HLA : hommage à Jean Dausset, prix Nobel de médecine (1916-2009)

HLA: homage to Jean Dausset, medicine Nobel price (1916-2009)

A. Ly

©Springer-Verlag France 2009

Le terme de sa vie, qui fut longue et exaltante, survenu le 6 juin 2009 à Palma de Majorque en Espagne, est le mal nécessaire qui permettra à Jean Dausset de rejoindre le panthéon des bienfaiteurs de l'humanité, car l'homme, devenu immortel, restera *ad vitam aeternam* dans nos cœurs et dans nos mémoires.

Il marqua l'histoire de la médecine et de la recherche biomédicale par sa découverte des premiers antigènes tissulaires en 1958 jetant ainsi les bases de ce qui allait devenir le système *human leucocyte antigen* (HLA) ou complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) [1-3]. Ce qui lui valut le prix Nobel de médecine en 1980 en partage avec Georges Snell (1903-1996) qui découvrit le système H-2 (CMH de la souris) et Baruj Benaceraff (1920) qui montra l'existence des gènes *Ir* (*immune response*) impliqués dans la régulation de la réponse immunitaire et localisés au sein du CMH.

À l'évidence, c'est plus l'impact de sa découverte et l'étendue de ses futures applications que l'attribution du prix Nobel lui-même qui émerveillent dans les travaux pionniers du Pr Dausset (immunologie, virologie, transplantation d'organes, génétique, diabétologie, cancérologie, rhumatologie, pathologies auto-immunes, gynécologie, anthropologie, etc.).

Visionnaire, il misa sur une logique du vivant et postula l'existence d'antigènes de globules blancs quand Karl Landsteiner (prix Nobel de médecine 1930) découvrit, en 1901, les antigènes de globules rouges qui constituent le système ABO qui régit la transfusion sanguine et, qu'en 1940, le système Rhésus est dévoilé par Landsteiner et Alexander Wiener. Il se familiarisait avec les découvertes majeures de son temps pendant qu'il se trouvait mobilisé durant la guerre en Afrique du Nord comme médecin transfuseur.

Le HLA sera l'autre grand système qui contrôle la transplantation d'organes entre individus de même espèce

(allogreffe) et même entre individus d'espèces différentes (xénogreffes).

On sait, aujourd'hui, que le HLA est composé d'un ensemble de marqueurs de nature protéique, exprimés à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme à l'exception des cellules nerveuses et germinales. Deux grandes catégories ont été définies dans la nomenclature scientifique.

Les antigènes de classe I sont ubiquitaires et se retrouvent sur la majorité des cellules. Ils sont codés par trois gènes (*A*, *B*, *C*) qui définissent trois sous-classes de *HLA-I* : *HLA-A*, *HLA-B* et *HLA-C*. L'expression des antigènes de classe II est plus restreinte. Ils sont détectés à la surface de la membrane plasmique des seules cellules intervenant dans la régulation de la réponse immune (macrophages, lymphocytes B, cellules dendritiques, cellules microgliales, etc.). Cette seconde classe d'antigènes HLA est, elle-même, subdivisée en trois sous-groupes (DP, DQ, DR).

Sur le plan de la structure tridimensionnelle, les antigènes de classe I sont constitués d'une chaîne lourde polypeptidique glycosylée et repliée en trois domaines ($\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$). Elle est stabilisée par un peptide monomorphe, la bêta-2-microglobuline ($\beta 2m$) qui est codée par un gène situé sur le chromosome 15 en dehors du CMH. La plus grande partie de cette chaîne des antigènes de classe I se trouve dans la partie extracellulaire.

Deux chaînes hétérodimériques de glycoprotéines (α et β) organisées en domaines ($\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\beta 1$, $\beta 2$) forment les antigènes HLA de classe II. Elles sont ancrées dans la membrane plasmique qu'elles traversent. Les parties extracellulaires des molécules HLA des classes I et II contiennent un sillon dont l'infrastructurité peut contenir des peptides d'environ neuf acides aminés pour les molécules de la classe I, et de 12 à 25 acides aminés pour les antigènes de la classe II [4,5]. La détermination de la structure tridimensionnelle de la molécule HLA par cristallographie avait montré que ce sillon contenait des peptides du soi ou du non-soi [4,6].

Tous les gènes qui codent les antigènes HLA des classes I et II sont situés sur un segment du bras court du chromosome 6 (6p21.3). Ce segment de trois millions de

A. Ly (✉)
Afrocancer, BP 60751, F-75827 Paris cedex 17, France
e-mail : adamaly@gmail.com

bases nucléotidiques (3×10^6 kb) contient aussi les gènes qui codent les protéines du complément (HLA de classe III).

