

IMMUNOTHÉRAPIE DES CANCERS

CANCER IMMUNOTHERAPY

Par Françoise QUINTIN-COLONNA⁽¹⁾, Yves MONTIER⁽¹⁾, Hélène PERE⁽¹⁾, Federico SANDOVAL⁽¹⁾,
Nathalie MERILLON⁽¹⁾, Ludovic FREYBURGER⁽¹⁾, Olivier ADOTEVI⁽¹⁾, Éric TARTOUR⁽¹⁾⁽²⁾
(Communication présentée le 15 octobre 2009)

RÉSUMÉ

Des cellules tumorales peuvent être reconnues par le système immunitaire qui contrôle le développement de certaines tumeurs. L'immunothérapie anti-tumorale consiste à stimuler cette immunité naturelle contre les cancers. L'emploi de cytokines recombinantes (IL-2, IFN α ...) et surtout d'anticorps a permis de démontrer l'efficacité clinique de cette approche. De nouvelles stratégies d'immunothérapie reposant sur l'induction de lymphocytes T anti-tumoraux par des vaccins sont en cours de développement. L'optimisation de ces vaccins repose sur leur validation dans des modèles cliniques pertinents (tumeurs spontanées des rongeurs et des carnivores), sur leur association à des molécules permettant de lever des mécanismes de résistance de la tumeur à l'immunothérapie et sur des indications cliniques mieux définies de ces vaccins.

Mots-clés: cancer, anticorps, cytokines, vaccins anti-tumoraux.

SUMMARY

Tumor cells are recognized by the immune system, which controls the growth of some immunogenic tumors. Cancer immunotherapy is based on the stimulation of this natural defence against cancer. The use of recombinant cytokines (IL-2, IFN α ...) and especially of antibodies has demonstrated the clinical efficacy of this approach. New immunotherapeutic strategies are being developed, based on the induction of anti-tumor T lymphocytes by cancer vaccines. The optimization of these vaccines is based on their validation in relevant preclinical and clinical models (spontaneous tumors in rodents and carnivore), on their association with molecules able to inhibit the resistance mechanisms of tumours to immunotherapy, and on more clearly defined clinical indications.

Key words: cancer, antibodies, cytokines, cancer vaccine

(1) EA 4054 École Nationale Vétérinaire d'Alfort. Université Paris Descartes.

(2) Hôpital Européen Georges Pompidou. Unité d'immunologie Biologique. AP-HP.

Correspondance : Pr Éric Tartour École Nationale Vétérinaire d'Alfort. 7 avenue du Général de Gaulle. 94704 Maisons Alfort Cedex. Email : eric.tartour@egp.aphp.fr

L'immunothérapie anti-tumorale n'est pas un concept nouveau. Elle dérive de notions empiriques ou plus documentées suggérant que la stimulation du système immunitaire par une infection peut être bénéfique pour lutter contre une tumeur. Ainsi, les médecins égyptiens prônaient, chez leurs patients atteints de cancers, la mise sur la tumeur d'un cataplasme, suivie d'une incision de celle-ci, ce qui devait conduire à une infection de la tumeur (Wiemann & Starnes, 1994). À la fin du siècle dernier, William Coley, un chirurgien s'occupant de pathologies osseuses, avait observé, chez un de ses patients, la régression d'un sarcome après surinfection de celui-ci par un streptocoque pathogène responsable d'érésipèle. Suite à cette observation, il avait traité de nombreux autres cas de sarcomes par un lysat bactérien (« Coley's toxin ») et rapporté des régressions cliniques spectaculaires. Il mentionnait une corrélation entre l'induction de la fièvre après traitement de ces patients et l'évolution clinique favorable de ces patients. Il émettait l'hypothèse que cette fièvre reflétait une réaction inflammatoire de l'hôte qui pouvait contrôler la croissance tumorale (Hoption Cann *et al.* 2003). À sa mort en 1936 et avec un nouvel objectif assigné aux chirurgiens de lutte contre les infections par des règles d'asepsie plus strictes lors d'interventions chirurgicales et l'arrivée des antibiotiques, cette approche thérapeutique fut abandonnée. Néanmoins, plus de 100 ans après ces travaux pionniers, l'une des rares immunothérapies ayant démontré son efficacité reste l'administration intravésicale de BCG (mycobactéries atténuées) chez les patients atteints de cancers superficiels de la vessie après exérèse chirurgicale. Ce traitement réduit de façon significative le risque de récurrence (Saint 2008).

