogénèse (Bensenane, 2019).

II. Classification des cancers :

Il existe plusieurs types de cancers, qui sont classés en fonction des tissus atteints, on distingue deux grandes catégories, les tumeurs "liquides" et les tumeurs "solides".

II.1 Les tumeurs "liquides" ou hématologiques :

Les cellules du sang naissent dans la moelle osseuse puis circulent dans le sang et la lymphe. Les cancers hématologiques sont donc diffus et qualifiés de tumeurs liquides. On distingue les leucémies, dans la moelle osseuse et le sang, le myélome dans la moelle osseuse et les lymphomes touchant les ganglions lymphatiques. Ces tumeurs représentent 7% de l'ensemble des cancers, ils sont plus rares que les tumeurs solides chez l'adulte mais sont en revanche assez fréquents chez l'enfant.

II.1.1. Les leucémies

Les leucémies résultent d'une prolifération maligne de globules blancs, ou leucocytes, dans le sang. Les cellules anormales (ou cellules leucémiques) se multiplient et deviennent plus nombreuses que les cellules normales, empêchant leur fonctionnement adéquat.

On peut les classer en fonction du type de globule blanc atteint et du caractère évolutif de la maladie. Ainsi, les leucémies aiguës sont caractérisées par des cellules sanguines anormales immatures qui prolifèrent rapidement de sorte que la maladie évolue rapidement.

Les formes chroniques impliquent des cellules matures qui se multiplient plus lentement. On différencie les leucémies lymphoïdes, impliquant des cellules souches à l'origine des lymphocytes, des leucémies myéloïdes qui touchent des cellules à l'origine des granulocytes. (Petel, 2019).

II.1.1.1. Les leucémies lymphoïdes

Les leucémies lymphoïdes sont formées à partir de cellules souches lymphoïdes, il en existe deux types :

- ✓ **La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) :** elle touche surtout le jeune enfant entre 2 et 10 ans et l'adulte âgé, représente 30% des cancers de l'enfant
- ✓ **La leucémie lymphoïde chronique (LLC) :** elle se manifeste par un taux anormalement élevé de lymphocytes dans le sang, cette forme est peu évolutive et comme elle atteint exclusivement l'adulte, surtout entre 60 et 70 ans, le pronostic est assez favorable dans la majorité des cas.

II.1.1.2. Les leucémies myéloïdes

Les leucémies myéloïdes affectent les cellules souches myéloïdes, il en existe deux types :

- ✓ **La leucémie aiguë myéloblastique (LAM) :** elle s'observe plus volontiers chez l'adulte de plus de 40 ans, elle est caractérisée par la prolifération de cellules jeunes normalement destinées à devenir des polynucléaires, des monocytes, des plaquettes ou des globules rouges.
- ✓ **La leucémie myéloïde chronique (LMC) :** elle est due à une prolifération de Globule blanc de la série des granulocytes associée à la présence d'une anomalie Chromosomique chez les patients – le chromosome Philadelphie – qui résulte de la fusion entre les chromosomes 9 et 22 entraînant des perturbations génétiques, elle touche l'adulte Jeune.

II.1.2. Le myélome

Le myélome, encore appelé myélome multiple ou maladie de Kahler résulte d'une prolifération monoclonale maligne d'un plasmocyte de la moelle osseuse pouvant sécréter une immunoglobuline monoclonale anormale. **(Petel, 2019).**

Cela se manifeste par le pic d'un seul type d'anticorps sur l'électrophorèse des protéines sériques. Il représente 1% des cancers et 12% des maladies hématologiques malignes.

L'âge médian au diagnostic est de 71 ans. Cette affection se caractérise par des douleurs osseuses résultant de la destruction de l'os par les plasmocytes tumoraux, une anémie, une insuffisance rénale liée à la précipitation de l'immunoglobuline en quantité anormale dans le rein ainsi qu'une hypercalcémie.

Le myélome est asymptomatique dans 20% des cas, évoluant lentement et n'induisant aucun symptôme, il est symptomatique si des symptômes sont associés. **(Petel, 2019).**

II.1.3. Les lymphomes

Les lymphomes sont des cancers du système lymphatique se caractérisant par une prolifération excessive de lymphocytes (B le plus souvent ou T) au niveau des ganglions, du foie, de la rate, plus rarement d'autres organes. Il existe deux grands types de lymphome, hodgkinien et non hodgkinien, dont les traitements et pronostics sont différents.

II.1.3.1. Lymphome hodgkinien :

Le lymphome hodgkinien, encore appelé maladie de Hodgkin, se développe chez l'adulte jeune ou après 70 ans. Cette affection se caractérise par la présence de cellules de Reed-Sternberg et une destruction de l'architecture ganglionnaire.

Les symptômes sont une altération de l'état général avec un amaigrissement, une fièvre irrégulière, des sueurs nocturnes ainsi que des adénopathies asymétriques non compressives, fermes et indolores.

Il existe différents stades selon le nombre de territoires ganglionnaires atteints.

II.1.3.2. Lymphome non hodgkinien :

Le lymphome non hodgkinien regroupe plusieurs cancers étroitement liés affectant le système lymphatique. Les différentes formes de cancers diffèrent par leur apparence microscopique, leurs caractéristiques moléculaires, leur mode de croissance et leur impact sur le corps.

Les LNH sont divisés en deux sous-types principaux : les lymphomes à cellules B (se développant à partir de lymphocytes B anormaux) et les lymphomes à cellules T (se développant à partir de lymphocytes T anormaux). L'âge médian au diagnostic se situe entre 55 et 60 ans. (Petel, 2019).

II.2. Les tumeurs "solides" :

Les tumeurs "solides" sont les plus courantes, elles sont repérées grâce au développement d'une masse.

II.2.1. Les carcinomes

Les carcinomes ou épithéliomas représentent 90% des tumeurs solides, ils se développent à partir des tissus épithéliaux ou glandulaires (appareil digestif, respiratoire, le sein, la peau etc.) qui sont des tissus à multiplication rapide. On peut citer à titre d'exemple de carcinome les cancers du sein, des poumons, de la prostate, de l'intestin, etc.

II.2.2. Les sarcomes

Les sarcomes sont un groupe hétérogène de tumeurs cancéreuses se développant à partir des tissus conjonctifs (muscle, os, cartilage, nerf, graisse) et représentant 2% des cancers.

On parle d'ostéosarcome pour un sarcome des os, caractérisé par la production anormale de Tissu osseux, cette tumeur rare survient principalement à l'adolescence ou chez l'adulte âgé.

Le liposarcome, quant à lui, est une tumeur maligne du tissu gras ou adipeux. On peut également citer à titre d'exemple le rhabdomyosarcome, étant une tumeur des tissus mous, ou encore le fibrosarcome qui est une tumeur développée à partir des fibres du tissu conjonctif.

II.2.3. Les gliomes

Les gliomes ou tumeurs gliales sont des tumeurs cérébrales issues du tissu nerveux et plus spécifiquement de la substance servant de soutien aux neurones, ils sont rares mais représente le 2ème cancer chez l'enfant après la leucémie. On peut citer par exemple l'oligodendocytome, l'épendymome, le glioblastome, le rétinoblastome (**Petel ,2019**).

III- Les gène impliqué dans la cancérogenèse :

III- 1. Oncogènes

Certains virus animaux sont capables d'induire des tumeurs (ex. : sarcome de Rous du poulet, découvert en 1911). Les propriétés transformantes de ces virus sont dues à la présence dans leur génome de séquences particulières, les oncogènes viraux Ces gènes renferment à eux seuls toute l'information pour l'activité transformant.

Ces gènes sont des formes altérées de gènes normaux d'origine cellulaire, les proto-oncogènes, capturés par les rétrovirus au cours de leur réplication. Les proto-oncogènes sont présents dans toutes les espèces (de l'insecte à l'homme) et jouent un rôle essentiel dans des étapes clés de la régulation de l'embryogénèse ou de la croissance cellulaire ou tissulaire. Ces gènes normaux lorsqu'ils sont remaniés et/ou surexprimés deviennent des oncogènes. Ils peuvent induire l'apparition et/ou le développement d'une tumeur. (**Courmont *et al.* 1908**).

Les oncogènes sont schématiquement classés en :

- Gènes immortalisant (Ex : c-myc) codant pour des protéines nucléaires se liant à l'ADN) et
- Gènes transformant (ex. : KRAS, RET, KIT).

III-2. Gènes suppresseurs de tumeur :

Les gènes suppresseurs de tumeur (ou anti-oncogènes) sont des inhibiteurs de la croissance cellulaire. L'inactivation bi allélique de ces gènes se traduit par la perte de fonction de leur produit protéique.

Le premier gène suppresseur de tumeur décrit est le gène Rb du rétinoblastome.

Le gène suppresseur de tumeur le plus souvent impliqué est TP53, avec des mutations somatiques dans de très nombreux cancers et des mutations germinales dans le syndrome de Li-Fraumeni.

Les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur codent pour des protéines qui interviennent dans les grandes fonctions cellulaires : signalisation, prolifération, différenciation, cycle, apoptose.

III-3. Gènes de maintien de l'intégrité du génome :

Chaque réplication de l'ADN d'une cellule génère une multitude d'erreurs de copie de la séquence primaire et de cassure de l'ADN. De plus des agents pathogènes (rayons X, UV, hydrocarbures) peuvent entraîner des lésions ponctuelles de l'ADN (cassure d'un brin, délétion, mutation d'une base).

Les gènes de maintien de l'intégrité codent pour des complexes multifonctionnels capables de surveiller l'intégrité du génome (exemple : MSH2, MSH6). En cas d'anomalies, différents systèmes de réparation sont mis en place (exemple : BRCA1, rad50, MLH1). S'ils échouent, la cellule lésée meurt par apoptose (**Courmont *et al.* 1908**).

IV- Les facteurs responsables de l'apparition d'un cancer (favorisant les altérations des gènes impliquent dans la cancérogenèse) :

IV-1. Facteurs extrinsèques :

Les facteurs environnementaux sont des agents physiques chimique ou biologique présents dans l'atmosphère, les sols, l'eau, les médicaments ou alimentation et dont l'exposition est subie. On estime que 5à10% des cancers seraient liées à des facteurs environnementaux (**Giraud *et al.* 2019**).

IV-1.1. Chimique

A-Tabac

De multiples études, au niveau mondial, ont montré que le tabagisme est également un facteur de risque pour un nombre bien plus important de cancer :

Cancers ORL (cavités nasales, bouche, pharynx, larynx),cancers digestifs (œsophage, estomac, pancréas, côlon-rectum, foie), cancers urologiques et gynécologiques (rein, vessie,

sein, ovaire, col de l'utérus), leucémies myéloïdes et principalement cancer du poumon (Une étude de WELCA a montré que les fumeuses atteignent un risque de développement de cancer du poumon équivalent aux non-fumeuses après 20 ans d'abstinence).

Il tue près de 6 millions de personnes chaque année, soit près de 10 % de la mortalité mondiale (dont 600 000 par tabagisme passif).

La fumée de tabac contient plus de 7000 substances chimiques dont 60 sont cancérogènes (regroupés en plusieurs classes parmi lesquelles les hydrocarbures polycycliques aromatique les goudrons, les N-nitrosamines et les amines aromatiques) (Giraud *et al.*,2019). Avérés ou suspectés et connus pour induire, entre autres, des dommages de l'ADN des cellules et affecter les mécanismes de sa réparation.

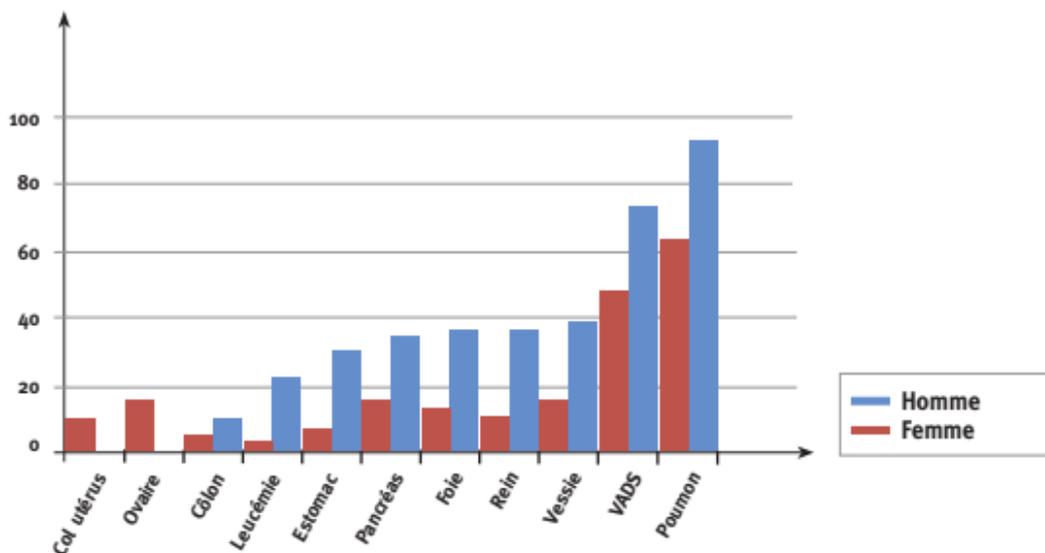


Figure 09 : Fraction (%) des décès attribuables au tabagisme, selon la localisation cancéreuse, France, 2013 (Giraud *et al.*, 2019).

B-Alcool

Selon l'OMS, en France, l'alcool est la deuxième cause évitable de mortalité par cancer après le tabac. L'augmentation du risque de cancer est proportionnelle à la quantité d'alcool consommée et ce quel que soit le type d'alcool ingéré. Une forte consommation d'alcool entraîne de cancer la cavité buccale de pharynx ; larynx ; l'œsophage ; et du foie et aussi peut augmenter le risque de cancer de sein (près de 8000 Cas) et de cancer colorectale

Il existe d'autres facteurs chimiques qui peuvent causer certains types de cancers tels que :

- ✓ Amiante : provoquer le cancer des voies respiratoires.
- ✓ Cadmium : provoquer le cancer de prostate.

- ✓ Aflatoxine : pour le cancer hépatique.
- ✓ Chlorure de vinyle : provoquer l'angiosarcome.
- ✓ Benzopyrène : pour le cancer du poumon (**Amasa et al, 2021**).
- ✓ **IV-1 .2. Facteur physique :**

Les rayonnements UV, solaire ou artificiels cause principale des cancers de la peau, les radiations ionisantes cancer de la thyroïde, sein, prostate et poumon) (**Salamon, 2008**).

le champ électromagnétique (cancer de cerveau, hématopoïétique), le phosphore 32(leucémie) et le Radium 224 ,226 ,228 (cancer d'Os).

IV-1 .3. Facteur biologique :

Les données expérimentales et biologiques indiquent aujourd'hui qu'une grande variété d'agents infectieux constitue l'une des principales causes de cancer dans le monde (18% des cas). Les virus en sont les principaux agents, avec au moins huit types de virus différents associés à des types de tumeurs spécifiques, avec plus ou moins de certitude. Les autres agents infectieux impliqués dans la cancérogenèse sont quatre parasites et une bactérie.

- ✓ Bactérie *Helicobacter pylori* impliquée dans le cancer gastrique (soit plus de 5 200 cas diagnostiqués par an) (**Brostoff et al, 2002**).
- ✓ Human endogenous retrovirus provoqué le cancer de sein et d'ovaire (cancer-causing viruses).
- ✓ Virus de l'hépatite B ou C augmente le risque de cancer de foie (soit plus de 3 200 cas diagnostiqués chaque année) (**Boiron et al, 2013**).
- ✓ Bilharziose et carcinome épidermoïde de la vessie.
- ✓ Virus herpès humaine de type 8 (HSV8) et sarcome de kaposi.

IV-2. Facteurs intrinsèques :

IV-2.1. Gènes

Tout comme nous héritons notre apparence de nos parents, nous héritons également de leurs gènes. Dans le cas où il y a une mutation génétique et que nous héritons d'un gène endommagé, notre risque d'avoir un cancer à cause de cela augmente. Ces types de cancers, déclenchés par des mutations génétiques, sont appelés cancers génétiques ou héréditaires. Des exemples de gènes qui influencent la croissance du cancer sont BRCA 1 et 2, PTEN, EPCAM

(la liste est longue !). Mais la recherche montre que seulement 5 % des cancers sont héréditaires (**Chhachhi et al. 2020**).

I-2.2.Hormones

Les hormones présentes dans notre corps commandent des fonctions spécifiques comme le métabolisme, la croissance et la reproduction. Des taux trop élevés de certaines hormones (hyperfonctionnements de système endocrine) peuvent provoquer une croissance et une division cellulaires plus rapides que la normale et ainsi augmenter le risque de cancer.

D'exemple, plus une femme est exposée longtemps à l'œstrogène (même sous sa forme naturelle), plus son risque de cancer du sein augmente. Les femmes qui ont eu leurs premières menstruations à un plus jeune âge que la normale, qui sont entrées en ménopause plus tard que la normale ou qui n'ont jamais eu de grossesse présentent un risque plus élevé de cancer du sein parce que la durée totale (à vie) de leur exposition à l'œstrogène est plus longue.

Chez les hommes, l'exposition à long terme des cellules prostatiques à la testostérone joue un rôle dans l'apparition du cancer de la prostate. Le risque augmente à mesure que les hommes avancent en âge et que la durée d'exposition des cellules prostatiques à la testostérone se prolonge. (**Chhachhi et al. 2020**).

❖ Autre facteur :

Outre ceux décrits ci-dessus d'autres facteurs véritable ou non véritable directe ou indirecte qui peut être provoqué cette maladie comme : alimentation, obésité, les activités physiques, stress, l'âge et le sexe (La liste est longue).

Partie II : Réponse immunitaire anti tumoral

Le rôle du système immunitaire dans le contrôle du cancer a été reconnu très tôt. Dès la fin du 19^{ème} siècle, les médecins allemands Busch et Fehleisen ont tous deux constaté la régression d'une tumeur chez des patients atteints d'une infection de la peau d'origine bactérienne, l'érysipèle. L'étude du combat mené par le système immunitaire contre le cancer (Masurel *et al.*, 2021), a ensuite été approfondie par chirurgien William Coley, au début du 20^e siècle qui avait observé une association entre la régression de sarcomes osseux et la survenue d'infections postopératoires à streptocoques pathogènes responsables d'érysipèles.

L'hypothèse selon laquelle la réaction inflammatoire secondaire à une infection pourrait permettre un contrôle de la croissance tumorale a ouvert la voie à la théorie de l'immuno-surveillance des tumeurs. Cette théorie a d'abord été énoncée par Paul Ehrlich (Cartron *et al.* 2014) au début du XX^e siècle, avant d'être reprise par Frank Macfarlane et Lewis Thomas. Elle a aujourd'hui été revisitée et continuée par Robert Schreiber avec la théorie des "3E" (Champiat, 2016).

I. « *Immunoediting* » des tumeurs la théorie des 3E :

Les travaux de Schreiber et ses collaborateurs, en 2001, ont donné au système immunitaire et au microenvironnement tumoral le rôle de protagoniste dans le développement tumoral. En effet, dans un premier temps, ils ont montré que les souris immunodéprimées (avec des déficits génétiques affectant l'immunité innée et adaptative, ou après déplétion des lymphocytes (CD4⁺ et CD8⁺) étaient plus susceptibles que les souris immunocompétentes de développer une tumeur après injection de carcinogènes comme le méthylcholanthrene (MCA).

Cette première expérience a validé le rôle du système immunitaire dans la prévention de la formation des tumeurs, en éliminant les cellules tumorales avant l'apparition de symptômes cliniques. Dans une deuxième série d'expériences, ils ont montré que les tumeurs développées dans des souris immunodéficientes étaient plus immunogènes que les tumeurs développées dans des souris immunocompétentes.

Après la première expérience, des cellules tumorales de tumeurs développées soit dans les souris immunodéficientes, soit dans les souris immunocompétentes, ont été injectées à des souris sauvages immunocompétentes. De façon surprenante, les cellules tumorales provenant de souris immunocompétentes ont formé des tumeurs dans toutes les souris sauvages, tandis que seule la moitié des souris sauvages ont développé des tumeurs après injection de cellules

tumorales provenant de souris immunodéficientes.

Ce paradoxe est à l'origine de la théorie de *l'immunoédition*, ou *théorie des trois E* (phase d'élimination des cellules tumorales par le système immunitaire, la phase d'équilibre entre la tumeur et son hôte pendant laquelle surviendrait le phénomène « *d'immunoediting* », et enfin la phase d'échappement tumoral (Deligne, 2015).