Ces neuf gènes *HLA* sont caractérisés par une importante variation allélique. Ce polymorphisme est tel que le grand nombre de combinaisons possibles rend infime la probabilité que deux individus non apparentés aient un haplotype *HLA* identique (1/800 milliards) [5,8].

Les molécules *HLA* constituent ainsi un véritable marqueur biologique du soi qui, par opposition, permet l'identification de molécules étrangères, c'est-à-dire le non-soi. De plus, les distances entre gènes sont si faibles que les recombinaisons génétiques sont très rares. Ce déséquilibre de liaison explique que ce soit le bloc haplotypique qui est le plus souvent hérité des parents. Au niveau du groupe, cette complexité assure à la fois l'unicité et la diversité des individus qui se sont maintenues au cours de l'évolution. Au niveau de l'espèce, tous les groupes humains (caucasoïdes, négroïdes, mongoloïdes) possèdent ces spécificités *HLA*. Seules leurs fréquences au sein des populations sont variables [5,8].

Quant à leur fonction biologique, elle concerne principalement la régulation de l'immunité adaptative. Les antigènes *HLA* contrôlent les réactions de rejets de greffes d'organe d'où le nom de CMH. Ce rejet de greffe (incompatibilité tissulaire) est en réalité une réaction de type immunologique comme le démontrèrent les expériences de Peter Medawar (prix Nobel de médecine 1960) [7].

Ce qui fait dire à Jean Dausset que « L'immunologie est la science de la défense du soi contre le non-soi dans le respect du soi » [8].

Les travaux de Rolf Zingernagel et de Peter Doherty (lauréats du prix Nobel de médecine en 1996) ont notamment permis de montrer que la réponse immunologique est restreinte par le *HLA* [9]. En effet, c'est l'association *HLA* et antigène qui est exposée par les cellules présentatrice d'antigènes et reconnue par les lymphocytes effecteurs.

L'apprentissage du soi se fait très tôt dans la vie des cellules immatures dans le thymus ou dans la moelle osseuse selon les types lymphocytaires. Au cours de ce processus de maturation, deux types de sélection, l'une négative l'autre positive, sont effectués.

La non-reconnaissance ou une affinité faible pour les antigènes *HLA* est impérative durant la sélection négative. Les cellules qui ont une forte affinité pour ces antigènes sont détruites immédiatement ou rendues anergiques. Dans la seconde étape, la sélection positive, les cellules qui reconnaissent des antigènes étrangers présentés par les antigènes *HLA* sont préservées. Les autres sont éliminées par apoptose. Ainsi, à la fin de cette éducation au soi et de la purge thymique, seuls les lymphocytes B et T dûment triés et devenus immunocompétents sont susceptibles d'intégrer la circulation générale et lymphatique [5,8,10].

À mesure que le puzzle se met en place, on est ébahi par la complexité et la redoutable efficacité du système. Néanmoins, cette discrimination entre le soi et le non-soi qui fonde la reconnaissance des molécules étrangères peut être biaisée. Des dysfonctionnements dans cette double sélection sont à l'origine de l'apparition de maladies auto-immunes. C'est une rupture de la tolérance au soi.

Certains types *HLA* sont associés à des prédispositions ou des susceptibilités génétiques à des maladies (diabète juvénile [B8/B15 ; DR3/DR4], spondylarthrite ankylosante [HLA B27], sclérose en plaque [DR2], lupus érythémateux [DR3], syndrome de Goodpasture [DR2], narcolepsie [DR2], etc.). Inversement, la résistance à quelques maladies semble être liée également à des marqueurs *HLA* (paludisme sévère [B53], diabète [DR2], sclérose en plaque [DR7]) [5,8,11-15].

D'un point de vue fonctionnel, il a été montré que la cytotoxicité des cellules tueuses naturelles (NK [*natural killer*]) est dirigée spécifiquement vers les cellules qui n'expriment pas de molécules *HLA* de classe I à la surface de leur membrane plasmique. Celles qui expriment des versions anormales ou associées à des protéines virales ou bactériennes sont aussi éliminées. La fixation des molécules *HLA* de classe I sur les récepteurs KIR (NK *inhibiting receptor*) des cellules NK inhibe leur activité cytotoxique. Leur absence est un signal qui stimule cette activité via les récepteurs KAR (NK *activating receptor*) [16,17].