Rappel sur le système immunitaire

Le système immunitaire est principalement considéré comme un système de défense de l'organisme contre les pathogènes mais il joue aussi un rôle dans l'homéostasie des cellules du soi et dans le contrôle du développement des tumeurs. Ce système de défense comprend deux composantes : le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif. Les cellules et molécules de l'immunité innée sont retrouvées dans des espèces assez éloignées de l'homme dans la phylogénie. Les cellules Natural Killer, les neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques sont les principales cellules de l'immunité innée. Ces cellules sont capables de lyser un pathogène ou une cellule étrangère grâce à des molécules solubles ou des récepteurs membranaires qui vont entraîner la lyse de leur cible. Il s'agit de la première ligne de défense de l'organisme et ces composantes vont reconnaître leurs cibles *via* des récepteurs de type TLR (*Toll Like Receptor*) ayant un grand spectre de reconnaissance et une faible spécificité pour leur cible. Contrairement à l'immunité adaptative, l'immunité innée n'entraîne pas une mémoire pour l'organisme vis-à-vis de l'agent pathogène. L'immunité adaptative apparaît plus tardivement au cours de l'évolution. Elle comprend les lymphocytes B qui produisent des anticorps et les lymphocytes T. Les lymphocytes et les anticorps sont capables de reconnaître leur cible (appelé « antigène » par les immunologistes) avec une très grande spécificité et après une

première reconnaissance de cet antigène, il existe une mémoire immunologique permettant de mieux reconnaître et de façon plus rapide le pathogène (un exemple d'antigène) si celui-ci est réintroduit dans l'organisme. Cette propriété a été mise à profit par Pasteur pour le développement de vaccins : l'individu immunisé par un pathogène atténué sera protégé lorsqu'il rencontrera le pathogène virulent en raison d'une réponse mémoire contre le pathogène atténué, qui le protégera aussi contre le pathogène virulent.

Cette spécificité de reconnaissance repose sur un répertoire de récepteurs B et T extrêmement large grâce à un phénomène de réarrangement génique permettant de générer à partir d'un nombre restreint de gènes une très grande diversité de récepteurs pour les antigènes. Parmi les lymphocytes T, on distingue les lymphocytes T-CD4 qui peuvent aider les lymphocytes B à produire les anticorps et les lymphocytes T-CD8 qui peuvent exercer une cytotoxicité vis-à-vis des cellules infectées par un virus ou des cellules tumorales. Il existe un lien entre l'immunité innée et adaptative. Ainsi, les cellules dendritiques internalisent les antigènes présents dans les tissus et les muqueuses. Après migration dans les ganglions, ces cellules dendritiques de l'immunité innée présentent l'antigène et activent les lymphocytes B et les lymphocytes T.

ARGUMENTS EN FAVEUR D'UN RÔLE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE DANS LE CONTRÔLE DE LA PROLIFÉRATION DES TUMEURS

Arguments expérimentaux

Des souris déficientes pour les gènes RAG, enzyme indispensable au réarrangement des gènes des immunoglobulines (Ac) et du récepteur T, sont totalement déficientes en lymphocytes B et T matures, et présentent une fréquence accrue de tumeurs spontanées et de tumeurs chimio-induites par comparaison à des souris sauvages (Shankaran *et al.* 2001). D'autres travaux ont confirmé ces premiers résultats en montrant que des souris déficientes en molécules ou cellules importantes pour l'immunité innée (NK, STAT..) ou adaptative (IFN γ , perforine...) développent également des tumeurs avec une fréquence accrue (Bui & Schreiber, 2007).

Arguments épidémiologiques et cliniques

Une augmentation de la fréquence de certains cancers viro-induits mais également d'autres types histologiques a été rapportée chez des patients présentant un déficit immunitaire primitif (ataxie télangiectasie, syndrome de Wiskott Aldrich, trisomie 21...) ou secondaire (SIDA, traitements immunosuppresseurs...). Dans tous ces déficits immunitaires associés au développement de cancers, le déficit portait surtout sur l'immunité cellulaire (déficit qualitatif ou quantitatif de leurs lymphocytes T).

Sur le plan clinique, des régressions spontanées partielles ou complètes ont été observées chez un à deux % de patients atteints de cancers du rein ou de mélanomes. La présence intratumorale de lymphocytes T cytotoxiques dirigés contre les cellules tumorales a été démontrée dans certaines situations cliniques privilégiées, suggérant fortement l'implication de ces cellules dans la régression spontanée de ces tumeurs (Carcelain *et al.* 1997).

Capacité du système immunitaire à reconnaître les cellules tumorales

L'identification et la caractérisation moléculaire du premier antigène tumoral chez l'homme par le groupe de T. Boon, au début des années 1990, a constitué une étape décisive pour l'immunologie des tumeurs. À la suite de ce travail pionnier, des centaines d'antigènes associés aux tumeurs et reconnus par le système immunitaire ont été isolés. Ils sont aujourd'hui classés en cinq grands groupes (**tableau 1**):

- i) les antigènes du groupe « cancer testis » (Mage, NY-ESO1...) sont des antigènes exprimés spécifiquement par le tissu tumoral en dehors d'une expression ectopique par les cellules germinales. Les risques de reconnaissance de ces cellules germinales par les lymphocytes T dirigés contre ce type d'antigène sont très faibles car elles n'expriment pas les molécules HLA (présentoir de peptides aux lymphocytes T);
- ii) les antigènes de différenciation sont des antigènes exprimés dans un tissu donné aussi bien par des cellules normales que des cellules tumorales correspondantes. L'induction de réponses anti-tumorales dirigées contre ces antigènes expose donc au risque d'auto-immunité;
- iii) les antigènes exprimés uniquement dans les cellules tumorales peuvent correspondre à des antigènes mutés (Kras, P53...), des idiotypes d'immunoglobulines exprimés spécifiquement par le clone B tumoral ou des néoantigènes générés à la suite à une translocation chromosomique (Bcr-abl);

iv) des antigènes exprimés par des cellules normales et surexprimés par la tumeur (Her2/neu, Muc 1...);

v) des antigènes dérivés d'agents pathogènes: 15 à 20 % des cancers seraient associés à des agents pathogènes, notamment des virus (papillomavirus et cancers du col de l'utérus ou des voies aérodigestives supérieures, virus des hépatites B et C et cancers du foie), mais également des bactéries (*helicobacter pylori* et cancer de l'estomac) ou des parasites (schistosome et cancer de la vessie) chez l'homme.