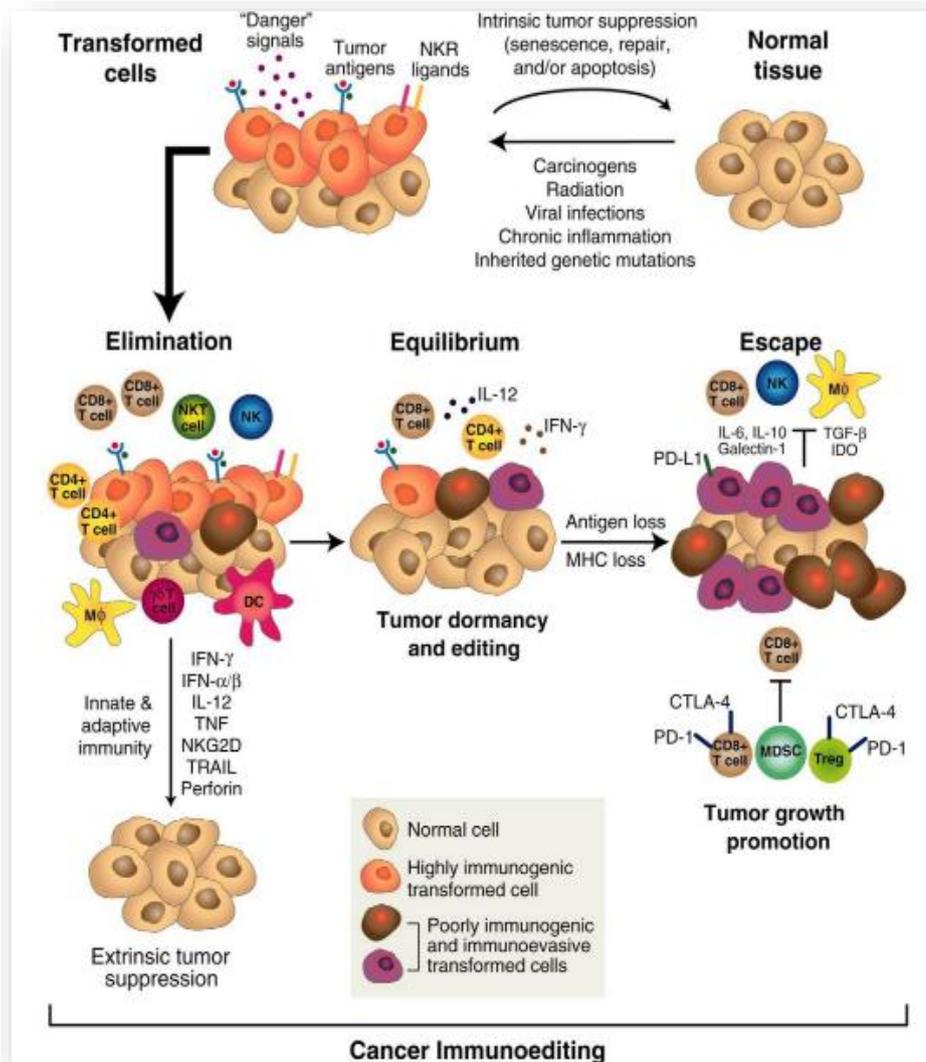


Figure 10 : Le concept d'immun édition du cancer (Morel et al, 2021).

I-1. La phase d'élimination :

La phase d'élimination est la phase décrite par la théorie de *l'immune surveillance*, au cours de laquelle les cellules transformées sont reconnues et éliminées par le système immunitaire. Le développement d'une réponse immunitaire à toute agression antigénique se traduit par l'activation de 2 systèmes de défense : une réponse innée [les cellules Natural Killer (NK), les cellules dendritiques ou macrophages,], et une réponse adaptative impliquant des réponses humorales (les lymphocytes B) et des réponses à médiation cellulaire (les lymphocytes T) (Ghiringhelli, 2013).

I-1. 1. Les Cellules dendritiques :

Les cellules dendritiques comptent parmi les acteurs-clefs de la réponse anti-tumorale, puisqu'elles représentent les principales passerelles vers une réponse adaptative spécifique. Ces cellules agissent en produisant de l'interféron (IFN) de type 1, premier élément d'alerte du système immunitaire dans le cadre des réponses cellulaires dirigées contre des tumeurs et des infections virales, et possèdent d'importantes capacités de reconnaissance et de capture d'antigène dans leurs environnements par surexpression des PRRs (et potentialisé par leurs nombreuses dendrites, ensuit une surexpression de ces antigènes tumoraux associés aux molécules de CMH de classe II et de classe I lorsqu'elles sont capables de présentation croisée (cross-présentation).

Au-delà de ces mécanismes couramment décrits, l'étude de DCs intra-tumorales a permis de mettre en évidence, chez en apoptose de leur cible à la suite de l'interaction de Fas qu'elles expriment avec Fas-Ligand. (Deligne *et al.*, 2015).

Comme les cellules dendritiques, les macrophages sont des CPA qui peuvent activer les lymphocytes de l'immunité adaptative. Leurs actions anti tumorales consistent principalement en la phagocytose des composants tumoraux et la lyse des cellules tumorales par les mécanismes de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Ces cellules montrent une grande plasticité dans les processus anti-tumoraux, comme en témoigne leur large spectre de phénotypes décrit dans la littérature 2 phénotypes, représentant les extrêmes du spectre phénotypique, ont été décrits :

□ Les macrophages « M1 » : caractérisés par la production de cytokines pro- inflammatoire comme le TNF α , IFN- γ et l'IL-6. C'est un phénotype associé à l'inflammation et au contrôle de la tumeur. Ils sont induits par l'IFN- γ , le TNF α , les LPS (Lipopolysaccharide) et l'IL-12.

Ils expriment le CD11b, le CD11c, le CD86 et le CD68. L'activation du CD11b stimule l'accumulation des lymphocytes T cytotoxiques et inhibe la croissance tumorale.

□ Les macrophages « M2 » : caractérisés par la production de molécules régulatrices des fonctions immunitaires comme l'arginase-1, le TGF- β et l'IL-10, et des molécules pro-angiogéniques. Il leur est attribué un profil pro-tumoral, associé à la régulation de la réponse immunitaire et la résolution de l'inflammation. Ils expriment le CD163, le CD204 et le CD206 et sont induits par des médiateurs de l'immuno-régulation comme l'IL-4, l'IL-10, l'IL-13 et le TGF- β .

I-1.2. Les polynucléaires neutrophiles :

Ce sont les plus fréquents, les premiers à être recruté sur le site de l'inflammation aigüe et ils participent activement au processus inflammatoire. Ce recrutement précoce est médié par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, en particulier CXCL1, CXCL2, CXCL5 et CXCL8, de puissants chémoattractants des neutrophiles qui en sur-expriment les récepteurs spécifiques CXCR1 et CXCR2.

Les neutrophiles activés expriment le CD66b, le CD15, le CD16 et le CD11b. Ils peuvent éliminer les cellules tumorales par phagocytose, par cytotoxicité directe via la sécrétion locale d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) ou de l'azote (NOS) ou par lyse ADCC (**Velut Yoan, 2022**).

Comme pour les macrophages, les neutrophiles avoir un rôle, soit anti-tumoral, soit pro-tumoral, Ceci a mené à une classification de type N1 et N2. Les neutrophiles de type N1 sont caractérisés par une activité cytotoxique et des capacités immunostimulantes telle que la production de cytokines en particulier au TNF α , alors que les neutrophiles de type N2 ont un rôle pro-tumoral de part leur capacité à produire des réactifs oxygénés (ROS) et des dérivés d'oxyde nitrique (NO) qui favorisent l'inflammation, des molécules pro-angiogéniques (VEGF, MMP9) et des protéases (ELANE, MMP9) qui dégradent la matrice extracellulaire (**Terme et al.,2017**).

I-1.3. Les NK (Natural killer) :

Au cours de la transformation tumorale, les cellules peuvent perdre l'expression des molécules du CMH-I, libérant le frein imposé aux cellules NK par l'engagement de leurs récepteurs inhibiteurs, et cela rend les cellules tumorales plus sensibles aux cellules NK. Cependant, pour que les cellules NK puissent être fonctionnelles (cytotoxicité et production

de cytokines), elles doivent également être activées par des récepteurs activateurs qui reconnaissent leurs ligands exprimés à la membrane des cellules tumorales. Les récepteurs activateurs sont NKp46 et NKG2D conservés chez l'homme et la souris, et NKp30 et NKp44 seulement exprimés par les cellules NK humaines. Ces derniers détectent des molécules pas ou peu présentes à l'état basal, mais dont l'expression augmente fortement sous l'effet d'un stress ou de l'infection par un pathogène.

D'autres molécules telles que 2B4, NTBA, DNAM-1 et NKp80 fonctionnent plutôt comme corécepteurs activateurs. La majorité des cellules NK matures exprime aussi CD16 (FcγRIIIA) qui est un récepteur de faible affinité pour les parties constantes (Fc) des immunoglobulines de type G (IgG) et qui est responsable de la lyse d'une cible de manière anticorps-dépendante (ADCC). La reconnaissance de cellules cible par les cellules NK conduit à leur activation et à l'exocytose de granules lytiques contenant perforine et granzymes. Les cellules NK sont également capables de sécréter des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interféron γ (IFN-γ) et le TNF, qui possèdent un effet antitumoral direct, ainsi que de nombreuses chimiokines qui participent à l'orientation de la réponse immunitaire adaptative (**Chiossone ,2017**) .

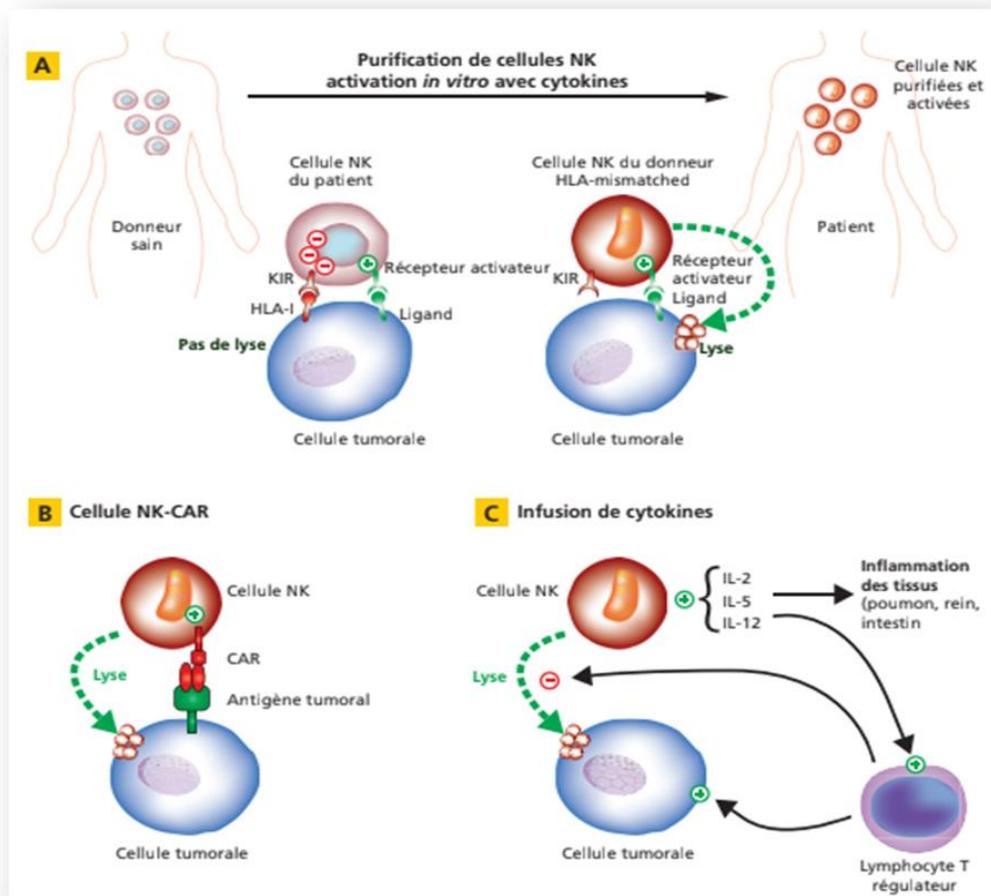


Figure11 : Mécanisme d'action des cellules NK (Chiossone *et al.*,2017).

Les cellules NK perdent leur fonction dans le stroma tumorale à cause de TGF β produit par les cellules tumorales et ne sont plus capable d'exercer leur fonction normale qui consiste à tuer les cellules tumorales (Lecacheur ,2021). Les cellules NK représentent un élément clé de la lutte antitumorale, c'est pourquoi de nombreuses immunothérapies ont été développées ces dernières années pour pouvoir Cibler spécifiquement les cellules NK. (Duplouye, 2020).

I.1.3. Les lymphocyte T :

Les lymphocytes T ont une reconnaissance spécifique de l'antigène tumoral grâce à leur récepteur le TCR, qui reconnaît le peptide tumoral présenté sur le complexe majeur d'histocompatibilité (l'interaction TCR-CD3/CMH-peptide.).La lyse de la cellule tumorale par le lymphocyte T cytotoxique (CD8) résulte de la libération de granules cytotoxiques préformés (contenant de la perforine, des granzymes, etc.) (Champiat,2016) font former des

pores dans la membrane et conduire à la lyse osmotique de la cellule et l'induction de l'apoptose ou de l'expression de ligands qui vont activer des récepteurs de mort cellulaire présents à la surface de la cellule tumorale : Fas L va se lier au Fas membranaire de la cellule tumorale, qui active les caspases et les endonucléases, conduisant à la fragmentation de l'ADN de la cellule tumorale et l'induction de l'apoptose. Les lymphocytes T auxiliaires (CD4) peuvent parfois présenter la même activité cytotoxique directe que les CD8, mais leur rôle est le plus souvent indirect et orchestre la réponse immunitaire (polarisation) via la sécrétion de cytokines : Les lymphocytes T CD4 de type Th1 vont libérer de l'interféron γ ($\text{INF}\gamma$). L' $\text{INF}\gamma$ s'oppose à l'angiogénèse, et exerce une activité cytotatique.

Les lymphocytes T CD4 de type Th2, qui produisent de l'IL-4, bloquent indirectement la néo-angiogénèse par un effet sur les cellules endothéliales du stroma tumoral. L' $\text{INF}\gamma$ convertit les macrophages infiltrant la tumeur (TAM) (de type M2 sécrétant d'IL-10) en macrophages de type M1, producteurs d'INF (**Vincent, 2013**).

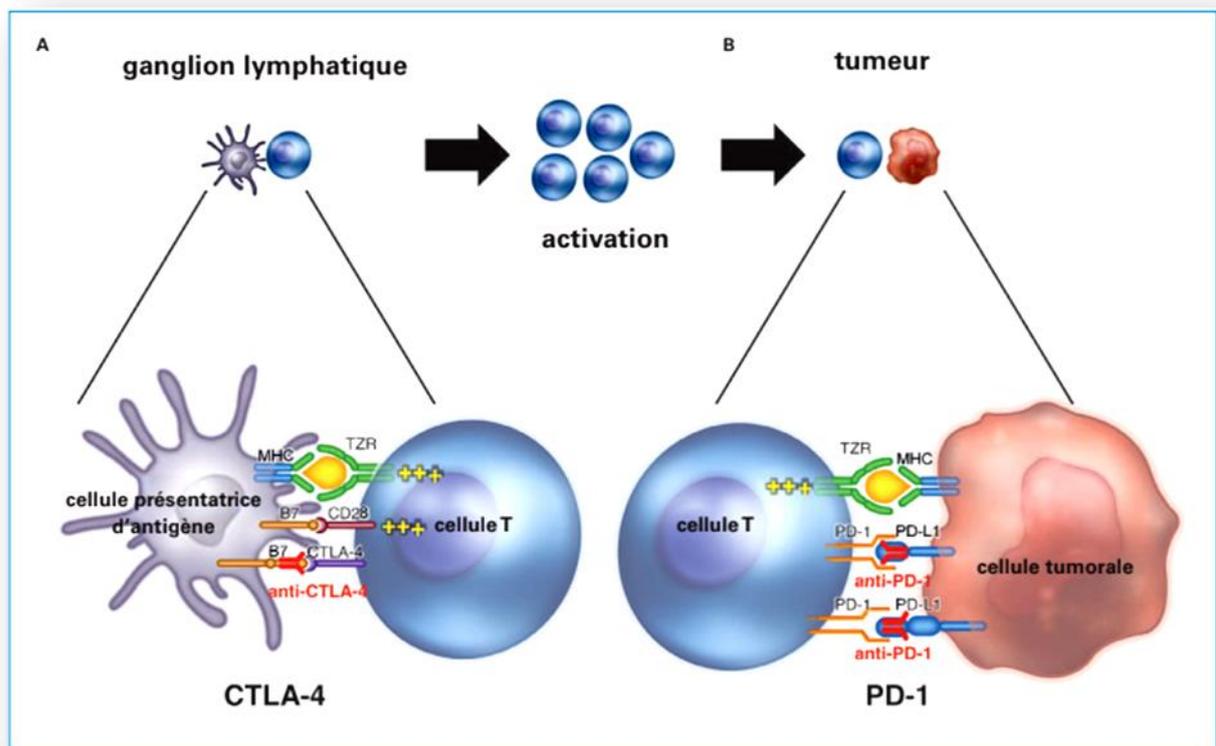


Figure 12 : Activation des LT dans les ganglions lymphatique / **B** la phase effectrice des LT dans la tumeur (**Petrasch et al., 2014**).

I.1.4. Les lymphocyte B :

Même si le rôle antitumoral de la réponse humorale médiée par les lymphocytes B n'est pas clairement établi, l'utilisation d'anticorps thérapeutiques en cancérologie représente une avancée majeure.

Ces anticorps ont avant tout été utilisés comme un moyen technique pour cibler spécifiquement et directement la cellule tumorale en bloquant différents facteurs de croissance. Aussi, bien que considérés comme des immunothérapies passives, ces anticorps peuvent permettre le recrutement d'éléments du système immunitaire. En fonction du type de l'immunoglobuline utilisée, plusieurs mécanismes sont potentiellement en jeu : la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP) et l'activation du complément. En effet, lorsque l'anticorps se fixe sur la cellule tumorale, la partie constante de l'anticorps (appelée fragment Fc) peut se fixer sur les récepteurs au fragment Fc présents sur les cellules NK ou sur les macrophages, qui, ainsi activés, peuvent entraîner la lyse (ADCC) ou la phagocytose (ADCP) de la cellule tumorale. Par ailleurs, la fixation d'anticorps à la surface de la cellule tumorale peut déclencher l'activation de la voie classique de la cascade du complément. Cette cascade de réactions protéolytiques génère des composants actifs aboutissant à la destruction de la cellule tumorale : formation du complexe d'attaque membranaire capable de lyser la cellule tumorale et libération de substances chimiotactiques capables de recruter des effecteurs immunologiques antitumoraux. **(Petel ,2019).**

Durant toutes les phases de la réponse immunitaire anticancéreuse avec ses voies innée et adaptative, il existe une coopération entre les cellules immunitaires, en particulier les lymphocytes (LT4, LT8 et LB) et les CPA (macrophages, CD8). se produit par le contact de ces cellules entre elles ce qu'on appelle " *Le cycle immunitaire anti-cancéreux* " qui décrite est schématisée par Banchereau et Palucka selon le modèle suivant: Au cours de la transformation cellulaire, les cellules cancéreuses peuvent libérer dans la circulation sanguine des antigènes tumoraux, présents à la surface des cellules cancéreux CES antigènes sont internalisés par les effecteurs de l'immunité innée ou CPA (comme les macrophages, majoritairement les cellules dendritiques), puis présentés à leurs surfaces sur les CMH. **(Lescaille,2014).**

Les cellules dendritiques matures vont rejoindre les ganglions lymphatiques pour activer les lymphocytes naïfs Cette activation se déroule en 3 étapes successives :

- Présentation antigénique par l'interaction TCR/CD3-CMHII entre les LT4 auxiliaires et DC (les DC a la possibilité de présenter aux LT8 les peptides immunogènes dérivés d'antigènes tumoraux exogènes associés aux molécules du CMH de classe I: c'est la présentation croisée)
- Signal de co-stimulation nécessaire à la transduction du signal jusqu'au noyau, par l'interaction de CD80 ou de CD86 des cellules dendritiques avec CD28 du LT.
- La prolifération et la différenciation fonctionnelle des lymphocytes (les LT4 contribuent à l'activation des LT8 et LB par la sécrétion des cytokines (**Lescaille,2014**) Les lymphocytes activés prolifèrent et forment un clone de cellule de même spécificité pour l'antigène (sélection clonale) et vont migrer vers la zone tumorale par la circulation générale. D'autre part, les cellules tumorales présentent une instabilité génétique conduisant à l'expression de protéines mutées qui contiennent des néo-antigènes (Ag) tumoraux (TAA [Tumor-Associated Antigen]) qui après présentation dans le complexe majeur d'histocompatibilité, peuvent être reconnus par les lymphocytes T activés et se lier à celles-ci, ce qui a pour effet de favoriser la réponse immunitaire et de détruire la cellule cancéreuse (**Rouge et al.,2021**). La destruction de cette cellule se fait grâce à différentes molécules telles que des enzymes qui vont lyser la membrane de la cellule une partie des lymphocytes activés vont rester quiescent et se différencier en lymphocytes mémoires (LBm,LTm). En mourant, la cellule tumorale libère de nouveaux antigènes et le cycle recommence.