Dans ce contexte d'une surveillance minutieuse du soi, la tolérance materno-fœtale a longtemps été énigmatique. Le fœtus exprime différents antigènes, notamment ceux d'origine paternelle (non-soi) qui auraient dû induire une réponse immunologique et donc son rejet par la mère. Là encore, un type particulier de *HLA*, le HLAG, un *HLA* de classe I non classique est exprimé par le fœtus qui permet de contrecarrer les réactions de défense du système immunitaire de la mère [18,19].

En cancérologie, nombre de travaux rapportent que la modulation à la baisse (*down regulation*) de l'expression des antigènes *HLA* de classe I ou II est un moyen d'échappement à l'immunosurveillance utilisé par les cellules tumorales [20,21]. Une autre technique d'immunosuppression consiste en l'expression opportuniste d'antigènes HLAG par les cellules cancéreuses [22]. Toutefois, les cellules NK ont une activité cytotoxique spontanée, mesurable in vitro, ciblant les cellules cancéreuses qui expriment souvent des néoantigènes ou des antigènes oncofœtaux [16,17,21]. Par ailleurs, des spécificités *HLA* peuvent conférer une susceptibilité accrue au cancer du col de l'utérus, alors que d'autres semblent favoriser une forme de résistance en facilitant la clairance du virus du papillome humain dont la persistance chronique est à l'origine de ce néoplasme [23-25].

En substance, les investigations *princeps* de Jean Dausset sur les leucoagglutinations et les greffes de peau, en révélant

l'existence des molécules HLA dont le premier caractérisé était l'antigène MAC (HLA2) et en établissant les bases fondamentales de la transplantation d'organes, ont ouvert des vastes perspectives à l'innovation et suscité de grands espoirs chez les patients et leurs familles [1-3,8]. Les historiens des sciences et les exégètes de l'aventure HLA témoigneront, sûrement, que comme toutes les révolutions, ces travaux sur le soi dont les applications nous sont si familières actuellement, avant qu'ils aient eu lieu, paraissaient irréalisables. Ces avancées scientifiques ont impacté divers champs de la recherche biomédicale. Elles ont notamment accéléré l'essor de l'immunologie cellulaire.

Depuis lors, les progrès acquis dans la compréhension des rôles biologiques du système HLA ont été considérables. Des milliers de vies sont sauvées chaque année grâce à des greffes de moelle osseuse et à des transplantations d'organes. La mise au point de vaccins se fonde sur la présélection de peptides immunogènes dont la taille et la séquence en acides aminés facilitent leur association et leur présentation par les antigènes HLA [26,27]. Le développement de ces stratégies vaccinales a bénéficié des nouvelles connaissances fondamentales sur les étapes de l'apprêtement des antigènes au niveau des endosomes cytoplasmiques. La sélection des antigènes, leur apprêtement et leur transport associés aux molécules HLA jusqu'à leur exposition à la surface de la membrane plasmique impliquent un complexe multienzymatique (LMP2 et LMP7) et des transporteurs comme TAP1 et TAP2 [28]. Ainsi, des anticorps monoclonaux à visée thérapeutique ont changé le pronostic de plusieurs affections néoplasiques trastuzumab (Herceptin®), cetuximab (Erbix®), bevacizumab (Avastin®) [29]. Récemment, deux vaccins (Cervarix® et Gardasil®) ont enrichi l'arsenal de la prévention contre les souches les plus virulentes du virus du papillome humain [30].

D'autres applications cliniques et thérapeutiques, provenant des recherches sur le HLA, sont certainement à venir. De nombreuses expérimentations en cours tentent de cerner davantage les subtilités de la réponse immunitaire. Le réseau des cytokines, des chimiokines et des molécules d'adhérence joue un rôle déterminant dans la modulation des réactions immunologiques [31]. Le HLAG n'est peut-être pas le seul élément clé de la tolérance maternofoetale. Des mécanismes immunosuppresseurs nécessairement redondants garantissent la survie du fœtus dans un environnement partiellement hostile. D'autres réactions d'immunosuppression, incluant les cellules tueuses naturelles (NK) et les protéines solubles (prostaglandines, TGF bêta-2, hormones stéroïdes, etc.), sont mises en jeu afin de lever la menace de l'avortement [32,33]. De même, dans nombre de maladies auto-immunes, les autoantigènes et les facteurs déclenchants d'origine environnementale sont souvent inconnus. S'agissant des grandes pandémies telles que le paludisme ou le VIH/sida, l'élaboration de vaccins prophylactiques est toujours un espoir lointain.