Des sites internet sont accessibles pour une mise à jour régulière des antigènes tumoraux disponibles.

<http://www/licr.org/SEREX.html>

Tous ces antigènes peuvent être reconnus par des anticorps ou des lymphocytes T de patients atteints de cancers. Ils constituent des cibles pour des stratégies d'immunothérapie. Certains critères commencent à émerger dans le choix et la sélection des antigènes: ainsi, un antigène tumoral idéal pour une immunothérapie devrait être impliqué dans le processus de carcinogénèse pour que la tumeur ne puisse diminuer l'expression de cet antigène en cas de pression de sélection par le système immunitaire. Son expression dans les tissus sains ne doit pas concerner des organes vitaux pour éviter le développement de signes cliniques d'autoimmunité. Dans les stratégies vaccinales, cet antigène doit être immunogène.

SUCCÈS DE L'IMMUNOTHÉRAPIE ANTI-TUMORALE

Traitement par anticorps

Le développement d'anticorps monoclonaux dirigés contre les antigènes tumoraux a constitué une avancée thérapeutique majeure au cours des dix dernières années dans l'immunothérapie des cancers chez l'homme. Ces anticorps peuvent inhi-

	Exemples	Expression tumorale
Antigènes de différenciation	Mart 1, gp100, Melan A PSA, PAP, PSMA	Mélanome. Cancer de la prostate.
Antigène du groupe « cancer testis »	Mage 1-10 NY-ESO1	Mélanome, sein, poumon, myélome; Mélanome, poumon, vessie
Antigènes mutés	caténine CDK-4 Ras	Mélanome, tumeur du foie. Mélanome. Cancer du colon, pancréas, poumon.
Antigènes surexprimés	Her2/neu ACE	Adénocarcinome, sein, poumon, rein, vessie. Adénocarcinome colon, poumon.
Antigènes viraux	HPV HCV, HBV <i>Helicobacter Pylori</i>	Col de l'utérus, ORL. Cancer du foie. Cancer de l'estomac.

Tableau 1 : Classification et quelques exemples d'antigènes tumoraux chez l'homme.

ber la croissance tumorale par une action directe sur les cellules tumorales (inhibition de la prolifération, induction d'apoptose...), par le recrutement de cellules effectrices (cellules NK et macrophages..) cytotoxiques vis-à-vis de la tumeur ou par une lyse médiée par le complément. Ainsi, des anticorps contre Her2/neu (trastuzumab: herceptin), CD20 (rituximab: mabthera), le récepteur de l'EGF (cetuximab: erbitux) ou le VEGF (bêvacizumab: Avastin) ont démontré leur efficacité et sont prescrits dans un nombre croissant de tumeurs (cancers du sein, lymphomes, tumeurs du colon, cancers du rein, tumeurs ORL, cancers du poumon) (Weiner *et al.* 2009).

Il est intéressant de noter que l'immunité humorale naturelle dirigée contre ces antigènes tumoraux ou l'infiltration tumorale par les lymphocytes B ne semble pas associée à un bon pronostic clinique chez les patients atteints de cancers. Dans les modèles précliniques, l'induction d'anticorps après vaccination anti-tumorale peut permettre, dans certains cas, une élimination de la tumeur mais dans la majorité des cas, ils sont insuffisants pour l'éradiquer. Il existe donc une discordance entre l'efficacité clinique des anticorps en clinique humaine et le rôle des anticorps naturellement produits par l'hôte, qui pourrait être liée à des différences de concentrations, chez les patients, entre ces anticorps naturels et les anticorps thérapeutiques administrés à de fortes concentrations (plusieurs mg/injection).

Traitement par cytokines

Deux principales cytokines, l'IL-2 (Proleukin) et l'IFN α (Roferon) ont fait l'objet d'essais cliniques randomisés en cancérologie. Des taux de réponses cliniques objectives de 10 % à 15 % ont été rapportés dans le mélanome et les cancers du rein lors de l'emploi de l'IL-2, une cytokine stimulant les lymphocytes T et les cellules NK. De façon intéressante, 5 à 10 % des patients traités par IL-2 présentent des réponses cliniques de longue durée avec des guérisons complètes parfois observées. Des chiens atteints de mélanomes et des chats atteints de fibrosarcome, traités par des cellules xénogéniques produisant de l'IL-2, ont également présenté une amélioration clinique après administration de cette cytokine (Quintin-Colonna *et al.* 1996; Jourdié *et al.* 2003). Etant donné que ces traitements sont plus efficaces chez les patients présentant des tumeurs de stade peu évolué et sans réaction inflammatoire biologique, une meilleure sélection des patients pourrait augmenter le taux de réponse à ces traitements (Tartour *et al.* 1996; Sabatino *et al.* 2009).