Le système immunitaire, lorsqu'il fonctionne correctement, élimine les cellules tumorales en développement (à des phases précoces de leur transformation), empêchant ainsi la poursuite de la tumorigènes. Les tumeurs ne progressent vers la phase d'équilibre que si l'immun surveillance échoue ou est altérée. Les cellules cancéreuses qui ont réussi à persister en équilibre avec leur microenvironnement sont caractérisées par leur capacité à muter et produire de nouvelles populations tumorales. Ces populations acquièrent la capacité à supprimer la réponse immune, échappant ainsi au système immunitaire (phase d'échappement) (**Rouge et al. 2021**).

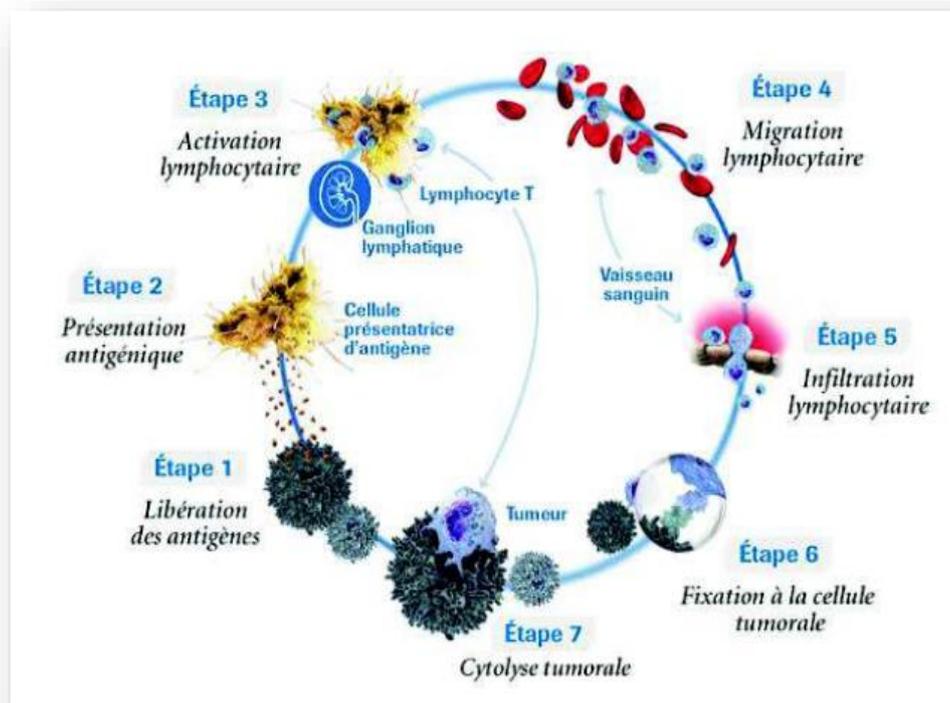


Figure 13 : Le cycle immunitaire antitumoral. (petel, 2019).

I-2. La phase d'équilibre :

Cette phase se définit comme une période pendant laquelle le système immunitaire et le cancer vivent en harmonie dans le corps. Le système immunitaire n'est pas en mesure d'éliminer complètement les cellules cancéreuses, mais ne lui permet pas non plus de progresser ou de métastaser. Ce processus peut être maintenu pendant plusieurs années jusqu'à ce que toutes les cellules de la tumeur soient éliminées ou bien qu'elles se développent en une masse solide. Les mécanismes de cette phase sont mal compris, car elle est difficile à identifier, en particulier chez l'humain. En effet, il n'existe pas de biomarqueurs clairement identifiés du au faible nombre de cellules tumorales présentes dans cette phase. La phase d'équilibre permettrait d'expliquer le phénomène de rechute observé dans de nombreux cancers après plusieurs années de rémission et donc le fait que certaines cellules tumorales soient restées dans le corps malgré les traitements. Donc il y a deux phases :

Dans l'équilibre, la première dans laquelle les cellules tumorales restent au repos ne subissant ni division ni l'apoptose cellulaire. Dans ce cas, le système immunitaire peut éventuellement éliminer toutes les cellules tumorales, et conduire à l'élimination de la tumeur. La deuxième phase implique que la prolifération est équilibrée par l'apoptose induite par le système immunitaire, ce qui explique la taille constante des tumeurs. Cette deuxième phase de l'équilibre serait maintenue uniquement par l'immunité adaptative et plus particulièrement par les lymphocytes T (**Grange, 2014**). Ainsi, durant la phase d'équilibre, les cellules tumorales sont soit maintenues en latence ou éliminées par le SI, ou alors, elles échappent à l'immunosurveillance et transitent vers la phase finale de l'immuno-édition du cancer (**Dahmani, 2019**).

I-3. La phase d'échappement :

Phase d'échappement représente l'échec du système immunitaire soit pour éliminer ou pour contrôler les cellules transformées. Cette phase va permettre la survie de cellules tumorales et même leur croissance sans limitation par le système immunitaire. Les cellules cancéreuses subissent des modifications génétiques stochastiques et épigénétiques ce qui génère des modifications essentielles nécessaires pour contourner à la fois les défenses immunitaires innées et adaptative (**Djenidi, 2014**).

Il existe différentes stratégies mises en œuvre par les tumeurs afin de contourner l'immunosurveillance et même de la modifier à leur profit qui sont divisés en 3 catégories : les facteurs intrinsèques ou extrinsèques à la cellule tumorale ou présents dans le microenvironnement. (**Djenidi, 2014**).

I.3.1. Altération de la présentation d'antigène (faible immunogénicité) :

Certaines tumeurs, telles que les cancers du côlon et du col de l'utérus, perdent l'expression d'une molécule du CMH de classe I particulière, peut-être du fait de l'immunosélection par les cellules T spécifiques d'un peptide présenté par cette molécule du CMH de classe I. Dans les études expérimentales, lorsqu'une tumeur perd l'expression de toutes les molécules du CMH de classe I, elle ne peut plus être reconnue par les cellules T cytotoxiques, bien qu'elle puisse devenir sensible aux cellules NK.

Cependant, les tumeurs qui ne perdent qu'une seule molécule du CMH de classe I pourraient être capables d'éviter la reconnaissance par des cellules T cytotoxiques CD8 spécifiques tout en restant résistantes aux cellules NK, ce qui est un avantage sélectif *in vivo* (**Janeway et al., 2009**).

Les mécanismes liés à cette perte d'expression peuvent être multiples, ils peuvent trouver leur origine dans une mutation ou une délétion de la β 2-microglobuline qui est indispensable pour la formation et l'expression des molécules du CMH de classe I. Peut exister aussi une absence des molécules (TAA) Tumor-Associated Antigen, ces molécules participent activement au transport des peptides du cytoplasme vers le réticulum endoplasmique où les peptides peuvent s'associer aux molécules de CMH. Cette association est essentielle et permet l'expression du message antigénique spécifique et la stabilisation des complexes CMH-peptides à la surface cellulaire. Quand il y a des mutations dans TAP1 ou TAP2, les molécules du CMH de classe I dans le réticulum endoplasmique sont instables et sont éventuellement dirigées vers le cytosol, où elles sont dégradées (**Jian-Qing, 2005**).

I.3.2. Sécrétion des molécules immunosuppressive :

Comme le TGF β a été identifié en premier dans le surnageant de culture d'une tumeur (d'où son nom, facteur de croissance transformant - β) et, comme nous l'avons vu, tend à inhiber les réponses des cellules T inflammatoires et l'immunité à médiation cellulaire, qui sont nécessaires au contrôle de la croissance tumorale (inhibe la maturation et la présentation d'antigène des CPAs, inhibe la sécrétion des cytokines antitumorales et supprime l'effet de l'IL12 sur la prolifération des lymphocytes T) (**Jian-Qing, 2005**).

On a montré qu'un certain nombre de tumeurs de diverses origines tissulaires, telles que le mélanome, le cancer ovarien et le lymphome malin à cellules B, avaient la capacité de produire la cytokine immunosuppressive L-10, qui peut réduire le développement et l'activité des cellules dendritiques. la production d'IL-12 et défavorise d'une réponse T helper 1 (Th1) *in vivo*, Le facteur pro-inflammatoire PGE2 (prostaglandine E2) joue un rôle immunosuppresseur.

Il peut être exprimé par les cellules tumorales et induire l'augmentation de la production d'IL-10 par les lymphocytes et les macrophages en plus de diminuer celle de l'IL-12 (Dessarthe_Ben), grandes quantités des facteurs angiogénèse comme le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ou VEGF (vascular endothelial cell growth factor), qui favorise le développement de nouveaux vaisseaux sanguins dont les tumeurs ont besoin. Certaines observations suggèrent que le VEGF pourrait supprimer la maturation des DC, et ces DC immatures ou partiellement différenciés seraient tolérogènes envers les antigènes qu'elles trouvent dans le voisinage de la tumeur (**Delves et al., 2008**).

I.3.3. Modulation antigénique:

Certaines tumeurs peuvent exprimer au début des antigènes spécifiques reconnaissables par le système immunitaire mais les perdent par la suite. Cette perte n'est pas liée à une mutation spontanée mais à l'internalisation à l'intérieur de la cellule tumorale de ces antigènes par les anticorps. Dans le cas d'internalisation des antigènes aussi longtemps que l'anticorps est présent, ces cellules ne présentent pas d'antigènes sur la surface et ne peuvent pas être éliminées par le système immunitaire. C'est donc un effet mécanique. Ces antigènes réapparaissent lorsque l'anticorps n'est plus présent. Ce phénomène est appelé modulation antigénique (Descôteaux, 2013).

I.3.4. Inhibition des LT cytotoxiques par expression des récepteurs inhibiteurs :

Pour différencier une cellule du « soi » d'une cellule cancéreuse, le système immunitaire utilise des immune check points via des protéines exprimées par les cellules.

La reconnaissance de ces protéines par les lymphocytes T entraîne leur inhibition. Ces points de contrôle permettent donc de stopper la réponse du système immunitaire une fois sa mission accomplie pour éviter que le système ne s'emballé et que le système immunitaire se retourne contre lui-même et s'attaque à des cellules normales, comme c'est le cas dans les maladies auto-immunes.

Les cellules cancéreuses provenant du « soi » peuvent activer ces immune check points pour ne pas être identifiées et détruites. Le système immunitaire reste donc inactif face à ces cellules qui ont ensuite la possibilité de se développer (Bezu *et al.*, 2023). Parmi ces points "points de contrôle immunitaire PD-1/ PD- L1" : PD-1 (programmed cell death protein 1) est une protéine présente à la surface des lymphocytes T activés, des LB, des NK, des macrophages et de certaines populations de DC (Balança, 2021) et est une composante du point de contrôle immunitaire PD-1/PD-L1. Ses ligands sont PD-L1 (ou B7-H1) et PD-L2 (ou B7-DC). La liaison de PD-L1 avec PD-1 conduit à l'inactivation des lymphocytes T et par conséquent inactive un des mécanismes de défense du système immunitaire contre les cellules tumorales. Cette interaction est une cible thérapeutique en onco-immunologie avec le développement d'anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1.

Il existe d'autres immune check points mettant en jeu d'autres molécules exprimées à la surface des lymphocytes T, comme CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) ou encore TIGIT (T cell immunoreceptor with immunoglobulin and ITIM domain) (**Bezu *et al.*, 2023**).

I.3.5. Inhibition de l'apoptose :

L'apoptose est un mécanisme de mort contrôlé permettant de maintenir l'homéostasie de l'organisme. Les molécules Fas-L/CD95-L et TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) sont des protéines qui lient des récepteurs de mort cellulaire et qui sont impliquée dans la surveillance immunitaire des tumeurs. Ces récepteurs possèdent des séquences intracytoplasmiques responsables de la transmission de signaux apoptotiques. L'interaction Fas/Fas-L active une cascade de caspases impliquant la caspase 8 (**Dessarthe,2012**).

Certaines tumeurs expriment des inhibiteur de la apoptose comme FLIP (FADD-like IL1 β -converting enzyme [FLICE] /caspase-8-inhibitory proteins),est capable de s'associer à FADD ou à la caspase-8 en utilisant ces deux domaines DED afin d'inhiber le recrutement et l'activation de la caspase-8, ce qui leur confère une résistance à l'apoptose induite par Fas-L.(**Jian-Qing,2005**) L'activité de TRAIL est également inhibée par les cellules tumorales après la perte d'expression de protéines impliquées dans la cascade de caspases telles que le récepteur de TRAIL et la caspase-8(**Dessarthe,2012**).Dans certains cancers, tels que les lymphomes folliculaires, les cellules tumorales résistent à l'apoptose en surexprimant la molécule anti-apoptotique (Bcl-2, Bcl-XL) ou l'inactivation du gène des protéines proapoptotiques comme celui de Bax contribuent à bloquer l'action du système immunitaire. Les deux derniers membres de la famille Bcl-2 jouent un rôle important dans la régulation des voies de signalisation de la mort cellulaire.(**Jian-Qing,2005**)

Les mécanismes que nous avons mentionnés sont des points d'un long listes utilisés par les cellules cancéreuses pour échapper au système immunitaire, il n'est pas possible de toutes les expliquer, mais nous avons mentionné les plus importantes, Toutes ces mécanismes d'échappement tumoral au système immunitaire ont permis de découvrir des cibles thérapeutiques potentielles sur lesquelles il est possible d'agir avec l'immunothérapie

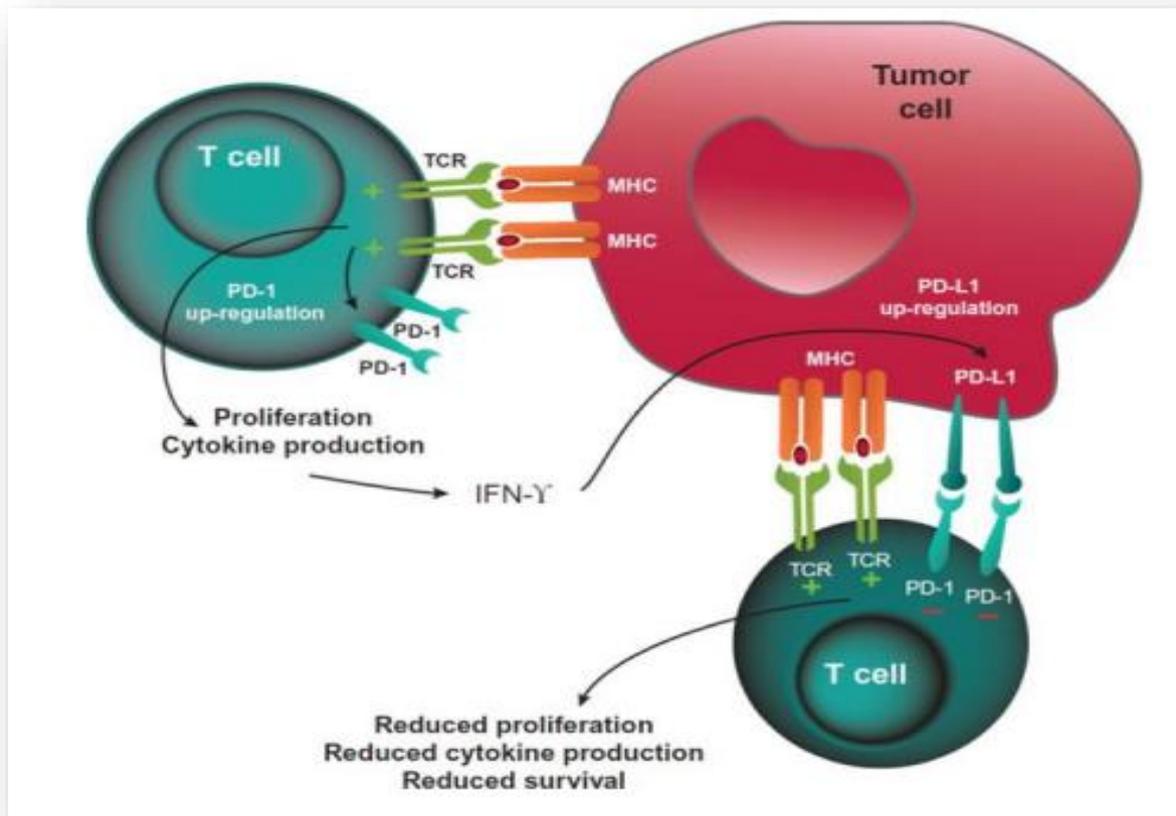


Figure13 : Rôle de PD1 dans l'inhibition des lymphocytes T selon Buchbinder et Desai (Ramelet, 2017).

II- Le microenvironnement tumorale :

Les cancers ne sont pas seulement un amas de cellules cancéreuses. Ils forment un organe complexe dans lequel des cellules saines sont recrutées et sont corrompues par les cellules malignes. Les interactions entre les cellules tumorales et les cellules saines créent le microenvironnement tumoral. Les cellules non malignes du microenvironnement aident à la progression tumorale à tous les stades.

Les communications intercellulaires mettent en jeu un réseau complexe et dynamique de cytokines, chimiokines, facteurs de croissance, d'enzymes de remodelage de la matrice extracellulaire (MEC) et de composants matriciels. Tout cela permet de réguler un grand nombre de perturbations des propriétés chimiques ou biophysiques des tissus tumoraux. L'activité des cellules du microenvironnement ressemble au processus de cicatrisation. Même si on retrouve également des cellules immunitaires comme les macrophages dans les tumeurs malgré une absence d'inflammation chronique. L'importance du stroma tumoral a été décrite pour la première fois à la fin du XIX^{ème} siècle avec la théorie de « la graine et du sol » de

Stephen Paget. Dans sa théorie, il postulait que les métastases d'un type de cancer, « la graine », vont toujours se former dans un site spécifique, « le sol », basé sur ses similarités avec le site primaire de la tumeur. Le Dr Dvorak, en 1986, va ensuite caractériser la tumeur comme une blessure qui ne guérit jamais » (**Lecacheur ,2021**) En plus des cellules tumorales, le microenvironnement comprend : des cellules fibroblastiques, des cellules du système immunitaire, La matrice extracellulaire (MEC) et les vaisseaux sanguins.

✓ **Les fibroblastes tumoraux :**

Les fibroblastes sont la composante cellulaire majoritaire du microenvironnement tumoral. Ils sont enveloppés par la MEC dont ils sont largement responsables de la synthèse de cette dernière. Ils sont également sources de protéases pouvant dégrader la matrice extracellulaire créant ainsi une libération de facteurs de croissance comme le bFGF (basic fibroblast growth factor), le TGF- β (transforming growth factor), le PDGF (platelet derived growth factor), l'EGF (epidermal growth factor). A l'état normal, le stroma de la plupart des organes est constitué d'un nombre minimal de fibroblastes associés à une MEC physiologique. Lors de la progression tumorale une fois le stroma est activé, le nombre de ces fibroblastes augmente et ces cellules vont subir une modification de leur phénotype qui se traduit par l'expression dans la MEC de nombreuses protéines telles que l' α -smooth muscle actin (α -SMA), de la vimentine, de la desmine et de la FAP (fibroblast activated protein).

(**Ursini-Siegel et al., 2016**).

✓ **Les cellules immunitaires :**

Les tumeurs sont souvent associées à des états inflammatoires chroniques à cause de la présence d'un nombre important des cellules immunitaires au niveau du site de la tumeur, qui peuvent avoir un rôle anti-tumoral ou pro-tumoral.

• les cellules immunitaires aux fonctions anti-tumorales sont : lymphocytes T CD8+, les macrophages M1, les neutrophiles N1, les lymphocytes B qui sécrètent des molécules antitumorales (IFN- γ , IL-2, TNF α ...) comme des cytokines et chimiokines qui induisent le recrutement, l'activation, la prolifération et la survie des cellules anti-tumorales. (**Achour, 2014**).

• les cellules immunitaires aux fonctions pro-tumorales sont : lymphocytes Treg, macrophages M2et TAM, neutrophiles N2, MDSC (Myeloid-derived suppressor cells), lymphocyte B régulateur qui sécrètent des molécules pros inflammatoire (TNF α , IL-1...) ou immuno-modulatrices (TGF- β , IL-10...), qui inhibent la réponse immunitaire anti-tumorale et favorisent la prolifération des cellules cancéreuses. (**Velut ,2022**).

✓ La matrice extracellulaire (MEC) :

Est un réseau complexe de protéines, polysaccharides et d'eau qui comprend des composants non-cellulaires du microenvironnement des organes et des tissus. La MEC est un composant majeur biologiquement actif des tissus qui influence la morphologie cellulaire, le développement tissulaire et l'homéostasie et régule la disponibilité des facteurs de croissance, cytokines, et maintient l'hydratation et le pH du microenvironnement. Elle fournit des signaux biochimiques et biophysiques nécessaires à la morphologie tissulaire et représente une structure dynamique dans laquelle ses composants sont déposés, dégradés et modifiés (**Lecacheur,2021**).

✓ Les cellules vasculaires :

Les cellules vasculaires sont des cellules endothéliales qui forment les capillaires sanguins ou lymphatiques ainsi que l'endothélium au niveau des veines et des artères. Ces cellules se multiplient depuis un capillaire préexistant et s'infiltrant dans le microenvironnement tumoral lors de l'angiogenèse pour former un nouveau réseau de capillaires au niveau de la tumeur.