La vaccination antitumorale (préventive ou thérapeutique) reste une approche d'avenir. En effet, les antigènes tumoraux sont mieux caractérisés et de nouvelles techniques de protéomique et de génomique permettent désormais de mesurer qualitativement et quantitativement leurs rôles dans l'oncogenèse [26,27,34].

En somme, il y a du grain à moudre. Une cascade d'événements cellulaires et moléculaires concourt à la défense du soi. Ce système immunitaire complexe dans lequel le HLA tient une fonction biologique primordiale est caractérisé par sa diversité, sa spécificité et son adaptabilité. Une meilleure compréhension de la cohérence du fonctionnement de ces mécanismes est indispensable, car les apports de l'immunologie cellulaire et humorale seront plus que jamais incontournables dans la recherche de solutions aux grandes pathologies de notre époque.

De Jean Dausset, on retiendra les multiples dimensions de l'homme.

Professeur agrégé d'hématologie à la faculté de médecine de Paris et chef du service d'immunologie de l'hôpital Saint-Louis (1968), il a dirigé de 1968 à 1984 l'unité de recherche Inserm 93 dont les travaux portaient sur l'étude du rôle biologique du système HLA, l'élucidation de relations entre HLA et maladies, l'ontogénie et la différenciation de lymphocytes T humains.

Membre de l'Académie de médecine et de l'Académie des sciences, il était aussi Professeur au Collège de France, titulaire de la chaire de médecine expérimentale. Outre le prix Nobel, il reçut plusieurs distinctions scientifiques dont les prestigieux prix Landsteiner, prix des Fondations Gardner, Koch et Wolf. En 1983, Jean Dausset créa le Centre d'étude du polymorphisme humain (CEPH) qui est devenu CEPH-Fondation Jean Dausset où il travaillait encore jusqu'à un âge très avancé.

Quant à moi, je ne le remercierai jamais assez d'avoir accepté d'écrire la préface du livre « Le cancer en Afrique » [35]. J'ai pu, à cette occasion, mesurer la grande humilité de l'homme et apprécier les valeurs humaines auxquelles il croyait. Avec l'explosion des connaissances en immunologie, Jean Dausset pensait « qu'il est désormais logique d'espérer attaquer, voire réduire, l'un des bastions le plus solide, le plus inébranlable d'injustice parmi les hommes, celui de l'inégalité innée devant la maladie ». Ma vie, me disait-il, a été un mélange en proportions variables de chance et de perspicacité. Je crois qu'il a surtout été un travailleur acharné, doté d'un esprit curieux et ouvert sur le monde. Ces aspects de sa personnalité sont reflétés par le nombre et la diversité des origines culturelles et scientifiques des collaborateurs qui l'ont entouré tout au long de sa carrière.

Né durant la Première Guerre mondiale (19 octobre 1916 à Toulouse) et mobilisé durant la Seconde, il savait, mieux que quiconque, le prix de la paix.

La médecine prédictive, l'amont de la médecine préventive, qui devra à long terme supplanter la médecine curative, était son sujet de prédilection [36]. Ce sont ces objectifs qu'il assignait au CEPH qui devait étudier le génome humain, en établir les cartes génétiques et physiques afin de localiser les gènes de susceptibilité et de prédisposition aux maladies génétiques. Il défendait avec conviction les principes de tolérance, le polymorphisme génétique et culturel. En faisant l'éloge du polymorphisme, il lui attribuait le rôle de cardinal d'artisan de l'évolution de l'espèce humaine et de tous autres êtres vivants [37].

Il s'est, en particulier, engagé au sein du Mouvement universel pour la responsabilité scientifique (MURS), qu'il a dirigé de 1984 à 2002, pour la promotion des idéaux pour lesquels il militait. Un prix Nobel doit s'engager.

Il s'engageait et innovait pour l'amélioration du système de santé de son pays (création de France Transplant avec le Pr Jean Bernard, participation à la réforme hospitalière qui devait aboutir à la création des centres hospitaliers universitaires (CHU) (1955-1958) avec le Pr Robert Debré sous la bienveillance du Général de Gaulle). Réformiste, il l'était assurément.

Humaniste, il l'était aussi. Docteur honoris causa de plusieurs universités, il militait inlassablement contre la brevetabilité des gènes humains et contre la commercialisation des organes humains [38,39]. À cet égard, Jean Dausset déplorait le désastre que représente la pénurie persistante des dons d'organe. Ce geste d'amour et de compassion est un don de soi dont la portée altruiste renforce les valeurs sociales et humaines d'un peuple.