L'IFN α stimule le système immunitaire mais peut agir directement sur la cellule tumorale. Il présente une efficacité remarquable chez les patients atteints de leucémie à tricholeucocytes. Il est également employé dans le sarcome de Kaposi, la leucémie myéloïde chronique, des lymphomes folliculaires et en adjuvant, dans le mélanome et les cancers du rein. Il semble que l'induction de phénomènes d'autoimmunité soit associée à l'efficacité de ce traitement (Gogas *et al.* 2006).

IMMUNOTHERAPIE REPOSANT SUR LES LYMPHOCYTES T ANTI-TUMORAUX

Rationnel pour amplifier les lymphocytes T-CD8 anti-tumoraux dans la vaccination anti-tumorale

Dans de nombreux modèles précliniques, l'induction naturelle ou après vaccination, de lymphocytes T dirigés contre des antigènes tumoraux, et notamment de lymphocytes T-CD8, est associée à une régression ou une évolution favorable de la tumeur (Benchetrit *et al.* 2003). L'infiltration de tumeurs solides par des LT-CD8 est corrélée à un bon pronostic clinique (Badoual *et al.* 2005; Galon *et al.* 2006).

Approches expérimentales

Transfert adoptif de lymphocytes T à activité anti-tumorale.

Chez la souris et chez l'homme, l'injection, à des patients atteints de mélanomes métastatiques, de lymphocytes T purifiés à partir de biopsies, puis cultivés *in vitro* dans des conditions favorisant l'augmentation de leur spécificité vis-à-vis de ces tumeurs, induisait des réponses cliniques objectives (Rosenberg & Dudley. 2009). Néanmoins, si ces essais cliniques démontrent que les lymphocytes T sont des effecteurs majeurs de l'immunité anti-tumorale, ces approches restent lourdes et réservées à quelques centres très spécialisés. En raison de la disponibilité d'antigènes tumoraux, une alternative à ce transfert adoptif serait l'induction directement *in vivo* de ces lymphocytes T anti-tumoraux par une vaccination anti-tumorale.

Vaccination anti-tumorale : situations actuelles, limites et perspectives

Les premiers essais de vaccination anti-tumorale utilisant des peptides ou des protéines recombinantes dérivés d'antigènes tumoraux n'ont pas permis d'induire des LT-CD8 cytotoxiques dirigés contre la tumeur ni de réponses cliniques significatives. D'autres approches ont utilisé des vecteurs viraux recombinants avec des ADNc codant des antigènes tumoraux. Quelques réponses lymphocytaires T-CD8 ont été observées après vaccination mais elles étaient de faible intensité, transitoires et vraisemblablement liées à l'induction rapide d'anticorps neutralisant contre le vecteur viral (Ramlau *et al.* 2008). Comme il est bien établi que les cellules dendritiques sont les cellules les plus spécialisées dans l'activation de lymphocytes T spécifiques d'antigènes, des essais récents ont utilisé des cellules dendritiques sensibilisées par des antigènes tumoraux, puis réinjectées aux patients. Des réponses immunitaires notamment LT-CD8 ont été obtenues mais elles restent de faible intensité et les essais cliniques de phase III n'ont pas réussi à démontrer le bénéfice clinique de cette approche par rapport aux traitements actuels de référence (Bercovici *et al.* 2008; Melief. 2008). Cet échec relatif pourrait s'expliquer par la faible migration des cellules dendritiques injectées dans les ganglions, organes lymphoïdes où la réaction

immunitaire a lieu. Il existe de très nombreuses sous-populations de cellules dendritiques mais des critères objectifs manquent pour déterminer la population qui serait la plus efficace dans ces essais cliniques. Cette approche de thérapie cellulaire reste lourde et coûteuse. Aussi de nombreux groupes, dont notre équipe, développent-ils des stratégies alternatives visant à cibler directement les cellules dendritiques *in vivo*. Nous avons ainsi mis au point un vecteur vaccinal, la sous-unité B de la toxine de Shiga (STxB), ciblant *in vivo* les cellules dendritiques en raison d'une expression préférentielle de son récepteur glycolipidique Gb3 sur ces cellules. Des réponses LT-CD8 cytotoxiques spécifiques ont été observées après vaccination de souris par des protéines chimériques associant la sous-unité B couplée à différents antigènes [ovalbumine (OVA), peptide Mage 3 exprimé par de nombreuses tumeurs, protéine E7 dérivée de HPV16...] (Adotevi *et al.* 2007). Des souris vaccinées par STxB-Ova ou STxB-E7 sont protégées contre le développement de tumeurs greffées exprimant l'ovalbumine ou E7 (Vingert *et al.* 2006). La séquence et la distribution du récepteur glycolipidique Gb3 étant identique dans toutes les espèces, ce vecteur vaccinal pourrait être utilisé dans des stratégies d'immunothérapie chez l'homme et l'animal.