Les cellules endothéliales du microenvironnement tumoral présentent souvent des altérations au niveau de leur prolifération, de leur migration ou de leurs interactions cellule-cellule ou cellules-matrice extracellulaire. Elles surexpriment généralement des molécules au niveau de leur surface cellulaire comme, par exemple, le récepteur du VEGF (VEGF-R) mais aussi des facteurs de croissance, notamment le VEGF, qui soutiennent leur propre multiplication par voie autocrine, et elles hyper-sécrètent des enzymes hydrolytiques de type glycosidase telle que l'héparanase qui est une enzyme clé dans la progression tumorale. (**Achour,2014**).

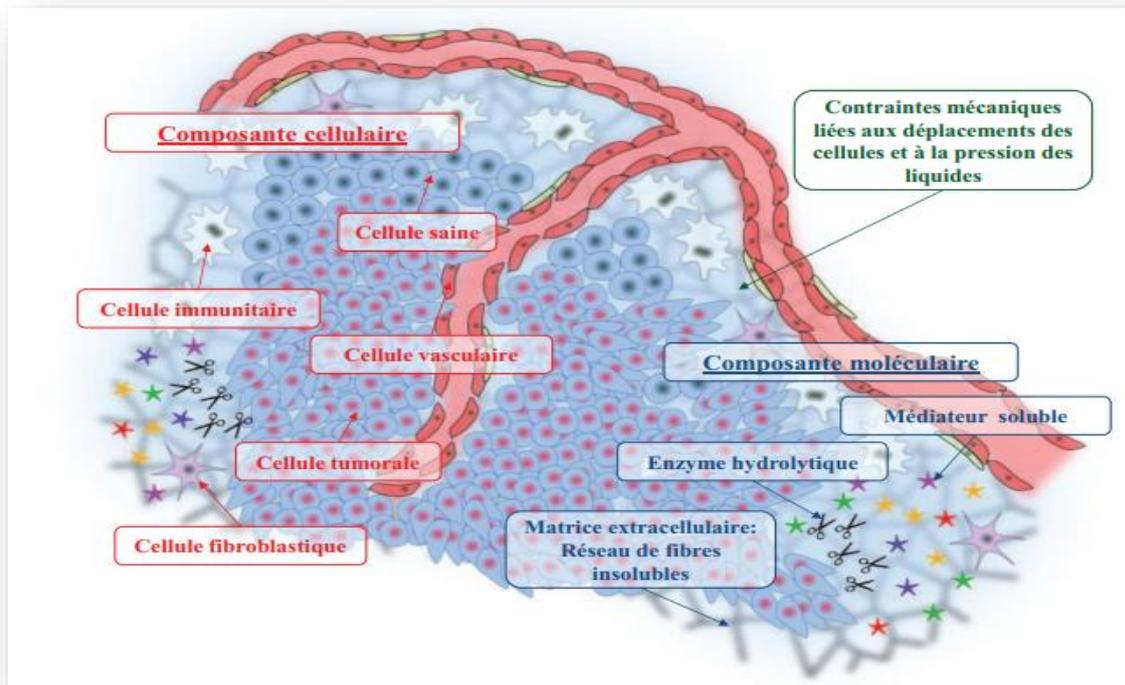


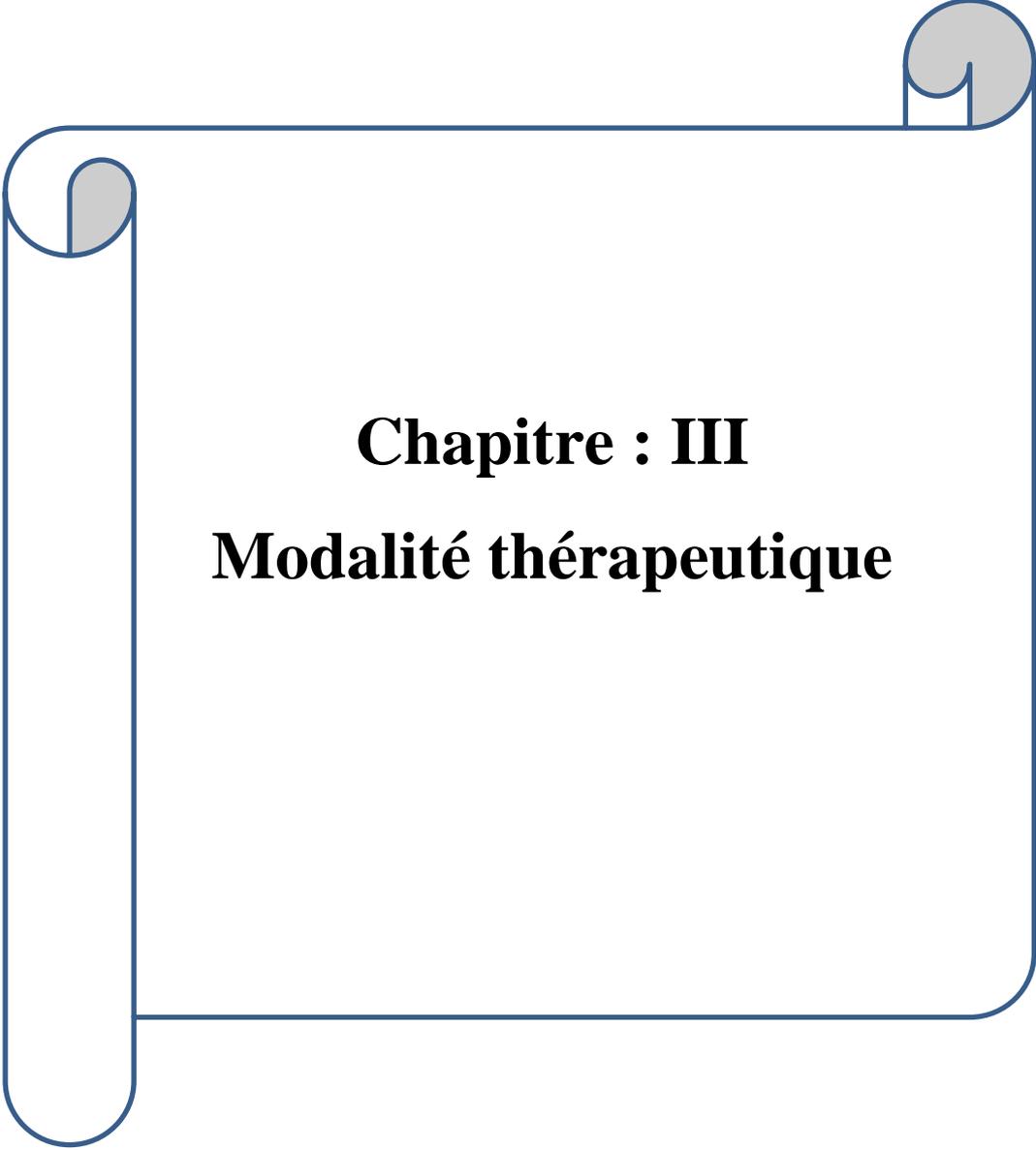
Figure14 : Le microenvironnement tumoral (Achoure, 2014).

Remarque :

Les antigènes tumoraux, encore appelés antigènes associés aux tumeurs, peuvent être spécifiques des cellules tumorales mais sont parfois communs à certains antigènes exprimés par les cellules normales. On distingue ainsi plusieurs types d'antigènes tumoraux :

- ✓ Les antigènes provenant de protéines cellulaires normales surexprimées ou exprimées de manière aberrante par la tumeur (P53, Her2 / neu , etc.) .
- ✓ Les antigènes de différenciation tissulaire (PSA, mammaglobine-A, ACE, Melan-A,) faiblement exprimés dans le tissu sain et exprimés par la tumeur.
- ✓ Les antigènes du groupe "cancer testis" (MAGE, NY-ESO1, etc.) exprimés spécifiquement par les cellules tumorales mais également de façon ectopique par les cellules germinales
- ✓ Les antigènes dérivant d'agents infectieux pathogènes (virus oncogéniques [HPV /HBV, etc.], bactéries [H. pylori]), etc.

- ✓ Les antigènes uniques à la tumeur, encore appelés néo-antigènes, qui proviennent d'oncogènes mutés, de gènes suppresseurs de tumeurs ou de protéines du soi mutées, résultant du processus oncogénique (**Champiat, 2016**).



Chapitre : III
Modalité thérapeutique

Les options thérapeutiques du cancer ne cessent d'évoluer et de progresser. Le taux de survie pour les cancers les plus répandus a considérablement augmenté d'année en année au cours de la dernière décennie. Bien que cela soit partiellement dû à un diagnostic plus précoce, c'est surtout le résultat des progrès dans les traitements. On pourrait presque dire qu'il n'y a jamais eu de meilleur moment pour avoir un cancer ! Malgré ces évolutions incessantes des différentes disciplines intéressées à l'oncologie, les grandes catégories de traitement demeurent inchangées (**Bartley.,2018**).

I-Chirurgie

La chirurgie reste le pilier du traitement de la plupart des tumeurs solides, C'est le plus ancien des traitements, et le seul qui, encore aujourd'hui soit à même de guérir certains cancers (**Morère et al.,2001**). Elle est utilisée dans environ 80 % des cas et reste donc le principal traitement du cancer (**Panel,2021**) pour but d'obtenir une résection complète de la tumeur avec des marges saines afin de réduire les risques de rechute.

En fonction de la taille tumorale, de la multi-focalité de la tumeur, une contre-indication quelconque ou encore du choix de la patiente, deux types de chirurgie peuvent être proposés :

- **La chirurgie dite « conservatrice »** : ou encore appelée tumorectomie, consiste à réséquer uniquement la tumeur. Elle est réalisée de manière préférentielle lorsqu'il s'agit d'une lésion unique et de petite taille ($\leq 2\text{cm}$) et permet notamment une conservation de l'organe (comme par exemple le sein qui reste un critère esthétique important pour la patiente.)
- **La chirurgie dite « non conservatrice »** : également appelée mastectomie, consiste à pratiquer une ablation complète de l'organe atteint (**Jahanmohan et al.,2019**).

II-Radiothérapie :

La radiothérapie est un traitement locorégional repose sur l'utilisation de rayons ionisants dont la forte énergie permet de détruire les cellules cancéreuses (**Panel,2021**). Les cellules tumorales se multiplient beaucoup plus rapidement que les cellules souches saines et sont donc plus sensibles aux effets des rayonnements ionisants.

Le rayonnement entraîne des cassures de l'ADN, leurs accumulations provoquant inévitablement la mort de la cellule cible par apoptose ou nécrose. La grande majorité des traitements de radiothérapie utilisent une source de rayonnement à l'extérieur de l'organisme et focalise les rayonnements ionisants sur la zone tumorale .D'autres applications, comme la curiethérapie, consistent à injecter la source radioactive au plus près de la lésion

tumorale pour en réduire les effets secondaires sur les cellules saines comme : d'iode 131 ou de phosphore 32 qui vont se fixer sur les cellules cible (**Morère et al., 2001**). La délivrance se fera en plusieurs cycles, à des doses personnalisées à la tumeur et au patient. La radiothérapie seule a montré des taux de réponse très modeste, avec une amélioration de la survie à 3 ans de l'ordre de 5% (**Velut et al., 2022**) cependant la radiothérapie possède des effets secondaires dépendent pour beaucoup de la partie du corps traitée.

Dans de nombreux cas, on observera de la fatigue, de la faiblesse et une perte d'appétit, durant au maximum une à deux semaines après le traitement. En outre, la radiothérapie causera certains dégâts et une inflammation des tissus traités, un peu comme un coup de soleil interne » (**Bezu et al., 2023**).

III- Chimiothérapie :

La chimiothérapie est l'un des traitements anticancéreux les plus fréquemment utilisés de nos jours. Ce mode de traitement utilise des substances chimiques, qualifiées de cytotoxiques, qui agissent sur les mécanismes de division cellulaire afin de détruire les cellules tumorales ou d'inhiber leur croissance et leur prolifération. Les médicaments utilisés en chimiothérapie sont appelés des agents antinéoplasiques. Parmi ceux-ci figurent les alkylants, les antibiotiques, les antimétabolites et les antimitotiques (**Descôteaux, 2013**).

Les agents alkyles provoquent une lésion biochimique dans l'ADN du noyau et altèrent ainsi la cellule cancéreuse. Les antibiotiques entravent également la multiplication cellulaire. Les anti-métabolites, qui inhibent la synthèse de l'ADN, de l'ARN ou de leurs composants, les inhibiteurs de la topo-isomérase qui bloquent les enzymes de déroulement de l'ADN et finalement, les antimitotiques agissent sur la tubuline entravant le fuseau mitotique et bloquent notamment la division de la cellule-mère en deux cellules-filles (**Tilsed et al., 2022**). Dans l'ensemble, ces composés antinéoplasiques sont administrés par perfusion intraveineuse une ou deux fois toutes les trois ou quatre semaines, mais dans certains cas la fréquence d'administration peut être hebdomadaire ou mensuelle. Il existe aussi beaucoup de chimiothérapies administrées sous forme de comprimés oraux. Dans chaque cas, le traitement sera renouvelé afin d'atteindre le meilleur résultat. Les patients peuvent donc recevoir quatre, six, douze traitements, voire plus encore, sur une période de plusieurs mois., il s'agit donc d'un traitement systémique passant par la circulation sanguine. Cette option peut être utilisée pour les cancers trop étendus pour une intervention chirurgicale ou une radiothérapie, ou bien pour ceux qui sont réapparus malgré un traitement précédent. Ce type de traitement est aussi

très utilisé après les actes chirurgicaux pour en renforcer l'efficacité et réduire les chances de récurrence cancéreuse (**Bezu et al.,2023**).

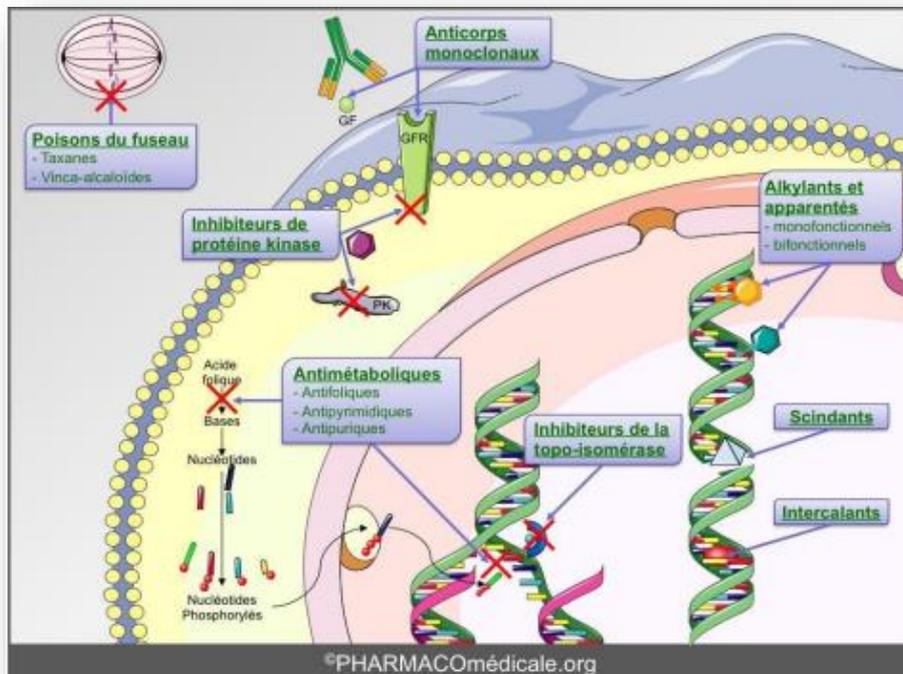


Figure 15 : Mécanisme d'action des médicaments anti cancéreux (Grenet, 2018).

Si les médicaments utilisés en chimiothérapie, empêchent les cellules tumorales de se reproduire et provoquent leur mort, ils agissent également sur cellules saines qui se divisent rapidement comme les cellules du tube digestif, les cellules à l'origine des cheveux et des poils, les cellules de la reproduction et les cellules de la moelle osseuse qui fabriquent les globules du sang (globules blancs, rouge et les plaquettes).

Chaque médicament de chimiothérapie a une toxicité particulière et agresse donc plus tel ou tel type de cellule. C'est la raison pour laquelle une chimiothérapie entraîne parfois des effets secondaires : des toxicité digestif comme les (nausées, vomissements, inflammation de la bouche mucite ou aphtes, diarrhée ou constipation) toxicité cutanée(perte temporaire des cheveux dit alopecie), fatigue une fragilisation des ongles ,toxicité cardiaque et toxicité hématologique (neutropénie , lymphopénie , anémie et thrombopénie)

Dans certains cas, pour corriger la baisse des cellules sanguines, le médecin prescrit des facteurs de croissance hématopoïétiques spécifiques après chaque cure de chimiothérapie (**Robert ,2019**) et (**Somogyi, 2017**).

Plusieurs types des facteurs sont utiliser soit pour stimuler la fabrication des globules rouges dans la moelle osseuse comme "l'érythropoïétine (**Denis, 2013**), les plaquettes comme "l'eltrombopag"(**Boillot, 2010**), et principalement les facteurs de croissance granulocytaire ou leucocytaire. Donc quelle le rôle de ces facteurs dans le déroulement normal de granulopoïèse ? et Quelles sont les formes pharmaceutiques disponibles ?

- **Indications des facteurs de croissance granulocytaire dans le cadre d'une thérapie anticancéreuse :**

Dans le cadre d'une thérapie anticancéreuse : Les globules blancs protègent l'organisme contre les infections, La quantité de certains d'entre eux, appelés polynucléaires neutrophiles diminue presque toujours après une chimiothérapie. On parle alors de neutropénie lorsque le nombre de PNN est inférieur à 1,5 Giga par litre de sang. Le risque infectieux est réel en dessous de 1 Giga par litre de sang et élevé en dessous de 0.5 Giga par litre de sang(**Grenet,2018**),dans ce cas le médecin prescrit des facteurs de croissance spécifiques qui sont des activateurs externe ou synthétiques de l'immunité innée dans le cancer qui comprennent :

- Granulocyte Macrophage Colony -Stimulating Factor (GM-CSF) actif sur les lignées granuleuses et monocyttaire : il stimule la prolifération et la différenciation des cellules souches et progéniteurs myéloïdes (transformation des cellules souches myéloïdes en CFU-Granulocyte Erythrocyte Megacaryocyte Monocyte [CFU-GEMM] et CFU-GM).
- Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) dont l'action est restreinte à la lignée granuleuse : il stimule la différenciation, la prolifération et la maturation de la lignée granulocytaire (transformation de Colony Forming Unit-G [CFU-G] en polynucléaires neutrophiles) (**BELON et al.,2022**). Commercialisé et existe sous 4 formes différentes : La forme à action brève : **filgrastim** (Neupogen)et **lénograstim** (Granocyte®34et13) administrée par voie sous-cutanée pendant une période de 7 à 10 jours après la chimiothérapie (**Chouchana et al.,2016**).
- La forme à action prolongée : le **pegfilgrastim** (Neulasta) et **lipegfilgrastim**(lonquex) est injectée en une seule dose 24 heures après la chimiothérapie (**Brunner et al.,2011**).

DCI (Spécialité®)	Forme galénique et dosage	Voie	Posologie usuelle
Filgrastim (Neupogen®, Zarzio®, Tévagrastim®, etc.)	Amp. ou seringue préremplie à 30 MUI/ml ou 48 MUI	SC	1 inj. SC/j pendant 5 à 7 j
Lenograstim (Granocyte®)	Seringue préremplie à 13,4 MUI/ml ou 33,6 MUI/ml	SC	1 inj. SC/j pendant 5 à 7 j
Forme retard : Peg-filgrastim (Neulasta®)	Sol. inject. 6 mg	SC	1 inj. SC unique

Tableau 01 : Les principaux facteurs de croissance utilisés après la chimiothérapie

(Chouchana *et al.*, 2016).

En plus des facteurs de croissance, il existe d'autres méthodes utilisées pour activer l'immunité anticancéreuse après la chimiothérapie comme : les compléments alimentaires notamment propolis, les acides aminés, quelques aliments naturels...etc.

IV- Hormonothérapie :

L'hormonothérapie fait partie des traitements médicaux elle agit sur le cancer dit hormonosensible (hormonodépendant) c'est à dire chez les cancers qui présente des récepteur hormonaux à la surface (Poiseuil, 2022). La croissance de certain cancer est favorisée par l'hormone sexuelle produite par l'organisme, ainsi certaines tumeurs de sein, de l'utérus croissant sous l'action les hormones de l'estrogène et progestérone et certains cancers de prostate progressent sous l'action de testostérone. Les hormones sexuelles agissent sur les cellules tumorales en se fixent à leur surface au niveau de récepteur spécifique (Panel, 2021). Il existe des récepteurs aux œstrogènes appelés RE et des récepteurs à la progestérone, RP. L'existence des RE et des RP détermine l'hormonodépendance d'une tumeur, c'est-à-dire sa capacité à répondre ou non à une thérapeutique antihormonale. Dans presque 80% des cancers du sein, la tumeur surexprime ces récepteurs, on parle donc de tumeur hormonosensible ou hormono-dépendante car les œstrogènes vont stimuler la prolifération cancéreuse par le biais de ces récepteurs, Les traitements d'hormonothérapie peuvent agir en abaissant le taux d'œstrogènes plasmatiques. Ils vont alors inhiber l'aromatase, enzyme responsable de la transformation des androgènes en œstrogènes, il s'agit des traitements inhibiteurs de l'aromatase, ou alors en bloquant les récepteurs hormonaux, il s'agit des traitements anti-œstrogènes (Frodeau, 2012).