À l'Unesco, il s'est intéressé aux questions de bioéthiques et écologiques, notamment à la problématique de l'eau dont la rareté annoncée sera un défi majeur à relever pour les générations futures.

Lucide sur la finitude de toute vie terrestre et de l'incomplétude de toute œuvre humaine, Jean Dausset a exhorté, avant de tirer sa révérence, les générations d'aujourd'hui et celles de demain à poursuivre sans relâche cette quête d'une meilleure santé pour tous. À cette fin, il faudra, sans doute, faire de la bioscience avec conscience et que l'éthique de responsabilité l'ait emporté, juste d'une mesure, sur des considérations plus individualistes et matérialistes. Il faudra plus d'ambition pour ce « Projet commun » de l'humanité dont le séquençage du génome humain en 2001 auquel le CEPH a contribué est une des illustrations. Il sera indispensable également que les progrès de la biomédecine soient accessibles au plus grand nombre, en particulier dans les pays en développement. Mais, si la santé n'a pas de prix, elle a, sans conteste, un coût. Or, en ces temps de crises globales qui perdurent, les tendances sont, au mieux, à la maîtrise des dépenses publiques de santé et les budgets de recherche ou à leur diminution même dans les pays économiquement avancés.

Néanmoins, utopiste invétéré, Jean Dausset pensait que l'accumulation des connaissances médicales, scientifiques et techniques devrait mener progressivement le maximum d'hommes et de femmes à l'âge canonique de 120 ans, ce qui aboutirait à une « rectangularisation » de la courbe de survie de l'espèce humaine. Que l'histoire lui donne raison !

Comme Claude Bernard dont il était un des successeurs au Collège de France, il croyait fermement en un absolu déterminisme de tout phénomène vital et que « Toute ignorance est une limitation, toute connaissance est une libération » [8].

Pourtant, ce monsieur ne voulait pas être médecin et n'a été à l'école qu'à l'âge de neuf ans pour des raisons familiales.

Quelle vie ! Reposez en paix Pr Dausset !

Références

1. Dausset J, Nenna A (1952) Présence d'une leucoagglutinine dans le sérum, d'un cas d'agranulocytose chronique. *CR Soc Biol* 146:1539-41
2. Dausset J, Ivanyi P, Ivanyi D (1965) Tissue alloantigens in humans: identification of a complex system (Hu-1). In: *Histocompatibility testing*. Munksgaard, Copenhagen, pp. 51-62
3. Dausset J, Rapaport FT, Ivanyi P, Colombani J (1965) Tissue alloantigens and transplantation. In: *Histocompatibility testing*. Munksgaard, Copenhagen, pp. 63-72
4. Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, et al (2005) Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *J Immunol* 174(1):6-19
5. Dausset J, Marika P (1989) HLA, complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme. Flammarion, Paris, p. 588
6. Bjorkman PJ, Strominger JL, Wiley DC (1985) Crystallization and X-ray diffraction studies on the histocompatibility antigens HLA-A2 and HLA-A28 from human cell membranes. *J Mol Biol* 186(1):205-10
7. Medawar PB (1948) Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol* 29(1):58-69
8. Jean Dausset (1998) *Clin d'œil à la vie : la grande aventure HLA*. Éditions Odile Jacob, Collection Sciences, Paris
9. Doherty PC, Zinkernagel RM (1975) Enhanced immunological surveillance in mice heterozygous at the *H-2* gene complex. *Nature* 256:50-2
10. Reilly RT, Emens LA, Jaffee EM (2001) Humoral and cellular immune responses: independent forces or collaborators in the fight against cancer? *2(1):133-5*
11. Dausset J (1972) Correlation between histocompatibility antigens and susceptibility to illness. *Prog Clin Immunol* 1:183-210
12. Hrabec P, Kuiken C, Yusim K (2007) Evidence for human leukocyte antigen heterozygote advantage against hepatitis C virus infection. *Hepatology* 46:1713-21
13. Lohm J, Grahn M, Langefors A, et al (2002) Experimental evidence for major histocompatibility complex: allele-specific resistance to a bacterial infection. *Proc R Soc Lond Ser B* 269:2029-33
14. Hill AV, Allsopp CE, Kwiatkowski D, et al (1991) Common West African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. *Nature* 352:595-600