L'induction de lymphocytes T-CD8 est donc aujourd'hui l'objet de nombreuses optimisations vaccinales par notre groupe et d'autres dans le monde. Néanmoins, d'autres facteurs pouvant expliquer l'échec de ces vaccinations anti-tumorales méritent d'être discutés et pris en compte dans les vaccins anti-tumoraux de 2^e génération.

Résistance de la tumeur à l'attaque immunologique

La pression de sélection du système immunitaire sélectionne des variant tumoraux résistants à l'attaque immunologique par différents mécanismes (**figure 1**): perte de l'expression de molécules HLA ou d'antigènes utilisés dans le vaccin; augmentation de l'expression de molécules anti-apoptotiques (bcl-2...); production de molécules immunosuppressives (TGF β , IL-10, PGE2...) et recrutement de cellules suppressives (lymphocytes T régulateurs, cellules myéloïdes suppressives, macrophages de type M2...) dans le microenvironnement tumoral, qui inhibent l'activité des lymphocytes infiltrants les tumeurs et favorisent la croissance tumorale en produisant des facteurs de croissance pour la tumeur ou des molécules pro-angiogéniques (Stewart & Abrams 2008). Le ratio entre ces cellules régulatrices et les cel-

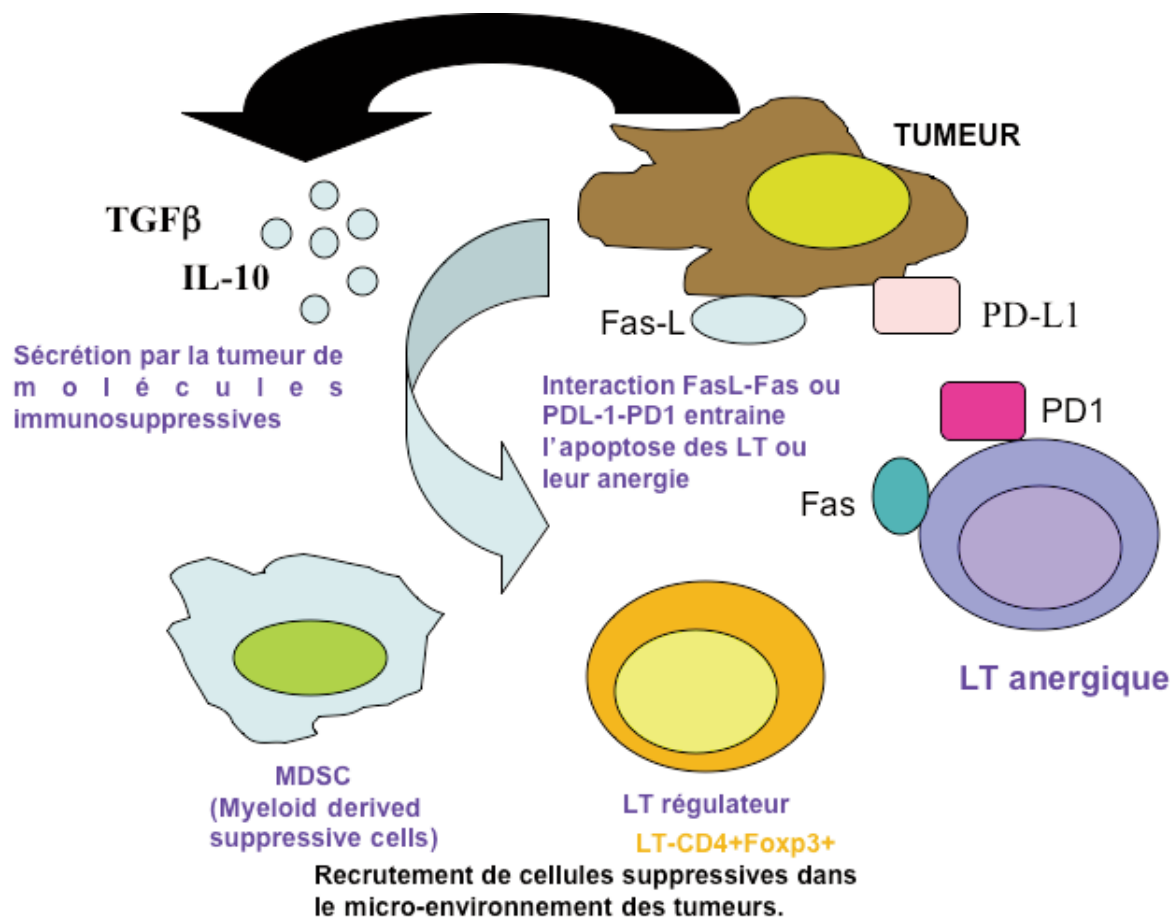


Figure 1: Exemples de mécanismes d'immunosuppression associés au développement des cancers.