L'hormonothérapie pour objectif de suppression la production de ces hormones par l'organisme ou le blocage de leur fixation sur les tumeurs empêchent ainsi leur action sur le développement de la tumeur (**Martin, 2017**).

V-Immunothérapie :

L'immunothérapie est un type de traitement du cancer qui améliore la capacité de votre système immunitaire à détecter et à attaquer les cellules cancéreuses. Contrairement à la chimiothérapie et à la radio thérapie, l'immunothérapie ne cible donc pas directement les cellules cancéreuses mais collabore avec le système immunitaire afin de les éliminer. Différents mécanismes d'action existent, visant soit à stimuler les propres défenses du patient ou bien à lever les freins induits par le cancer .

Les différentes techniques de traitement sont détaillées ci-après:

V-1.l'immunothérapie passive :

consiste à administrer des molécules ou cellules du système immunitaire pour augmenter la réponse immunitaire préexistante (anticorps monoclonaux, cellules CAR-T, virothérapie) (**Calvez,2021**).

V- 1.1.La thérapie cellulaire: Le principe de thérapie cellulaire est l'utilisation et l'injection des cellules T modifiées portent le nom de cellules CAR-T(pour chimeric antigenic receptor, ou « récepteur antigénique chimérique » en français)pour le traitement du cancer. Ces cellules sont fabriquées en ajoutant un récepteur chimérique à des lymphocytes T du patient. Ces récepteurs chimériques, fabriqués sur-mesure, ciblent un antigène tumoral d'intérêt, induisant l'activation des lymphocytes T (**Kerpan, 2020**).

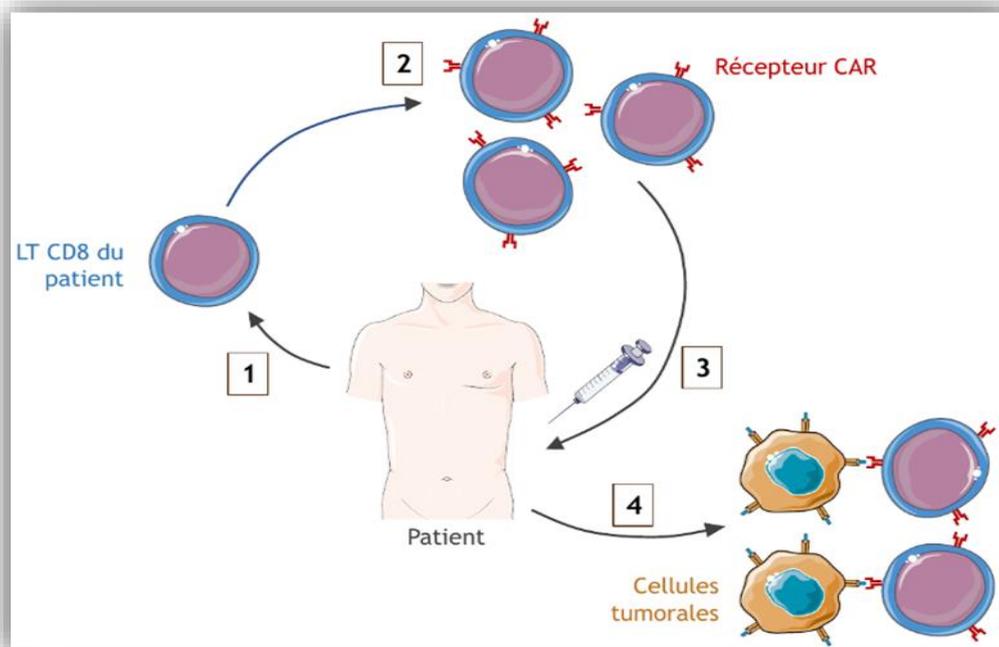


Figure 16 : Mode d'emploi des cellules CAR-T(Calvez,2021).

V-1.2. La virothérapie : Cette immunothérapie consiste à utiliser des virus modifiés pour attaquer de façon ciblée les cellules cancéreuses sans nuire aux cellules saines. Le virus se multiplie jusqu'à tuer la cellule qu'il infecte puis pénètre dans d'autres cellules cancéreuses et poursuit son action létale.

C'est également l'ensemble du système immunitaire qui se mobilise contre ces cellules infectées. Un virus modifié de l'herpès est déjà autorisé aux États-Unis pour traiter le mélanome (Sabry, 2022).

V-1.3. Anticorps monoclonaux : Les anticorps monoclonaux (ACM) ciblant les tumeurs sont aujourd'hui largement utilisés pour le traitement de patients atteints de cancer et leur nombre est en constante augmentation. Au cours de ces dix dernières années, de nombreuses études

ont montré que l'action anti-tumorale de ces anticorps dépasse largement celle de simples thérapies passives. Parmi les mécanismes d'utilisation des ACM comme des immuno-

modulateurs, ciblent et inhibent des points de contrôles du système immunitaire, à savoir des molécules de surface contrôlant l'activation ou l'inhibition des réponses immunitaires adaptatives (**Deligne et al.,2019**). Deux exemples sont plus réponde: Exemple 01 : La molécule CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) bloque normalement la prolifération des lymphocytes T après un certain temps d'interaction de ces cellules avec les cellules dendritiques dans les ganglions lymphatiques.

L'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-CTLA-4 (l'ipilimumab) permet de bloquer cette molécule et d'induire ainsi la multiplication des lymphocytes T. Ce traitement est démontré efficace dans la prise en charge de certains mélanomes, pour lesquels il n'existait alors que peu d'autres thérapies. Après traitement à l'ipilimumab, la maladie est en effet contrôlée sur le long terme, entraînant une augmentation de l'espérance de vie des patients de quelques années (au moins trois ans). Exemple02 : Le récepteur PD-1 exprimé en surface des lymphocytes T est une molécule inhibitrice limitant la sur-activation des réponses T au sein des tissus périphériques. En cas de cancer, les cellules tumorales expriment son ligand PD-L1. L'interaction PD1/PD-L1 entraîne l'apoptose des lymphocytes T. Des anticorps bloquant anti-PD-1 (le pembrolizumab, ou le nivolumab) ont été développés afin d'inhiber l'activité de PD-1, et ainsi d'empêcher l'apoptose des lymphocytes T.

Ce traitement, utilisé chez des patients atteints de mélanomes ou de cancers du rein ou du poumon s'est montré efficace : la tumeur régresse de façon durable, et l'espérance de vie des patients est augmentée de quelques années (**Calvez,2021**). D'autres molécules bloquent l'effet des protéines anti-apoptotiques, comme le vénétoclax qui se fixe sur Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) (**Deligne et al.,2019**).

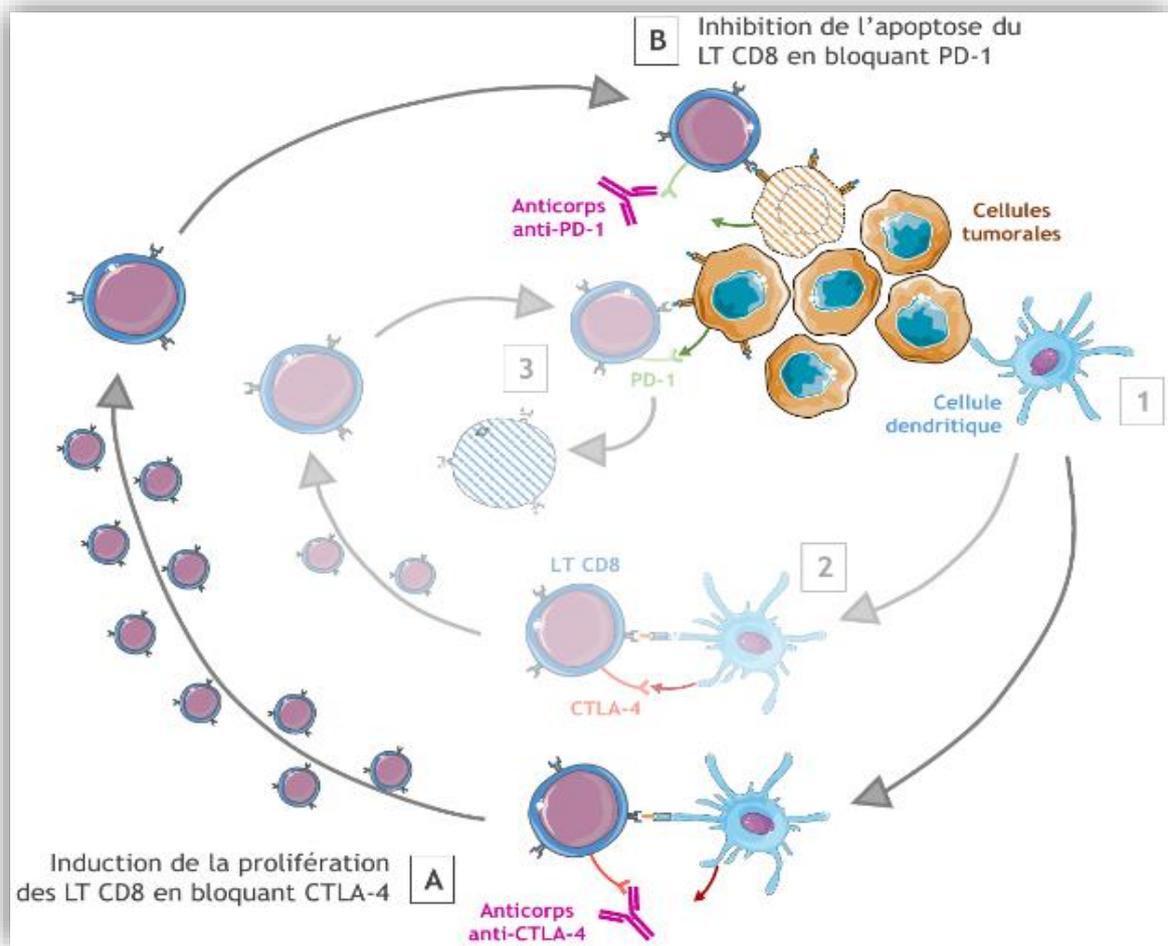


Figure 17 : Action des anticorps monoclonaux immunomodulateurs (Calvez,2021).

V-2. l'immunothérapie active :

Correspond à la mise en place, ou à la stimulation, de la réponse immunitaire anti-tumorale du patient (ex : cytokines, vaccination) (Calvez, 2021).

V-2-1. Les vaccins thérapeutiques :

Cette technique d'immunothérapie vise à déclencher une réponse immunitaire contre les cellules tumorales, en présentant au système immunitaire un antigène tumoral capable d'être reconnu et de déclencher une réponse efficace. De nos jours, le seul vaccin thérapeutique commercialisé est le Sipuleucel-T, utilisé dans le cas du cancer de la prostate.

La première étape de fabrication de ce vaccin consiste à prélever les cellules dendritiques du patient à partir d'un échantillon sanguin. Ces cellules sont ensuite mises en culture dans un milieu qui contient l'antigène tumoral, en l'occurrence la phosphatase acide prostatique,

retrouvée dans 95 % des cancers de la prostate. Les cellules dendritiques capturent alors cet antigène puis le présentent via leur CMH. Les cellules dendritiques ainsi activées sont ensuite réinjectées chez le patient, où elles vont pouvoir activer les lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques. Afin d'être efficace, ce processus doit être renouvelé trois fois, à deux semaines d'intervalle.

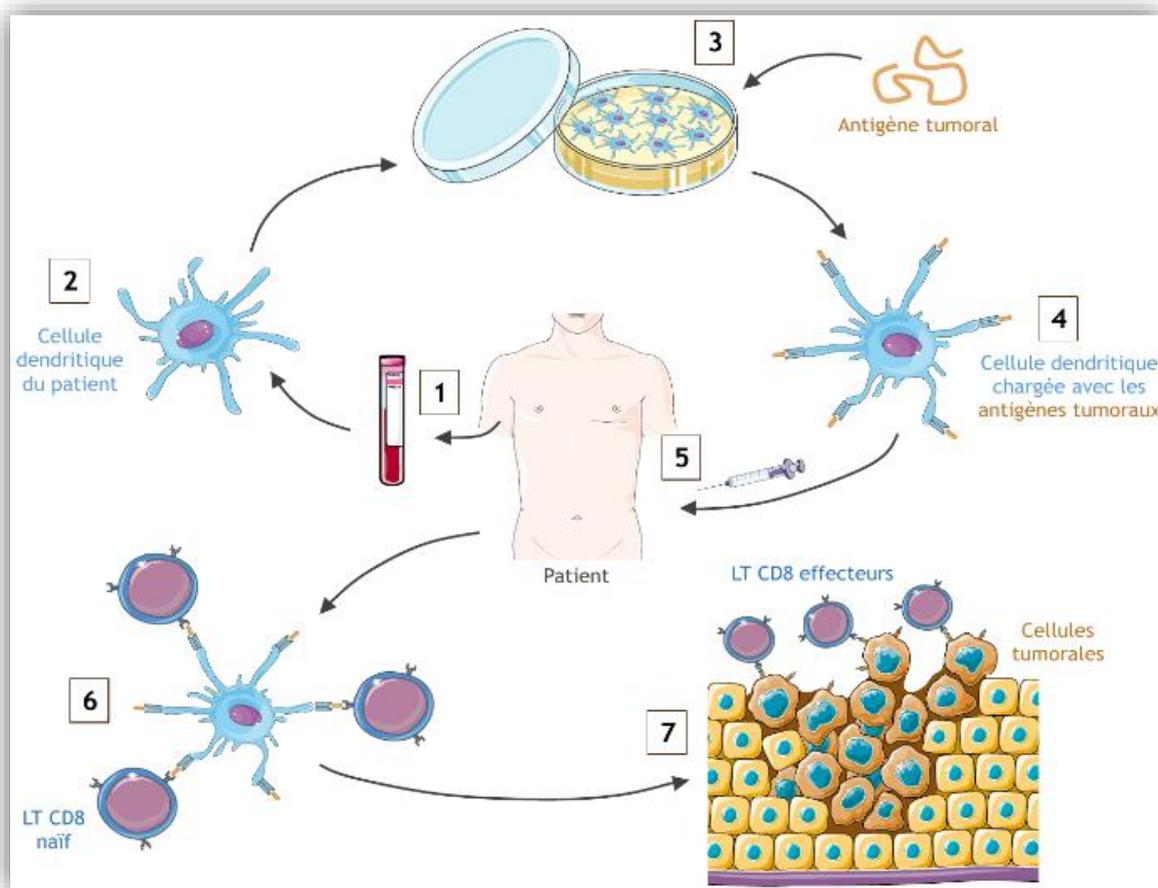


Figure 18 : Principe des vaccins thérapeutiques (Calvez, 2021).

VI. Thérapie ciblée :

Il s'agit d'un groupe de médicament anti-cancéreux sont utilisées pour bloquer certains mécanismes biologiques spécifiques des cellules cancéreuses afin de limiter la croissance tumorale et diriger le SI de l'organisme contre les cellules cancéreuses. Les traitements sont donc dits « ciblés » parce qu'ils s'appuient sur une meilleure connaissance des mécanismes

biologiques des cancers et permettent de proposer aux patients des traitements adaptés aux caractéristiques moléculaires de leurs tumeurs) (**Martin, 2017**).

Le médicament de la thérapie ciblée ne touche que la protéine anormale, contrairement à la chimiothérapie, qui n'est pas sélective et affecte toutes les cellules qui se divisent rapidement.

Selon les cibles moléculaires spécifiques, la thérapie ciblée peut agir sur :

- Les facteurs de croissance : qui transmettent aux cellules les consignes d'avoir à se multiplier, et qui sont parfois produits en excès par les cellules cancéreuses.
- Les récepteurs de ces facteurs de croissance : qui sont activés lorsqu'ils se lient à un facteur de croissance. Certains de ces récepteurs ont une activité enzymatique qui leur permet d'ajouter un groupement phosphate sur les tyrosines, acides aminés composants des protéines ; on les appelle « récepteurs à activité tyrosine kinase ».
- Les protéines adaptatrices : qui déclenchent les changements conformationnels des récepteurs lors de leur activation et activent des kinases intracellulaires.
- Les kinases intracellulaires diverses : qui transmettent l'information reçue en plusieurs étapes, souvent organisées en cascades, aux systèmes gouvernant l'expression des gènes au niveau de l'ADN [synthèse d'ARN messagers (ARNm)].
- Les facteurs de transcription : qui interagissent avec l'ADN pour que la synthèse d'ARNm spécifiques soit activée ou ralentie. (**Jacques, 2022**).
- L'apoptose : Dans la vie normale d'un tissu, les cellules doivent un jour disparaître pour permettre leur renouvellement par des cellules fraîches. Elles disposent pour cela d'un programme génétique qui leur permet de mourir sans endommager les cellules voisines : l'apoptose. La perte, sur le plan quantitatif ou qualitatif, des protéines chargées d'exécuter ce programme, entraîne une survie prolongée des cellules, et contribue également à la formation et à la progression d'un cancer.
- Le déroulement du cycle cellulaire : est contrôlé par une série de protéines qui, elles aussi, peuvent être altérées au niveau des gènes qui les codent. Dans ce cas, c'est le plus souvent la perte d'activité de ces protéines (qui jouent en somme un rôle de frein à la prolifération cellulaire), qui contribue à la formation et à la progression des cancers.
- L'angiogenèse : Ce processus est indispensable à la croissance des tumeurs, car les cellules tumorales ne peuvent accéder à l'oxygène et aux nutriments indispensables que grâce à la colonisation de la tumeur par des néo-vaisseaux. Certains récepteurs de tyrosine kinase sont précisément impliqués dans l'angiogenèse.

C'est pourquoi des anticorps, dirigés contre les facteurs de croissance des cellules endothéliales ou contre leurs récepteurs, ainsi que des inhibiteurs de l'activité enzymatique de ces récepteurs, ont été développés (**Jacques, 2022**).

IV-1. Types de thérapies ciblées :

Il existe deux approches pharmacologiques principales pour le traitement ciblé du cancer :

A- Les anticorps monoclonaux :

Les anticorps monoclonaux ciblent des protéines précises, souvent des récepteurs qui agissent sur le domaine extracellulaire du récepteur membranaire ou en se fixe sur le ligand. Ces grosses molécules ne sont pas capables de pénétrer dans la cellule ils, présentent une sélectivité et une spécificité pour leur ciblée. Elles peuvent prévenir la prolifération des cellules cancéreuses en bloquant les molécules qui envoient le signal induisant la croissance cellulaire ou l'angiogenèse, leur administration se fait essentiellement par voie intraveineuse, en distingue : (**Shuel et al., 2022**).

✓ Anticorps monoclonaux ciblés sur l'EGFR :

Ils sont dirigés contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). La fixation de l'anticorps monoclonal à l'EGFR entraîne une inhibition du développement cellulaire et induit l'apoptose.

✓ Anticorps monoclonaux ciblés sur l'HER2 :

Ils agissent contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2).

✓ Anticorps anti-CD30 :

L'antigène CD30 est présent à la surface des cellules tumorales retrouvées lors d'un lymphome hodgkinien ou d'un lymphome anaplasique à grandes cellules systémiques.

✓ Anticorps anti-VEGF :

Ils sont dirigés contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). C'est le facteur clé de la vasculogenèse et de l'angiogenèse.

✓ Anticorps anti-CTLA-4 :

L'activité des cellules T est régulée par l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA 4). L'anticorps bloque spécifiquement le signal inhibiteur du CTLA-4. C'est un potentialisateur des cellules T.

B- Les inhibiteurs de tyrosine kinase :

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) sont des molécules de petite taille. Ils ont une activité sélective mais non spécifique car ils peuvent bloquer l'activité tyrosine kinase de plusieurs cibles. Ils agissent directement en intracellulaire. Ils inhibent la cascade d'autophosphorylation des protéines de transduction en agissant sur la partie intracellulaire d'un récepteur transmembranaire ou sur une protéine impliquée dans la transduction du signal en aval du récepteur, leur administration se fait essentiellement par voie orale, en distingue :

✓ ITK ciblés sur le PDGFR :

Le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) possède une activité tyrosine kinase. L'activation du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) augmente la prolifération cellulaire. Ces molécules vont inhiber le PDGFR.

✓ ITK ciblés sur la PI3K :

Ils vont inhiber la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K). Elle joue un rôle majeur dans la prolifération, la survie et la migration des cellules tumorales. Elle est hyperactive dans les tumeurs malignes à cellules B. (Shuel *et al.*, 2022).

✓ ITK ciblés sur MEK :

Ils inhibent les protéines MEK (Mitogen-activated Extracellular signal regulated Kinases) et empêchent la prolifération de certaines lignées cellulaires.