15. Marcadet A, Gebuhrer L, Betuel H, et al (1985) DNA polymorphism related to HLA-DR2 Dw2 in patients with narcolepsy. *Immunogenetics* 22:679–68
16. Moretta L, Bottino C, Pende D, et al (2005) Human natural killer cells: molecular mechanisms controlling NK cell activation and tumor cell lysis. *Immunol Lett* 100(1):7–13
17. Correa I, Corral L, Raulat DH (1994) Multiple natural killer cell-activating signals are inhibited by major histocompatibility complex class I expression in target cells. *Eur J Immunol* (6):1323–31
18. Rouas-Freiss N, Concalves RM, Menier C, et al (1977) Direct evidence to support the role of HLA-G in protecting the fetus from maternal uterine natural killer cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:11520–5
19. Carosella ED, Moreau P, Le Maout J, et al (2003) HLA-G molecules: from maternal-fetal tolerance to tissue acceptance. *Adv Immunol* 81:199–252
20. Algarra I, García-Lora A, Cabrera T, et al (2004) The selection of tumor variants with altered expression of classical and non-classical MHC class I molecules: implications for tumor immune escape. *Cancer Immunol Immunother* 53(10):904–10
21. Campoli M, Ferrone S (2008) Tumor escape mechanisms: potential role of soluble HLA antigens and NK cells activating ligands. *Tissue Antigens* 72(4):321–34
22. Tripathi P, Agrawal S (2006) Non-classical HLA-G antigen and its role in the cancer progression. *Cancer Invest* 24(2):178–86
23. Madeleine MM, Johnson LG, Smith AG, et al (2008) Comprehensive analysis of HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, and HLA-DQB1 loci and squamous cell cervical cancer risk. *Cancer Res* 68:3532–9
24. Cuzick J, Terry G, Ho L, et al (2000) Association between high-risk HPV types, HLA DRB1 and DQB1 alleles and cervical cancer in British women. *Br J Cancer* 82:1348–52
25. Lin P, Koutsky LA, Critchlow CW, et al (2001) HLA class II DR-DQ and increased risk of cervical cancer among Senegalese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10(10):1037–45
26. Takedatsu H, Shichijo S, Katagiri K, et al (2004) Identification of peptide vaccine candidates sharing among HLA-A3+, -A11+, -A31+, and -A33+ cancer patients. *Clin Cancer Res* 10(3):1112–20
27. Naito M, Komohara Y, Ishihara Y, et al (2007) Identification of Lck-derived peptides applicable to anti-cancer vaccine for patients with human leukocyte antigen-A3 supertype alleles. *Br J Cancer* 97(12):1648–54
28. Moschonas A, Kouraki M, et al (2008) CD40 induces antigen transporter and immunoproteasome gene expression in carcinomas via the coordinated action of NF-kappaB and of NF-kappaB-mediated de novo synthesis of IRF-1. *Mol Cell Biol* 28(20):6208–22
29. Pintaud G, Lejarre F, Ternant D, et al (2009) Les anticorps monoclonaux : une avancée thérapeutique récente et majeure. *Thérapie* 64(1):1–7
30. Ly A (2009) Le cancer du col utérin : nouveaux vaccins, nouvelles perspectives ? *J Afr Cancer* 1:65–7
31. Khawli LA, Hu P, Epstein AL (2008) Cytokine, chemokine, and costimulatory fusion proteins for the immunotherapy of solid tumors. *Handb Exp Pharmacol* 181:291–328
32. Apps R, Gardner L, Moffett A (2008) A critical look at HLA-G. *Trends Immunol* 29(7):313–21
33. Chaouat G (2007) The Th1/Th2 paradigm: still important in pregnancy? *Semin Immunopathol* 29(2):95–113
34. Baxevanis CN, Perez SA, Papamichail M (2009) Cancer immunotherapy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 46(4):167–89
35. Ly A, Khayat D (sous la direction de) (2006) Le cancer en Afrique : de l'épidémiologie aux applications et perspectives de la recherche biomédicales. Édition Institut national du cancer (INCa), Paris, p. 787
36. Dausset J (1986) Prospects and ethics of predictive medicine. *Pathol Biol (Paris)* 34:812–3
37. Dausset J, Cann H, Cohen D (1990) Centre d'étude du polymorphisme humain (CEPH): collaborative genetic mapping of the human genome. *Genomics* 6:575–7
38. Dausset J (1986) On the buying and selling of organs for transplantation. *J Immunogenet* 13(5–6):373
39. Dausset J (1987) Ethics of tissue typing on live organ donors. *Lancet* 1(8528):328