La tumeur peut sécréter des molécules (TGF β , IL-10, VEGF...) qui peuvent exercer un rôle immunosuppresseur dans le microenvironnement. Elle peut également recruter des cellules régulatrices (Myeloid Derived Suppressive Cells, Lymphocytes T régulateurs...) qui vont inhiber la réaction effectrice anti-tumorale. Enfin, la tumeur peut éliminer ou rendre anergique les lymphocytes T effecteurs intratumoraux par des interactions moléculaires entre ces cellules.

COMMUNICATION

lules effectrices anti-tumorales à l'apparition de la tumeur déterminerait le rejet de la tumeur ou sa progression (Darrasse-Jezet *et al.* 2009). Cette analyse des mécanismes d'échappement a conduit au développement de molécules capables d'inhiber certains de ces mécanismes d'immunosuppression, par exemple la cyclophosphamide pour inhiber les lymphocytes T régulateurs, les inhibiteurs de phosphodiesterase pour diminuer l'activité suppressive des cellules myéloïdes suppressives (Serafini *et al.* 2006; Brode & Cooke 2008).

Par ailleurs, tous ces phénomènes d'immunosuppression sont augmentés au cours de la progression de la maladie. Il serait donc plus logique de proposer cette approche de vaccination anti-tumorale à des patients présentant une maladie cancéreuse à un stade précoce. Cette considération théorique est confortée par les résultats des nombreux essais cliniques montrant que les réponses objectives observées après vaccination anti-tumorale sont essentiellement obtenues chez des patients présentant un cancer localisé non métastatique (Rosenberg *et al.* 2004).

Pertinence des modèles précliniques pour valider les approches d'immunothérapie et de vaccination anti-tumorale.

Les modèles précliniques d'immunothérapie, chez les rongeurs, repose en majorité sur des expériences de vaccination suivie de greffe de tumeurs dans des sites accessibles (sous cutanée, intramusculaire) (Ostrand-Rosenberg 2004). Ce modèle de vaccination prophylactique est donc très différent des protocoles de vaccination thérapeutique utilisés chez l'homme. Par ailleurs, ces tumeurs transplantées croissent vite, en quelques semaines et donc, se modifient peu au cours du temps par rapport à des tumeurs spontanées humaines où les phénomènes d'instabilité génétique ont le temps de se développer (Green & Hudson 2005). Elles sont aussi moins soumises à l'immunosélection (Dunn *et al.* 2004) qui modifie le phénotype des tumeurs au cours du temps et expose aux mécanismes d'échappement et de tolérisation du système immunitaire (Cavallo *et al.* 2005). Afin de pallier les défauts de ces modèles précliniques, la validation de stratégies d'immunothérapie dans des modèles de tumeurs spontanées, chez les rongeurs et les carnivores, nous semble une voie d'avenir. Les souris transgéniques pour un oncogène, développant des tumeurs spontanées de différentes localisation (mamelle, pancréas, peau...) sont créées par de nombreux groupes. Les pathologies tumorales des carnivores, principalement du chien, nous semblent les meilleures candidates pour fournir de nouveaux modèles d'immunothérapie, compte tenu de l'importance des effectifs et de la durée de vie des chiens et des chats. L'incidence annuelle des tumeurs malignes chez les carnivores (8 pour 1000) est supérieure à celle rencontrée chez l'homme (3 pour 1000). Certaines tumeurs (carcinome transitionnel de la vessie du chien, mélanome buccal du chien, cancers mammaires de la chienne...) présentent des ressemblances histologiques et cliniques avec les tumeurs humaines, qui en font des

modèles de choix pour évaluer de nouvelles approches d'immunothérapie (Munson & Moresco 2007; Modiano & Breen 2008).

Comme les chiens et les chats présentent une durée de vie courte comparée à l'homme, leur réponse aux traitements est plus précoce. Les médianes de survie (2-5 ans) permettent plus rapidement de valider ou non une approche thérapeutique. Les outils d'imagerie modernes sont disponibles pour suivre l'évolution des tumeurs. Il reste à produire des outils (anticorps, identification de peptides tumoraux, dosage Elisa de cytokines...) pour suivre la réponse immunologique à l'immunothérapie de ces carnivores. La constitution d'un réseau impliquant la recherche publique et la recherche privée, pour la mise en commun de ces outils chez les carnivores, constituera une étape indispensable au développement de ces modèles chez lesquels des approches d'immunothérapie ont déjà été testées (vd Meijden *et al.* 1986; Alexander *et al.* 2006; von Euler *et al.* 2008).