✓ ITK ciblés sur VEGFR :

Ils inhibent la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR). C'est le facteur clé de l'angiogenèse et de la vasculogénèse.

✓ ITK ciblés sur la PI3K :

Ils vont inhiber la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K). Elle joue un rôle majeur dans la prolifération, la survie et la migration des cellules tumorales. Elle est hyperactive dans les tumeurs malignes à cellules B.

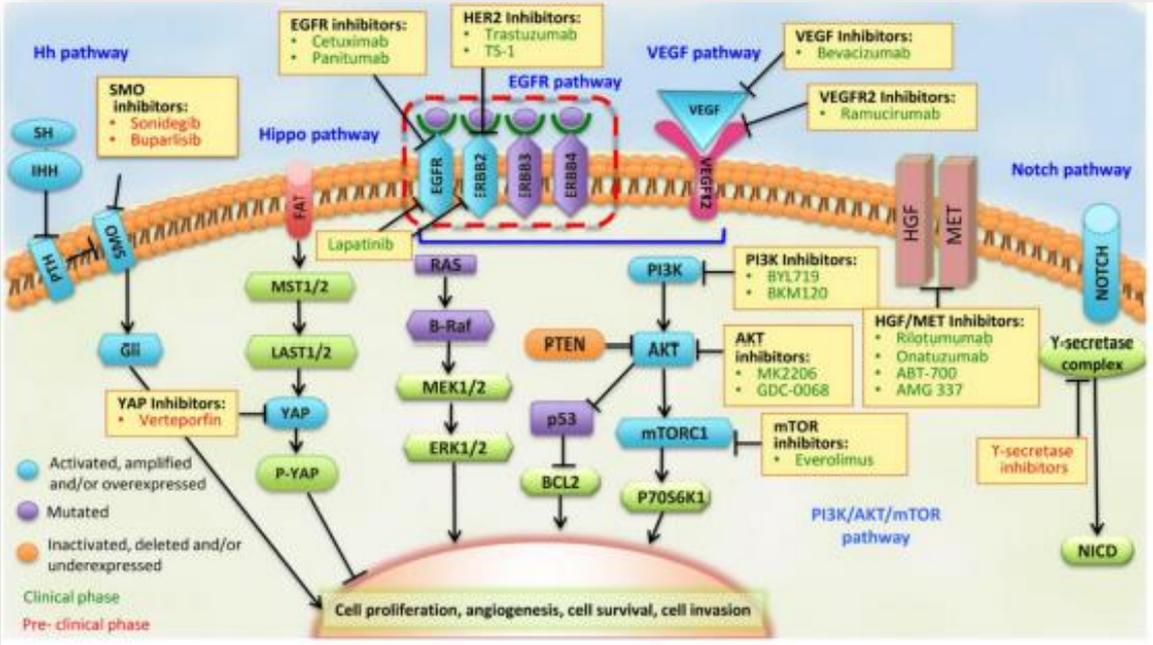
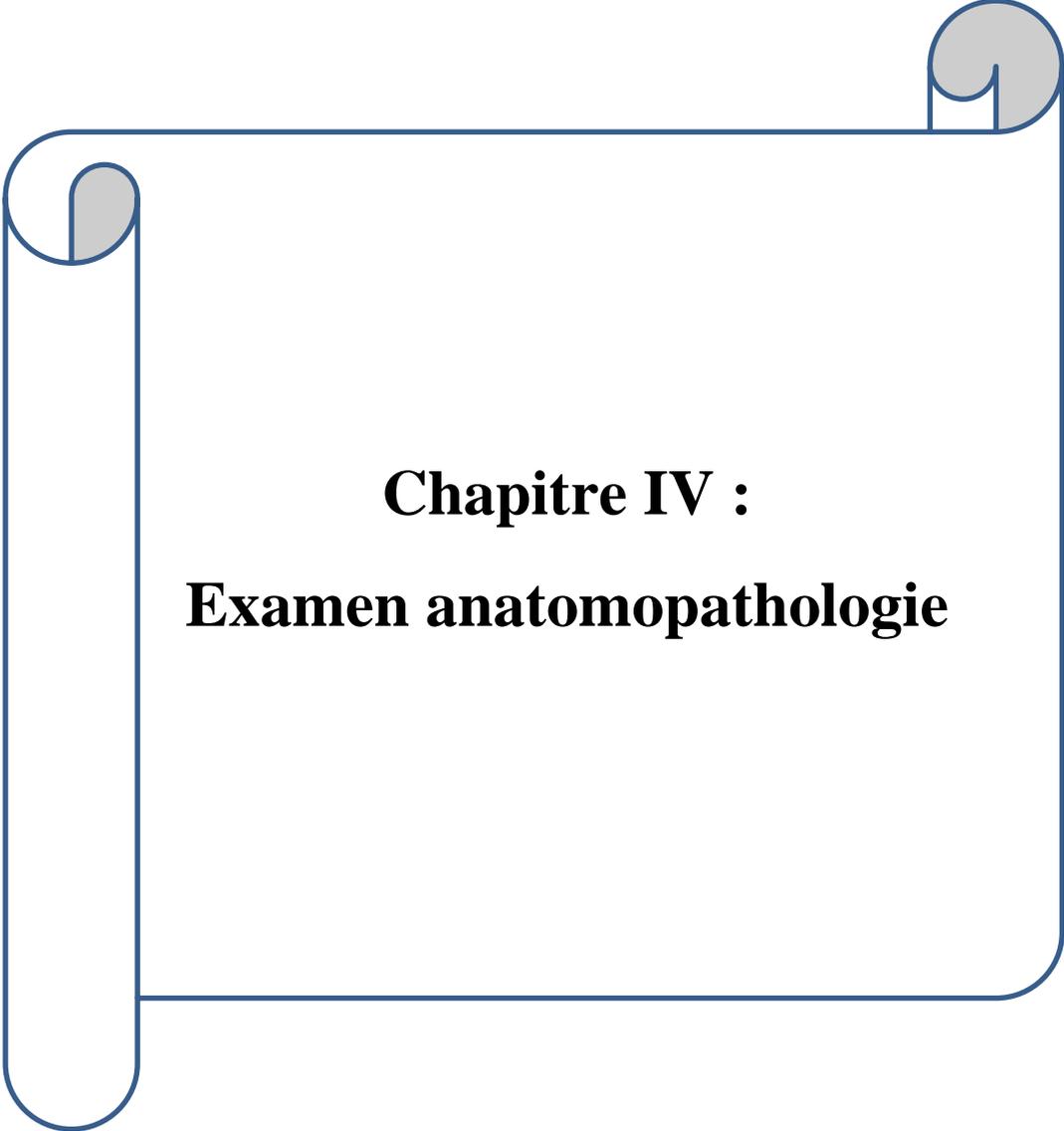


Figure 19 : Voie moléculaire ciblée par les approches de la thérapie ciblée (Quéré,2018).



Chapitre IV :
Examen anatomopathologie

Les parties I, II et III est réalisées au niveau de l'établissement public hospitalier Frères Maghlaoui Mila (service oncologie, laboratoire anatomo-pathologie) et Laboratoire d'Anapath de l'Hôpital Ibn Zohr-Guelma .Rédiger Marck, Véronique. *Manuel de techniques d'anatomo-cytopathologie : théorie et pratique. (DEPRECIATED)*, par Marck, Véronique en 2010

Partie I : Examen anatomopathologie

L'examen anatomopathologique « abrégé par les professionnels de santé en examen anapath » consiste à analyser au microscope des cellules ou des tissus prélevés sur un organe ; on parle aussi d'examen histopathologie, qui permet d'établir de façon définitive le diagnostic de cancer pour objectif de :

- Préciser le type de cancer dont il s'agit
- Déterminer jusqu'où les cellules cancéreuses se sont développées. Cela donne une première indication sur l'étendue de la maladie et contribue à définir le stade du cancer. Le type et le stade du cancer constituent des critères pronostics du cancer .
- Préciser les caractéristiques des cellules comme la présence de récepteurs hormonaux sur les cellules cancéreuses ou celle du gène HER2. On parle de facteurs prédictifs de réponse aux traitements. Ces facteurs prédictifs de réponse aux traitements et critères pronostics du cancer sont déterminants pour la décision thérapeutique.

Cette partie de la mémoire se propose de présenter, d'une manière assez modeste, les moyens et techniques de base utilisés en anatomie pathologique de cancer et en cytologie. Cette technique découle d'une cascade d'étapes interdépendantes l'une de l'autre. Elles se résument en :

I-histologie :

1- étape du prélèvement

2- étape de la fixation

3- étape macroscopique

4- étape de la confection des coupes

5- étape de la coloration

6- montage

7- étape de la lecture.

I-1. Etape du prélèvement :

Le prélèvement est effectué par le clinicien, le chirurgien, le biologiste ou le vétérinaire, d'une manière générale le médecin traitant. Ce geste est appelé biopsie qui est le prélèvement d'un fragment tissulaire sur un être vivant, dans le but d'effectuer une étude microscopique afin de donner le diagnostic de la lésion. Elle est faite sous anesthésie générale, locale ou même dans certains cas à vif (à déconseiller). Il y a plusieurs types de biopsie : Biopsie simple, biopsie chirurgicale, biopsie extemporanée.

I-2. Etape de fixation :

La fixation est réalisée immédiatement après le prélèvement de l'échantillon, leur but est la conservation des structures dans un état aussi proche que possible de leur état vivant, avec arrêt de toutes activités mitotique et enzymatique et elle protège aussi contre l'attaque bactérienne. Ainsi que le durcissement de la pièce anatomique. il y a plusieurs types des fixateurs liquides parmi les plus utilisés en pratique courante sont le formol et le liquide de Bouin (mélange d'eau 5%, acide acétique 10%, formol 25% et d'acide picrique 75%). La durée de la fixation varie selon le volume des prélèvements.

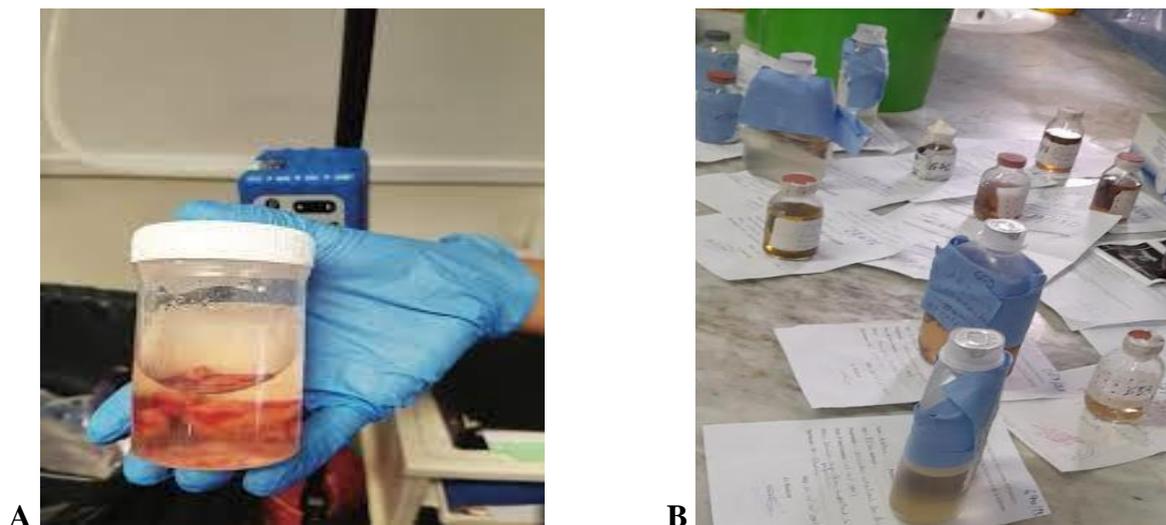


Figure 20 (A/B) : Images représentant l'étape de fixation prise 09 Mai 2023.

I-3. Etape de la Macroscopie :

C'est une étape très importante de l'examen anatomo-pathologique. Elle débute dès l'arrivée du prélèvement biopsique ou de la pièce opératoire au laboratoire. Les renseignements fournis par la macroscopie sont très importants et utiles à la lecture histopathologique. La macroscopie consiste en un examen à l'œil nu, soigneux, des altérations tissulaires. Elle permet de :

- Décrire le type de pièce opératoire (exemple : type d'hystérectomie : subtotale, totale avec ou sans annexes...)
- Faire les mensurations, peser, décrire la consistance (dure, élastique, kystique...), la couleur, les remaniements nécrotiques et hémorragiques.
- Rechercher, également, les ganglions et préciser leur nombre et leurs aspects macroscopiques.

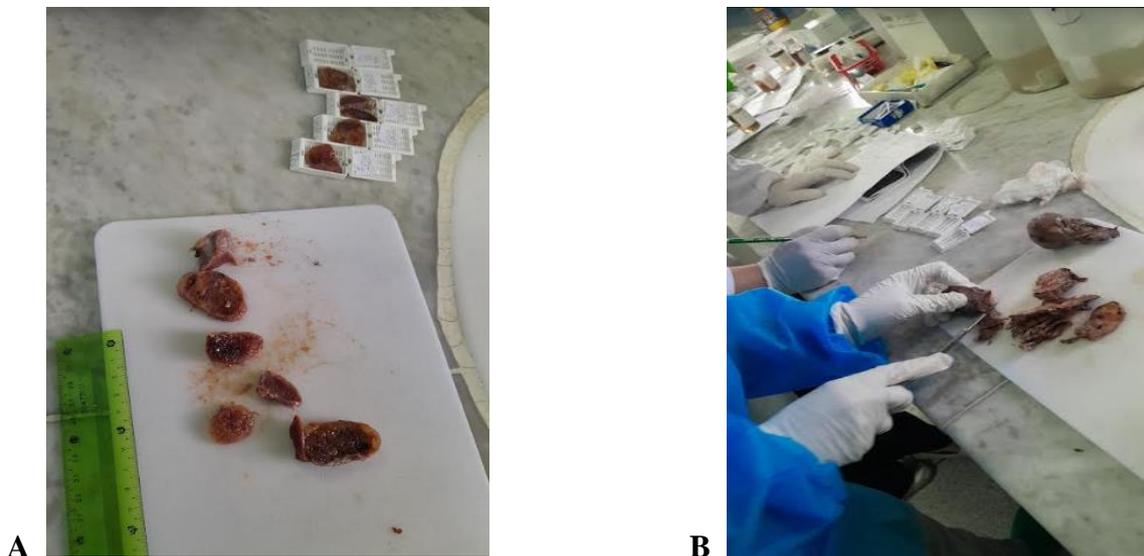


Figure (A/B) 21 : Images représentant l'étape macroscopique prise 10 Mai 2023

I-4. Etape de la confection des coupes

I-4-1. Déshydratation :

Les tissus contiennent de grandes quantités d'eau intra et extra-cellulaire. Il faut enlever cette eau pour la remplacer par de la paraffine. Le temps de déshydratation dépend du volume d'eau à extraire. Une déshydratation insuffisante a pour conséquence un éclaircissement et une imprégnation à la paraffine de mauvaise qualité entraînant un effritement et enchevêtrement des coupes. Actuellement cette étape de la technique se fait d'une façon automatique à l'aide d'un appareil de traitement de tissus. Celui-ci est réglé sur un cycle de 18 heures (notre laboratoire), des programmes plus courts de 14 heures ou 8 heures peuvent être utilisés. Cet appareil de traitement réalise trois étapes successives : déshydratation, désalcoolisation et éclaircissement et enfin inclusion. Les prélèvements découpés en tranches fines (2-3mm sur 1-2cm) et placés dans des cassettes sont passés successivement dans 7 bacs d'alcool éthylique à titrage croissant de 70° à 100° pour réaliser une déshydratation en douceur et non brutale qui risque de rétracter les cellules. Cependant, M. GABE préfère entamer la déshydratation directement avec de l'alcool éthylique à 96°c sans dommage pour les pièces.



Figure 22 (A/B) : Images représentant l'étape de déshydratation Le 10 Mai 2023

I-4-2. Inclusion

L'inclusion suit la fixation en liquide fixateur. Elle consiste à rigidifier l'échantillon avec un milieu d'inclusion de paraffine, afin de pouvoir procéder à la coupe ultérieure. Les échantillons sont plongés dans des bains de paraffine. L'étape suivante d'inclusion est réalisée à l'aide d'une table d'inclusion. Elle consiste à orienter l'échantillon dans un moule contenant de la paraffine en fusion, en veillant à respecter le plan de coupe. Le bloc qui en résulte est enfin refroidi. Le bloc doit être taillé avant être passé au microtome. La paraffine est une substance blanche, cristalline, insoluble dans l'eau et l'alcool, soluble dans la plupart des essences. Elle doit être d'une blancheur homogène, compacte et non granuleuse avec des

tâches blanchâtres Les paraffines idéales, utilisées par l'histopathologie courante, sont celles ayant un point de fusion compris entre 50° et 60° C.

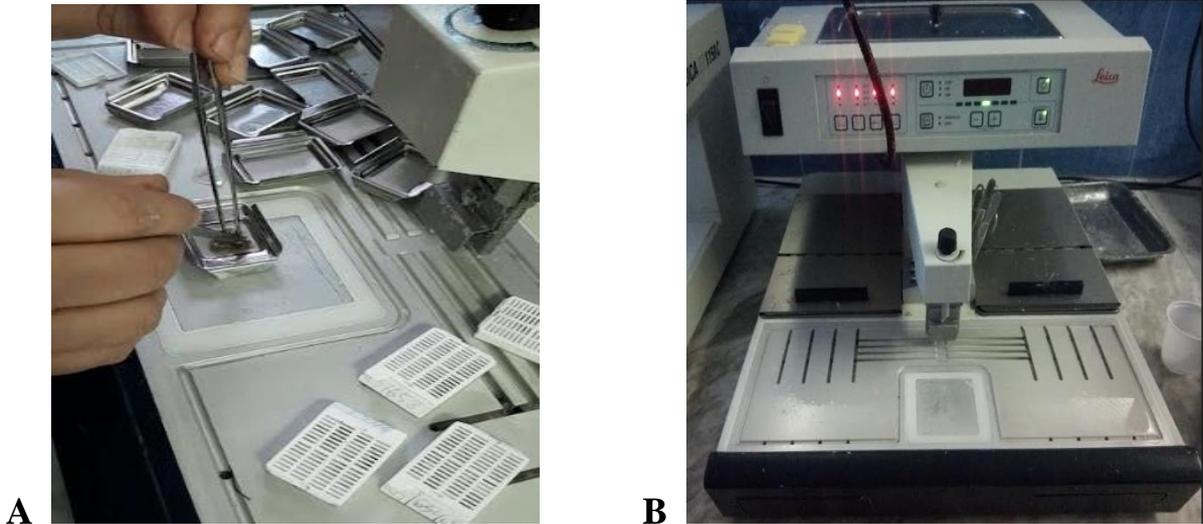


Figure 23 (A/B) : Images représentant l'étape d'Inclusion prise Le 10 Mai 2023.

I-4-3. Coupe des blocs :

Après refroidissement et démoulage des blocs de paraffine, on y fait des coupes de 4 à 5µm d'épaisseur (grâce à un microtome) pour obtenir une seule couche de cellules. Ces coupes s'attachent les unes aux autres pour former un ruban.

Pendant la coupe des blocs de paraffine, il faut refroidir la surface du bloc. On dispose, généralement, les blocs face à couper sur une plaque réfrigérante. Avant d'entamer la coupe des prélèvements, il faut réaliser le << dégrossissement >> du bloc de paraffine. Son but est de faire ressortir au même niveau les fragments inclus en enlevant la paraffine d'une manière sommaire.

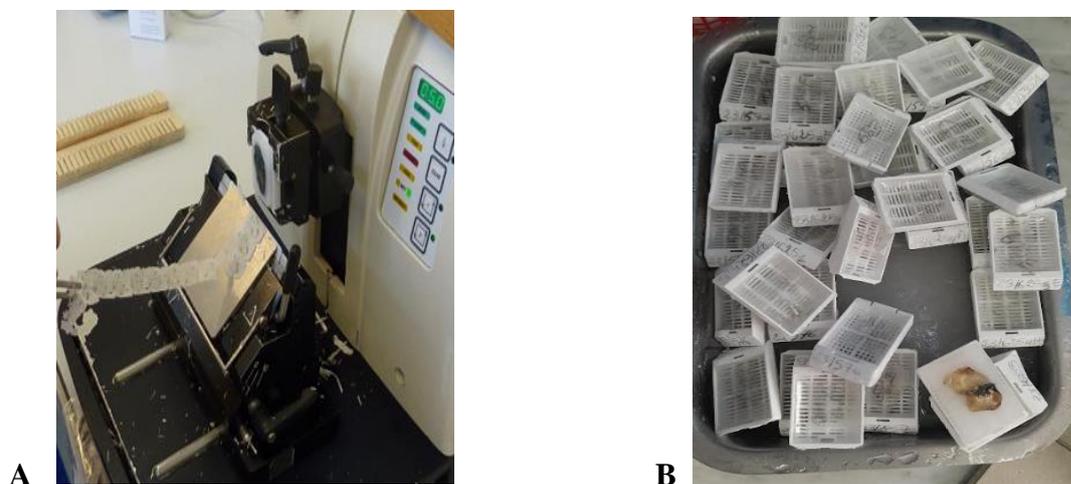


Figure 24 (A/B) : Images représentant l'étape de coupe des blocs prise le 10 Mai 2023

I-4-4. Etalement des coupes :

Les segments de ruban de paraffine sont étalés sur une lame de verre contenant un liquide d'étalement tel que l'eau albumineuse, une fois l'étalement fait, sur une platine chauffant à 45° c pour que la coupe soit bien aplatie. Il faut faire égoutter les lames et les faire sécher dans une étuve à 55°-56°c pendant ou à 37°c pendant une nuit.

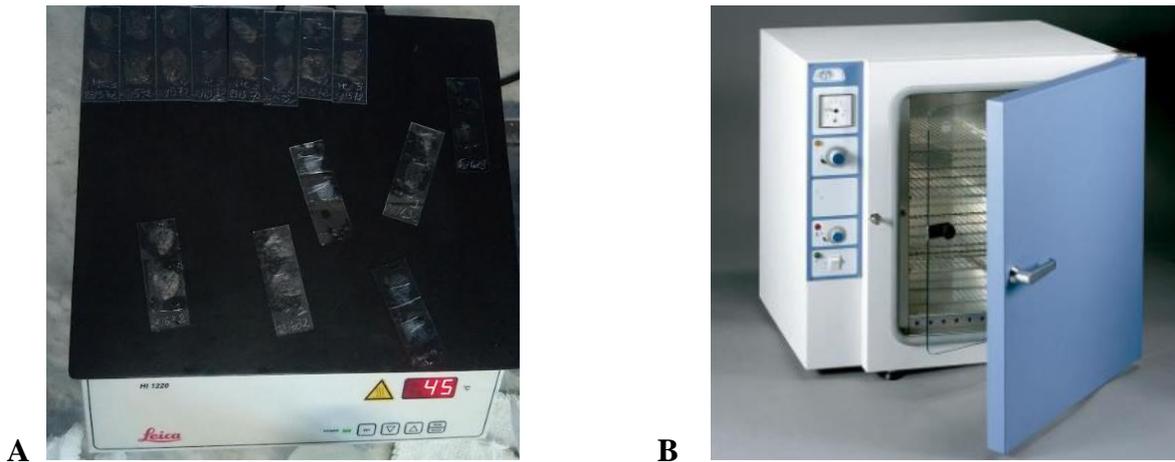


Figure 25 (A/B) : Images représentant l'étape étalement des coupes prise Le 13 Mai 2023.

I-5. Etape de coloration :

Après déparaffinage les coupes sont colorées par des passages dans des produit chimiques afin de différencier par des couleurs les composants du prélèvement (noyaux, cytoplasmes membrane cytoplasmique). Les procéder de coloration jouent un rôle important dans la technique d'histopathologique, La coloration standard de routine (HES) universellement adoptée en anatomie pathologique, est celle dite « Hemalun-Eosine » dans la technique suivante :

- 1-Xylène..... 10 min pour déparaffiner
- 2- Xylène..... 10 min
- 3- Alcool 100°5 min
- 4-Alcool 100°passage
- 5-Alcool 100°passage
- 6- Eau courante.....passage blanchissement (faire disparaître la couleur jaune des lames
- 7- Hemalun (Hématoxyline de Harris).....10 à 20 s (allonger le temps avec une utilisation

accrue du produit).

8- Eau courante..... Bleuissement (les lames deviennent bleu pâle)

9- Eosine.... 5min

10- Eau courante Jusqu'à la disparition de la couleur rouge bords des lames

11- Alcool 100° passage

12- Alcool 100°passage

13- Xylène..... Passage

14- Xylène.....passage

15- Xylène.....10min.

éclaireissement des lames



Figure 26 : Images représentant l'étape de coloration prise Le10 Mai 2023

L'hématéine est une substance basique, qui colore les acides nucléiques en violet. L'éosine est une substance acide, qui colore les protéines cytoplasmiques en ros.



Figure 27 : Image des lames préparées pour lecture prise Le10Mai 2023.

I-6. Montage :

Le montage est la dernière étape technique de la préparation des lames pour la lecture en microscopie. Il s'agit de recouvrir l'étalement avec une lamelle en utilisant un milieu de montage permanent. Le but du montage est multiple, il permet, d'une part, l'obtention d'un degré de transparence et d'indice de réfraction élevé du point de vue optique et, d'autre part, protéger mécaniquement l'étalement qui ne supporte pas le dessèchement et de conserver l'éclat des colorations, aussi longtemps que possible. Les milieux de montage permanents sont les résines naturelles ou synthétiques. Baume du Canada est une résine naturelle. Son utilisation est dépassée, elle est remplacée par les résines synthétiques (Eukitt) est une résine synthétique. Elle est d'utilisation très répandue en raison de son indice de réfraction plus élevé que celui de la résine naturelle.



Figure28 : Image des disques colorés prise Le10Mai 2023.

I-7. étape de la lecture :

La lecture des lames ainsi réaliser se fait à l'aide d'un matériel de base qui est le microscope. C'est un instrument d'optique destiné à donner une image très agrandie d'un objet de très petite taille, et dont le pouvoir séparateur est limité par la longueur d'onde de la lumière employée. Aussi différents que puissent être les divers microscopes, ils sont toujours constitués par les mêmes éléments essentiels : Le statif avec la platine porte objet, Le tube du microscope, le porte objectifs (objectifs et oculaires), L'éclairage. Il y a plusieurs variétés de

microscope : Le microscope à fond noire, à fond claire, à lumière polariser, à fluorescence.....etc.

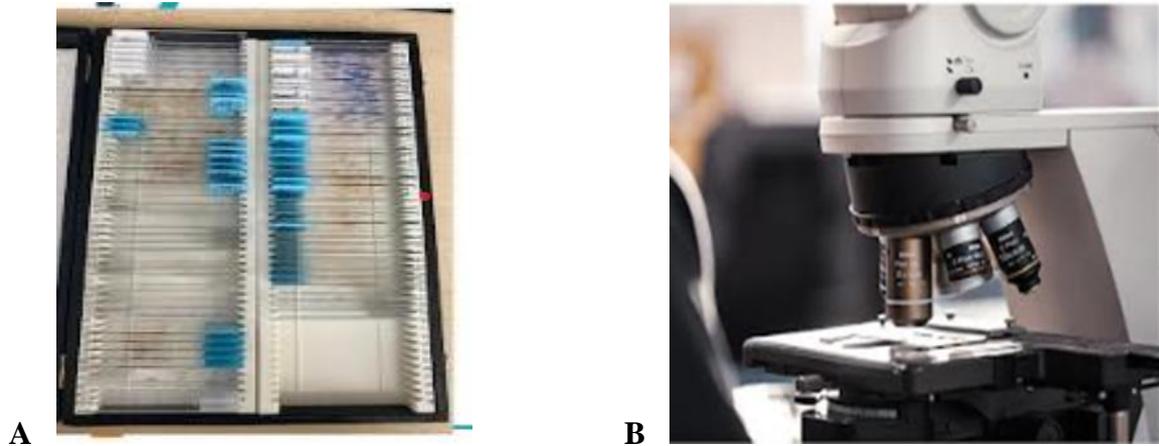


Figure 29(A/B) : Image des lames préparées pour lecture prise Le 13 Mai 2023.

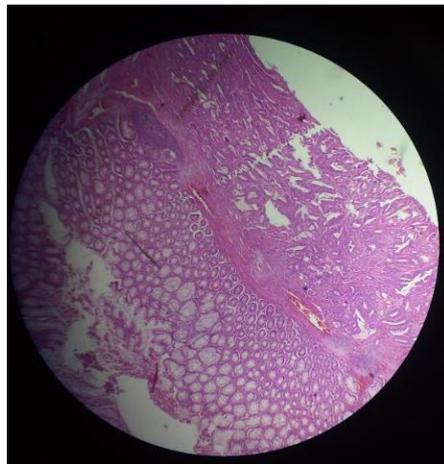


Figure30 : Image vue microscopique finale (x100) prise Le 13 Mai 2023.

A l'issue de l'examen anatomopathologique, le pathologiste rédige un compte-rendu qui donne les résultats et précise les caractéristiques de la tumeur. Ce compte-rendu est transmis au médecin qui a réalisé le prélèvement ou à celui qui a prescrit l'examen.

II-Cytologie :

L'étude cytologique s'adresse soit :

- À des liquides physiologiques: urines, sang, liquide céphalo - rachidien ou liquide prostatique.

- À des liquides pathologiques épanchements pleuraux ou péritonéaux. Contenu d'un kyste ou d'un pseudo-kyste, expectoration ou sécrétion bronchique, soit enfin de liquide provenant du lavage d'un organe tel que les bronches, l'œsophage, l'estomac, cavité utérine.

Exemple : Technique de la biopsie mammaire :

II-1. Technique de prélèvement :

- ✓ Désinfecter le site de ponction.
- ✓ Adapter l'aiguille à la seringue ; introduire profondément l'aiguille dans le ganglion.
- ✓ Après avoir fait pénétrer l'aiguille dans la masse du ganglion, tirer le piston de la Seringue pour maintenir une pression négative.
- ✓ Aspirer rapidement, en imprimant à l'aiguille des mouvements de va-et-vient pour permettre au suc ganglionnaire de pénétrer l'aiguille.
- ✓ Arrêter d'aspirer lorsque du sang et du suc apparaissent dans l'embout de l'aiguille. Essayer d'aspirer suffisamment de suc, la spécificité et la sensibilité du diagnostic sont influencées par le volume de suc aspiré.
- ✓ Relâcher la pression négative avant de retirer l'aiguille du ganglion. Ne pas aspirer en retirant l'aiguille, pour ne pas disperser le suc ganglionnaire dans le corps de la seringue ni le mélanger à du sang périphérique en traversant la peau.



Figure 31 : Image du prélèvement mammaire (Prise 12 Juin 2023, Laboratoire d'Anapath de l'Hôpital Ibn Zohr-Guelma).

II-2. Préparation de la lame :

La lame doit être identifiée avant l'aspiration et préparée immédiatement après.

Détacher l'aiguille de la seringue immédiatement après l'aspiration.

Remplir d'air la seringue (l'aiguille est toujours détachée de la seringue).

II-3. Préparer l'étalement : Giemsa :

- ✓ Reconnecter l'aiguille à la seringue. Pousser doucement sur le piston pour déposer une petite goutte de matériel sur une extrémité de la lame (si le suc est déposé au centre, l'étalement sera difficile à réaliser).
- ✓ Couvrir la préparation d'une autre lame.
- ✓ Faire glisser doucement les 2 lames l'une contre l'autre, en directions opposées, de façon à étirer complètement le matériel entre les lames. Ne pas appuyer fortement sur les lames pour ne pas écraser les cellules.
- ✓ Laisser sécher les lames à l'air.
- ✓ Fixer les frottis au méthanol lorsqu'ils sont complètement secs.
- ✓ Réaliser la coloration. **Ziehl-Neelsen**
- ✓ Déposer une petite goutte de matériel sur la lame.
- ✓ Réaliser un frottis ni trop fin ni trop épais.
- ✓ Laisser sécher à l'air.
- ✓ Fixer le frottis à la flamme lorsqu'il est complètement sec.

II-4. Réaliser la coloration.

II-5. Lecture de la lame colorée au Giemsa.

Une mitose dans une cytologie d'un carcinome mammaire.

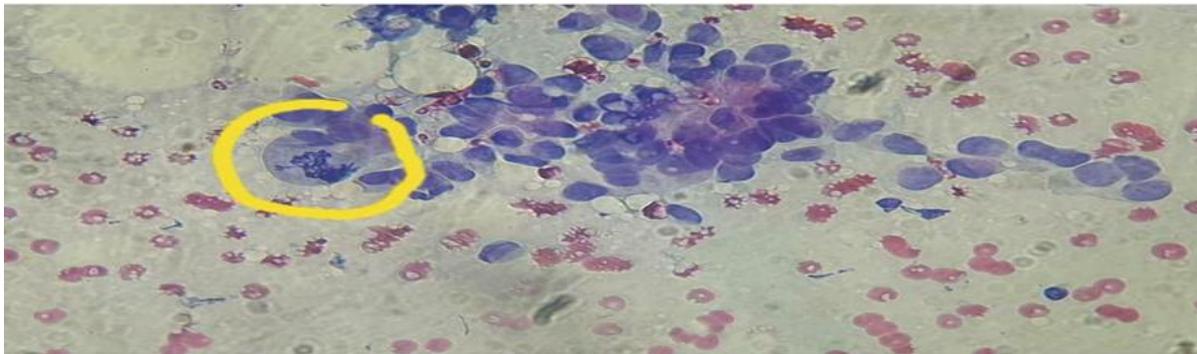


Figure 32 : Image présentant l'aspect microscopique x100 de la cytologie d'un carcinome mammaire (Soures Anapath El Yousr le 01/08/2022).

Partie II : Données statistiques.

Les données statistiques représentées ci-dessous sont obtenus à partir de la DRH (Direction des Ressources Humaines) de l'établissement public hospitalier Frères Maghlaoui Mila).

Durant l'année 2022 ; 513 nouveau cas de la maladie de Cancer avec un pourcentage 12% en comparant avec l'année 2021.

1. Selon l'Age :

Age	Nombre des cas	Pourcentage
Moine de 20ans	0	00
Entre20 et 29ans	8	01.60
Entre30et39ans	50	09.74
Entre40 et 49ans	109	21.24
Entre50 et 59ans	94	18.32
Entre60 et69 ans	126	24.56
Entre70 et79 ans	89	17.35
Plus de 80ans	37	07.21
Totale	513	100

2. Selon le sexe

Sexe	Nombre des cas	Pourcentage
Homme	188	36.65
Femme	325	63.35

Totale	513	100
--------	-----	-----

3. Selon la répartition géographique :

Région	Nombre des cas	Pourcentage
Mila	97	18.91
Chelgoume Elaïde	83	16.18
Ferdejiwa	51	09.94
Taraaibainane	42	08.18
Gerareme gouga	39	07.60
Tadjnante	35	06.82
Wadeelnadja	33	06.43
Rewachede	25	04.87
Telaghema	23	04.48
Sidi Merwane	22	04.29
Tassadane Hadda	22	04.29
Bouhateme	21	04.09
Ain elbaida Heriche	14	02.73
Hors wilaya	6	01.17
Total	513	100

4. Selon le type de la maladie :

Type de cancer	Nombre des cas	Pourcentage
Cancer de sein	201	39.18
Cancer colorectale	82	15.98
Cancer de poumon	39	07.60
Cancer de l'estomac	33	06.43
Cancer de prostate	26	05.07
Cancer de Vésicule biliaire	18	03.51
Cancer d'ovaire	17	03.31
Cancer de nasopharynx	14	02.73
Cancer de Pancréas	13	02.53
Cancer de vicie	11	02.14
Autre type de cancer	59	11.50
100	513	100

Discussions des statistiques :

les données statistiques de la recherche aux Laboratoires d'Anapath de la wilaya de mila sont sous formes des graphes et des figures

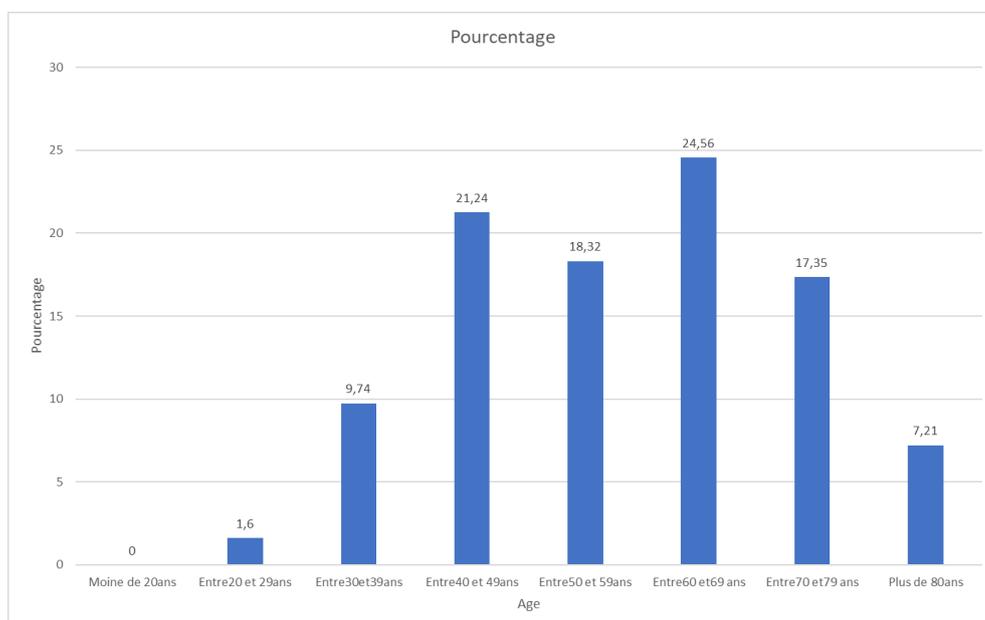


Figure 33 : Le nombre des cas du cancer dans la wilaya de Mila selon l'âge.

Le Graphe présente dans la figure 33 présente le pourcentage de Cancer dans la wilaya de Mila en 2022 selon l'âge, Les 513 cas de cancer ont été répartis en 8 classes, la tranche d'âge supérieur de 80 ans et entre 20-29 ans a un faible pourcentage d'incidence 7,21% - 1,06% par rapport à la tranche d'âge 60-69 ans, soit 24,56%. Et le reste de tranche d'âge le pourcentage était comme suit : entre 30-39 ans 9,74%, entre 40-39 ans 21,24%, entre 50-59 ans 18,32%, et entre 70-79 ans 17,35%, alors que la tranche d'âge inférieur de 20 ans 0%.

Ce qui confirme le rôle de l'immunité de l'être Humain est plus actif chez les jeunes en comparant par les personnes âgées elle est faible malheureusement.

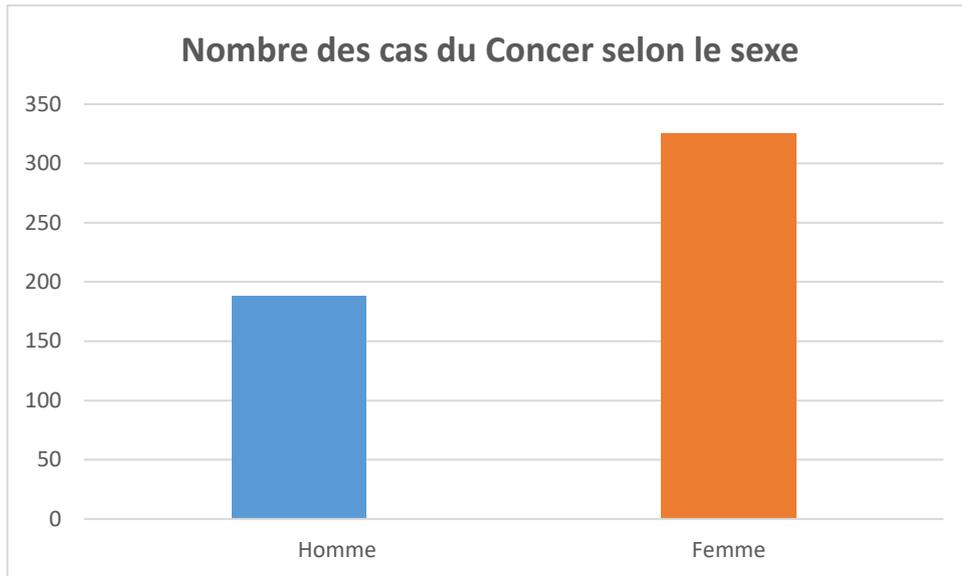


Figure 34 : Le nombre des cas du cancer dans la wilaya de Mila selon le sexe.

Le Graphe présentant le nombre des cas du cancer dans la wilaya de Mila selon le sexe, on a observé que les femmes possèdent nombre de cas de cancer(325cas) presque deux fois plus grands que l'hommes (188 cas).