CONCLUSION

En immunothérapie anti-tumorale, l'utilisation d'anticorps ou de cytokines recombinantes a déjà démontré son efficacité dans des essais cliniques chez l'homme. Ces approches pourraient être évaluées dans des cancers chez l'animal. Le défi des années à venir est de montrer qu'une vaccination anti-tumorale reposant sur l'induction de lymphocytes T peut aussi apporter un bénéfice aux patients atteints de cancers. L'optimisation de ces vaccins devrait reposer sur une meilleure sélection de l'antigène tumoral à cibler et une amélioration de l'efficacité vaccinale, notamment en ce qui concerne l'induction de LT-CD8 à activité anti-tumorale. La greffe de cellules tumorales à des rongeurs, modèle de référence actuel pour leur validation, sera progressivement abandonné au profit de nouveaux modèles cliniques pertinents (tumeurs spontanées des rongeurs et des carnivores). Les vaccins anti-tumoraux de seconde génération sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques randomisés de phase III (Provenge dans les cancers de la prostate, Stimuvax dans les cancers du poumon non à petites cellules et les cancers du sein, GSK 249553 Mage A3 dans les cancers du poumon non à petites cellules...), dont les résultats sont attendus dans les prochains mois. L'indication de tels vaccins, associés à des molécules capables de lever l'immunosuppression induite par la tumeur, devra être restreinte dans un premier temps à des patients présentant un cancer localisé ou en situation adjuvante après la chirurgie. Leur association à des traitements anti-cancéreux plus conventionnels (chimiothérapie, radiothérapie...) semble justifiée par différents travaux précliniques montrant une synergie entre ces approches.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été soutenu par l'INCA, la Ligue contre le Cancer (comité du Val de Marne), le fond d'amorçage de l'AP-HP, le Pôle de compétitivité Medicen (cancer immunothérapie), CEE (grant EEC N° LSH-2005-518234), la Cancéropôle d'Île de France, le CIC-BT.

BIBLIOGRAPHIE

- Adotevi, O., Vingert, B., Freyburger, L., Shrikant, P., Lone, Y. C., Quintin-Colonna, F., Haicheur, N., Amessou, M., Herbelin, A., Langlade-Demoyen P. et al. 2007. B Subunit of Shiga Toxin-Based Vaccines Synergize with α -Galactosylceramide to Break Tolerance against Self Antigen and Elicit Antiviral Immunity. *J Immunol.* 179: 3371–3379.
- Alexander, A. N., Huelsmeyer, M. K., Mitzey, A., Dubielzig, R. R., Kurzman, I. D., Macewen, E. G., Vail, D. M. 2006. Development of an allogeneic whole-cell tumor vaccine expressing xenogeneic gp100 and its implementation in a phase II clinical trial in canine patients with malignant melanoma. *Cancer Immunol Immunother.* 55: 433–442.
- Badoual, C., Vingert, B., Agueznay, N., Adotevi, O., Haicheur, N., Molina, T., Bruneval, P., Fridman, W. H., Tartour, E. 2005. Phenotypic and functional analysis of T lymphocytes in cancer patients. *Annales de Pathologie* 25: 211–219.
- Benchetrit, F., Gazagne, A., Adotevi, O., Haicheur, N., Godard, B., Badoual, C., Fridman, W. H., Tartour E. 2003. Cytotoxic T Lymphocytes: role in immunosurveillance and in immunotherapy. *Bull Cancer* 90: 1–9.
- Bercovici, N., Haicheur, N., Massicard, S., Vernel-Pauillac, F., Adotevi, O., Landais, D., Gorin, I., Robert, C., Prince, H. M., Grob, J. J. et al. 2008. Analysis and characterization of antitumor T-cell response after administration of dendritic cells loaded with allogeneic tumor lysate to metastatic melanoma patients. *J Immunother.* 31: 101–112.
- Brode, S. & Cooke, A. 2008. Immune-potentiating effects of the chemotherapeutic drug cyclophosphamide. *Crit Rev Immunol.* 28: 109–126.
- Bui, J. D. & Schreiber, R. D. 2007. Cancer immunosurveillance, immunoediting and inflammation: independent or interdependent processes? *Curr Opin Immunol.* 19: 203–208.
- Carcelain, G., Rouas-Freiss, N., Zorn, E., Chung-Scott, V., Viel, S., Faure, F., Bosq, J., Hercend, T. 1997. In situ T-cell responses in a primary regressive melanoma and subsequent metastases: a comparative analysis. *Int J Cancer* 72: 241–247.
- Cavallo, F., Curcio, C., Forni, G. 2005. Immunotherapy and immunoprevention of cancer: where do we stand? *Expert Opin Biol Ther.* 5: 717–726.
- Darrasse-Jeze, G., Bergot, A. S., Durgeau, A., Billiard, F., Salomon, B. L., Cohen, J. L., Bellier, B., Podsypanina, K., Klatzmann, D. 2009. Tumor emergence is sensed by self-specific CD44hi memory Tregs that create a dominant tolerogenic environment for tumors in mice. *J Clin Invest* 119: 2648–2662.
- Dunn, G. P., Old, L. J., Schreiber, R. D. 2004. The Three Es of Cancer Immunoeediting. *Annu Rev Immunol.* 22: 329–360.
- Galon, J., Costes, A., Sanchez-Cabo, F., Kirilovsky, A., Mlecnik, B., Lagorce-Pages, C., Tosolini, M., Camus, M., Berger, A., Wind, P. et al. 2006. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 313: 1960–1964.
- Gogas, H., Ioannovich, J., Dafni, U., Stavropoulou-Giokas, C., Frangia, K., Tsoutsos, D., Panagiotou, P., Polyzos, A., Papadopoulos, O., Stratigos, A. et al. 2006. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med.* 354: 709–718.
- Green, J. E. & Hudson, T. 2005. The promise of genetically engineered mice for cancer prevention studies. *Nat Rev Cancer* 5: 184–198.
- Hopton Cann, S. A., van Netten, J. P., van Netten C. 2003. Dr William Coley and tumour regression: a place in history or in the future. *Postgrad Med J.* 79: 672–680.
- Jourdiar, T. M., Moste, C., Bonnet, M. C., Delisle, F., Tafani, J. P., Devauchelle, P., Tartaglia, J., Moingeon, P. 2003. Local immunotherapy of spontaneous feline fibrosarcomas using recombinant poxviruses expressing interleukin 2 (IL2). *Gene Ther.* 10: 2126–2132.
- Melief, C. J. 2008. Cancer immunotherapy by dendritic cells. *Immunity* 29: 372–383.
- Modiano, J. & Breen, M. 2008. Shared pathogenesis of human and canine tumors - an inextricable link between cancer and evolution. *Cancer therapy* 6: 239–246.
- Munson, L. & Moresco, A. 2007. Comparative pathology of mammary gland cancers in domestic and wild animals. *Breast Dis.* 28: 7–21.
- Ostrand-Rosenberg, S. 2004. Animal models of tumor immunity, immunotherapy and cancer vaccines. *Curr Opin Immunol.* 16: 143–150.
- Quintin-Colonna, F., Devauchelle, P., Fradelizi, D., Mourot, B., Faure, T., Kourilsky, P., Roth, C., Mehtali, M. 1996. Gene therapy of spontaneous canine melanoma and feline fibrosarcoma by intratumoral administration of histoincompatible cells expressing human interleukin-2. *Gene Ther.* 3: 1104–11.
- Ramlau, R., Quoix, E., Rolski, J., Pless, M., Lena, H., Levy, E., Krzakowski, M., Hess, D., Tartour, E., Chenard, M. P. et al. 2008. A phase II study of Tg4010 (Mva-Muc1-IL2) in association with chemotherapy in patients with stage III/IV Non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 3: 735–744.
- Rosenberg, S. A. & Dudley, M. E. 2009. Adoptive cell therapy for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Curr Opin Immunol.* 21: 233–240.
- Rosenberg, S. A., Yang, J. C., Restifo, N. P. 2004. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med.* 10: 909–915.
- Sabatino, M., Kim-Schulze, S., Panelli, M. C., Stroncek, D., Wang, E., Taback, B., Kim, D. W., Deraffe, G., Pos, Z., Marincola, F. M. et al. 2009. Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol.* 27: 2645–2652.
- Saint, F. 2008. Bacillus of Calmette-Guerin immunotherapy: which protocol? *Prog Urol.* 18 Suppl 5: S99–104.
- Serafini, P., Meckel, K., Kelso, M., Noonan, K., Califano, J., Koch, W., Dolcetti, L., Bronte, V., Borrello, I. 2006. Phosphodiesterase-5 inhibition augments endogenous antitumor immunity by reducing myeloid-derived suppressor cell function. *J Exp Med.* 203: 2691–2702.
- Shankaran, V., Ikeda, H., Bruce, A. T., White, J. M., Swanson, P. E., Old, L. J., Schreiber R. D. 2001. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 410: 1107–1111.
- Stewart, T. J. & Abrams, S. I. 2008. How tumours escape mass destruction. *Oncogene* 27: 5894–5903.

COMMUNICATION

- Tartour, E., Blay, J. Y., Dorval, T., Escudier, B., Mosseri, V., Douillard, J.Y., Deneux L., Gorin, I.; Negrier, S.; Mathiot C. et al. 1996. Predictors of clinical response to interleukin-2-based immunotherapy in melanoma patients: a French multiinstitutional study. *J Clin Oncol.* 14: 1697-1703.
- vd Meijden, A.P., Steerenberg, P.A., de Jong, W.H., Bogman, M.J., Feitz, W.F., Hendriks, B.T., Debruyne, F.M., Ruitenber, E.J. 1986. The effects of intravesical and intradermal application of a new B.C.G. on the dog bladder. *Urol Res.* 14: 207-210.
- Vingert, B., Adotevi, O., Patin, D., Jung, S., Shrikant, P., Freyburger, L., Eppolito, C., Sapoznikov, A., Amessou, M., Quintin-Colonna, F. et al. 2006. The Shiga toxin B-subunit targets antigen in vivo to dendritic cells and elicits anti-tumor immunity. *Eur J Immunol.* 36: 1124-1135.
- von Euler, H., Sadeghi, A., Carlsson, B., Rivera, P., Loskog, A., Segall, T., Korsgren, O., Totterman, T. H. 2008. Efficient adenovector CD40 ligand immunotherapy of canine malignant melanoma. *J Immunother.* 31: 377-384.
- Weiner, L.M., Dhodapkar, M.V., Ferrone, S. 2009. Monoclonal antibodies for cancer immunotherapy. *Lancet* 373: 1033-1040.
- Wiemann, B. & Starnes, C.O. 1994. Coley's toxins, tumor necrosis factor and cancer research: a historical perspective. *Pharmacol Ther.* 64: 529-564.