Donc les femmes dans la wilaya de Mila sont plus susceptibles d'avoir un cancer que hommes

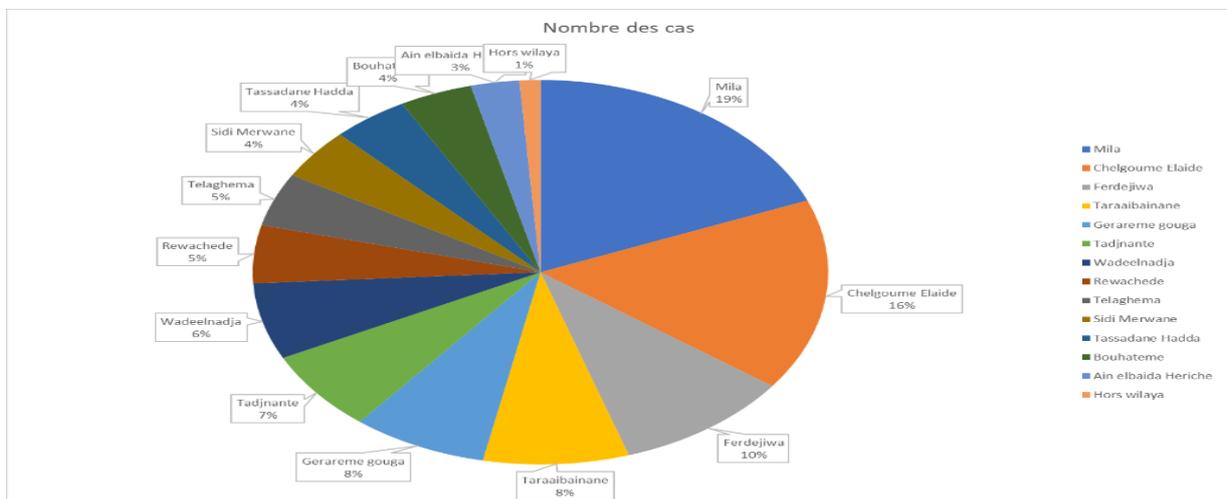


Figure 35 : le nombre des cas du cancer dans la wilaya de Mila selon la répartition géographique.

Sur 513 cas, le plus fort nombre de cas de cancer est celle dans la région de mila à 97 cas, suivie par la région Chelgoume Elaïde à 83 cas, Ferdejiwa à 51 cas. Le plus faible nombre de cas revient à chacun des région Tassadane Hadda (22 cas), Ain El-Beida Heriche(14 cas),Bouhateme (21 cas). On a observé aussi qu'il y a un petit nombre pour les hors wilaya (6

cas). Ce qui confirme que l'environnement extérieur (Climat, nourriture, mode de vie) a un effet sur le cancer

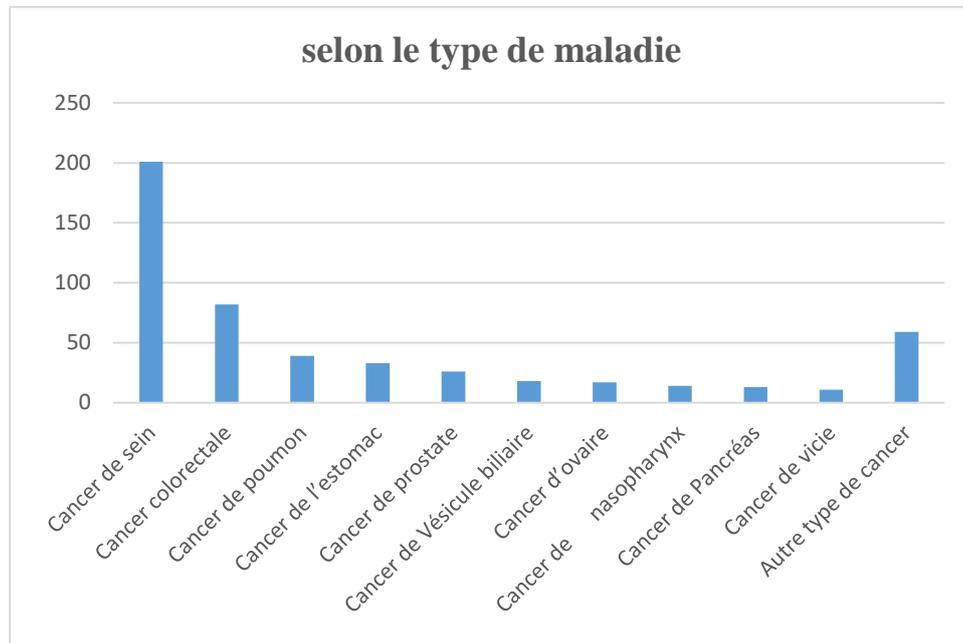
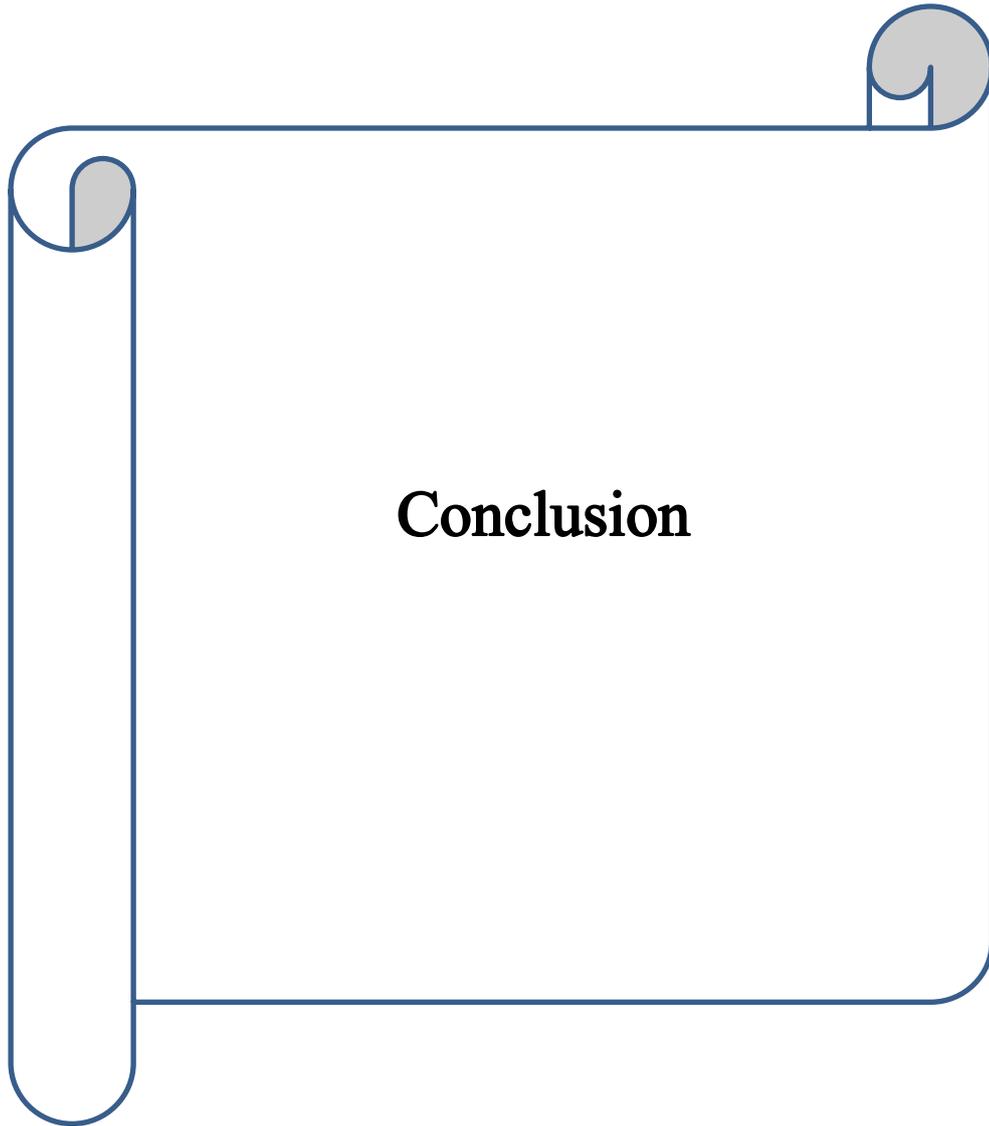


Figure 36 : Le nombre des cas du cancer dans la wilaya de Mila selon le type de la maladie .

Graphique présentant le nombre des cas du cancer dans la wilaya de Mila selon le type de la maladie, Sur 513 cas , le plus forte nombre de cas de maladie est celle cancer de sein à 201 cas, suivie par cancer de colorectale à 82 cas, Cancer de poumon à 39 .Et le reste des types de cancer était comme suit cas: Cancer de l'estomac à 33 cas, Cancer de prostate à 26 cas, Cancer de Vésicule biliaire à 18 cas.....Donc le cancer de sein, le cancer colorectale, et de poumon sont les trois types le plus fréquence dans la wilaya de Mila , Pour le cancer de sein le grand nombre des cas explique que les femmes sont le plus susceptibles d'avoir un cancer que les hommes dans la wilaya de Mila .



Conclusion :

Le cancer est une maladie génétique de la cellule animale, qui a pour origine une modification quantitative et/ou qualitative des gènes, aboutissant au dysfonctionnement des mécanismes de régulation cellulaire, qui se traduit par la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale maligne (**Croce, 2008**).

Dans notre étude on a obtenu comme conclusion de notre recherche bibliographique sur les différents types de l'immunité ainsi que leurs rôles dans le corps humain ; rôle de protection et de la nutrition. Le système immunitaire joue un rôle aussi très important pour contrôler des tumeurs conduit naturellement à la mise en place de la stratégie d'immunothérapies pour lutter contre le cancer.

La méthode utilisée au niveau du Laboratoire d' Anapath se varie entre eux selon plusieurs facteurs et matériel utilisés. Donc on peut conclure que notre contribution à la recherche et l'étude de quelques paramètres du cancer nous informent que le système immunitaire humain ne peut ni se contrôler, ni se rétablir du cancer malheureusement si la maladie est grave.

Référence bibliographique :

A

Abbas, Abul K., et al. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Elsevier Health Sciences, 2016.

Abuaf, Nissen, et al. Immunologie fondamentale et immunopathologie: Enseignements thématique et intégré-Tissu lymphoïde et sanguin/Immunopathologie et immuno-intervention. Elsevier Health Sciences, 2018.

Achour, Oussama. Aide au ciblage du microenvironnement tumoral par le développement d'un nano-système de détection et de traitement des tumeurs avec inhibition ciblée de l'héparanase. Diss. Université de La Rochelle, 2014.

Amasa, Ingala, and Pierre Joseph. "Guide pratique de prévention et traitement des cancers gynécologiques et mammaires." (2021) : 1-346.

B

Balança, Camille-Charlotte. Contribution des réponses immunitaires adaptatives spécifiques des antigènes tumoraux à l'efficacité clinique de l'immunothérapie par inhibition de l'axe PD-1/PD-L1. Diss. Université Paul Sabatier-Toulouse III, 2021.

Bartley, Trish. La thérapie cognitive basée sur la pleine conscience pour le cancer. De Boeck Supérieur, 2018.

BELON, Jean-Paul, and Sébastien Faure. Médicaments : L'enseignement en fiches. Elsevier Health Sciences, 2022.

Bensenane, Mohammed Nassim. Utilisation des particules nanométriques dans le traitement du cancer par hyperthermie : Modélisation du champ de température. Diss. 26-06-2019.

Bezu, Lucillia, Lauriane Bordenave, and Stéphanie Suria. Principes et protocoles d'anesthésie en chirurgie oncologique. Arnette, 2023.

Boillot, Amélie. Facteurs de croissance hématopoïétiques au cours des thérapies anti-cancéreuses: Effets indésirables et précautions lors de leur dispensation à l'officine. Diss. UHP-Université Henri Poincaré, 2010.

Référence bibliographique :

Boiron M, Marty M. Eurocancer. John Libbey Eurotext, 2013.

Brostoff J, Mal D, Roitt L. Immunologie. De Boeck & Larcier, 2002.

Brunner, Lillian Sholtis, et al. Soins infirmiers en médecine et chirurgie 4 : Fonctions rénale et reproductrice. Vol. 4. De Boeck Supérieur, 2011.

C

Calvez M. Immunothérapie et cancers. Planet vie. 2021.

Cartron, Guillaume, and Patrice Viens. Les cibles de l'immunité. Vol. 8. John Libbey Eurotext, 2014.

Champiat S. Surveillance immunitaire antitumorale. Inserm U981. 2016, N°74, 6-11p.

Chhachhi, Rachna. You Can Beat Cancer. Jaico Publishing House, 2020.

Chiossone, Laura, François Romagné, and Éric Vivier. "Thérapies antitumorales par ciblage des cellules Natural Killer." Innovations & Thérapeutiques en Oncologie 3.3 (2017) : 169-176.

Chouchana, Laurent, and Nadine Dussaule. Méga Guide PHARMACO Infirmier. Elsevier Health Sciences, 2016.

Cooper, Geoffrey M. Elements of human cancer. Jones & Bartlett Learning, 1992.

Corgne, Aude. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein après chirurgie mammaire. Diss. Éditeur inconnu, 2016.

Courmont, Paul. Précis de pathologie générale. Doin, 1908.

Croce CM. (2008). Oncogenes and cancer. N Engl J Med; 358: 502-11.

D

Dahmani, Amina. "Étude du rôle du TGF- β dans la différenciation mémoire des lymphocytes T et son implication potentielle pour l'immunothérapie adoptive." (2019).

Référence bibliographique :

Djenidi, Brahim Fayçal. *Caractérisation moléculaire et fonctionnelle des lymphocytes T CD8+/CD103+ infiltrant les tumeurs pulmonaires humaines.* Diss. Paris 11, 2014.

Deligne, Claire. Etude de l'immunité anti-tumorale à long-terme induite par traitement par un anticorps anti-CD20 de souris porteuses de tumeur. Diss. Sorbonne Paris Cité, 2015.

Deligne, Claire, Laurent Gros. "Les anticorps monoclonaux anti-tumoraux- Nouvelles perspectives pour générer une réponse immunitaire protectrice et durable." *médecine/sciences* 35.12 (2019) : 982-989.

Delves, Peter J, et al. *Les fondements de l'immunologie.* De Boeck Supérieur, 2008.

Denis Stora. *Pharmacologie & thérapeutiques.* Wolters Kluwer France ,2013.

Descôteaux, Caroline. Développement de nouveaux composés anticancéreux pour le traitement des cancers féminins. Diss. Université du Québec à Trois Rivières, 2013.

Dessarthe, Benoît. Rôle des nectines dans la reconnaissance des cellules tumorales par les lymphocytes T $\gamma\delta$. Diss. Université Rennes 1, 2012.

Djenidi, Brahim Fayçal. *Caractérisation moléculaire et fonctionnelle des lymphocytes T CD8+/CD103+ infiltrant les tumeurs pulmonaires humaines.* Diss. Paris 11, 2014.

Duplouye, Pierre. Conséquences de l'engagement de CD28H sur les cellules "Natural Killer" humaines. Diss. Nantes, 2020.

F

Frodeau, Claire. L'hormonothérapie dans le cancer du sein et l'observance des traitements : quel est le rôle du pharmacien officinal ? Diss. Thèse pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie, 2012.

G

Référence bibliographique :

Ghiringhelli, François. "Surveillance immune antitumorale et échappement." *Correspondances en Onco-Théranostic* 1 (2013) : 6-10.

Giraud, Philippe, et Jean Trédaniel. *Cancérologie*. MED-LINE 2019.

Grange, Cécile. "Étude de l'expression de la molécule d'adhérence CD146 dans les lymphocytes T." (2014).

Grenet, Justine. "L'information du patient atteint de cancer : principes et focus sur les effets indésirables de la chimiothérapie." (2018) : 149.

H

Hanahan, Douglas. "Hallmarks of cancer: new dimensions." *Cancer discovery* 12.1 (2022): 31-46.

J

Jacques Robert. *Les thérapies ciblées visent à inhiber les processus à l'origine de la formation et de la prolifération cellulaire des cancers*. [vidal.fr](http://www.vidal.fr), 2022.

Jahanmohan, Judith Passildas. *Les cancers du sein agressifs : conséquences de la ménopause chimio-induite chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein non métastatique et facteurs pronostiques de la rechute du cancer du sein triple négatif*. Diss. Université Clermont Auvergne [2017-2020], 2019.

Janeway, Charles A., et al. *Immunobiologie*. De Boeck Supérieur, 2009.

K

Kerpan, Isidore. *Cellules T*. Vol. 2. Cambridge Stanford Books, 2020.

L

Référence bibliographique :

Lecacheur, Margaux. Le rôle de la mécanotransduction dans la plasticité, la progression et la résistance thérapeutique du mélanome. Diss. Université Côte d'Azur, 2021.

Lescaille, Géraldine, et al. "Immunité et cancers des voies aéro-digestives supérieures 1re partie : Réponses immunitaires et échappement tumoral." *Médecine Buccale Chirurgie Buccale* 20.3 (2014) : 155-160.

Marck, Véronique. *Manuel de techniques d'anatomo-cytopathologie : théorie et pratique.* (DEPRECIATED), 2010.

Martin, Elise. Thérapies ciblées chez les femmes atteintes de cancer du sein métastatique : diffusion, impact sur la prise en charge, poids des représentations sociales et adhésion thérapeutique. Diss. Université Paris Saclay (COMUE), 2017.

Masurel, Léon. Compétition entre cellules cancéreuses et cellules du système immunitaire : l'apport de la théorie cinétique. Diss. Sorbonne Université, 2021.

Mi, Jian-Qing. Génération et mécanismes d'action anti-tumorale d'effecteurs lymphocytaires T CD4+ dans les lymphomes B malins. Diss. Université Joseph-Fourier-Grenoble I, 2005.

Morel, Victoria. Rôle chromatinien de SUMO dans l'immunité innée et ses implications dans l'immunothérapie des cancers. Diss. Sorbonne Université, 2021.

Morère, Jean-François, Jean-Marc Nabholz, and Martine Piccart. *Thérapeutique du cancer.* Springer Science & Business Media, 2001.

N

Nehar-Belaid, Djamel-Eddine. Approche immunologie des systèmes pour l'étude du microenvironnement tumoral et de l'interface foeto-maternelle. Diss. Paris 6, 2014.

P

Panel N. Le cancer collection comprendre et agir. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer ,2021, 58p.

Référence bibliographique :

Papargyris, Loukas. Mécanismes de génération des macrophages immunorégulateurs humains : rôle de l'axe IL-27/Adénosine/PGE2. Diss. Université d'Angers, 2019.

Pelletier, Sandy. Définition des interactions entre l'immunité innée et adaptative pendant l'infection aiguë par le virus de l'hépatite C (VHC). Université de Montréal (Canada), 2013.

Petel, Pauline. "Progrès dans le traitement du cancer par immunothérapie." (2019): 86.

Petrausch, Ulf, and Bernhard C. Pestalozzi. "Le cancer sur la pédale de frein du système immunitaire", 2014.

Poiseuil, Marie. Participation aux dépistages du cancer du sein chez la femme et survie après un cancer du sein selon le dépistage et les inégalités Sociodémographiques. Diss. Bordeaux, 2022.

Q

Quéré, Gaël. Caractérisation multiparamétrique des cancers de l'œsophage et de l'estomac. Diss. Brest, 2018.

R

Ramelet, Maxime. "Caractérisation de la réponse immunitaire dans 3 modèles in vivo de cancers traités par des inhibiteurs de check points immunitaires." (2017).

Revillard, Jean-Pierre. Immunologie. De Boeck Supérieur, 2001.

Rezgoun ML.2021. Support du cours d'oncogénèse et développement tumoral ; université des frères mentouri-constantine PDF <http://fac.umc.edu.dz>

Robert, Aude. Mise en place de nouvelles stratégies thérapeutiques pour contourner les résistances à la mort des cellules tumorales. Diss. Université Paris Saclay, 2019.

Rouge, Thibault de La Motte. Rôle de CD95/CD95L dans les cancers du sein triple négatifs et de l'ovaire. Diss. Université Rennes 1, 2021.

S

Sabry F. Virothérapie. One Billion knowledgeable, 2022,281 p.

Salamon, Roger. "Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers." La Revue du praticien (Paris) 58.19 (2008) : 2179-2185.

Shuel, Sian L. "Thérapies ciblées contre le cancer : Perles cliniques à l'intention des soins primaires." Canadian Family Physician 68.7 (2022) : e199-e203.

Somogyi, Alexandre. ECNi Le Tout-en-un. Elsevier Health Sciences, 2017.

T

Terme, Magali, and Corinne Tanchot. "Système immunitaire et tumeurs." Annales de pathologie. Vol. 37. No. 1. Elsevier Masson, 2017.

Tilsed, Caitlin M., et al. "Cancer chemotherapy: insights into cellular and tumor microenvironmental mechanisms of action." Frontiers in Oncology 12 (2022)

U

Ursini-Siegel, Josie, and Nicole Beauchemin. "The Tumor Micro-environment."

V

Velut, Yoan. Caractérisation des clusters de lymphocytes T CD8+, T régulateurs FoxP3+ et des neutrophiles CD66b+ dans le cancer broncho-pulmonaire et son impact dans l'immunothérapie. Diss. Sorbonne Université, 2022.

Vincent, Julie. Rôles des cellules myéloïdes suppressives et des infiltrats immunitaires dans le cancer. Diss. Université de Bourgogne, 2013.

Référence bibliographique :

Web graphies

Rezgoun ML.2021. Support du cours d'oncogénèse et développement tumoral ; université des frères mentouri-constantine PDF <http://fac.umc.edu.dz>

Imunothérapie/ Fondation contre le cancer
<http://www.cancer.be/puplication/immunotherapie>

Site web de l'OMS. <http://www.who.int/fr>

Les causes du cancer-IARC publications <http://puplications.irac.fr>

Référence bibliographique :

Référence bibliographique :
