

---

## Les techniques d'immunothérapie utilisées en médecine humaine pour traiter les cancers, sont-elles applicables en médecine vétérinaire ?

**Auteur :** Troussel, Marie

**Promoteur(s) :** Georges, Michel

**Faculté :** Faculté de Médecine Vétérinaire

**Diplôme :** Master en médecine vétérinaire

**Année académique :** 2020-2021

**URI/URL :** <http://hdl.handle.net/2268.2/12206>

---

### *Avertissement à l'attention des usagers :*

*Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.*

*Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.*

---

# **Les techniques d'immunothérapie utilisées en médecine humaine pour traiter les cancers, sont-elles applicables en médecine vétérinaire ?**

**Marie Troussel**

**Travail de fin d'études**  
présenté en vue de l'obtention du grade  
de Médecin Vétérinaire

**ANNÉE ACADÉMIQUE 2020/2021**

**Le contenu de ce travail n'engage que son auteur**

# **Les techniques d'immunothérapie utilisées en médecine humaine pour traiter les cancers, sont-elles applicables en médecine vétérinaire ?**

**Marie Troussel**

Tuteur : Michel Georges

**Travail de fin d'études**  
présenté en vue de l'obtention du grade  
de Médecin Vétérinaire

**ANNÉE ACADÉMIQUE 2020/2021**

**Le contenu de ce travail n'engage que son auteur**

# **Les techniques d'immunothérapie utilisées en médecine humaine pour traiter les cancers, sont-elles applicables en médecine vétérinaire ?**

## **Objectif du travail**

L'objectif de ce travail est de mettre en évidence les bénéfices de différentes techniques d'immunothérapie utilisées en médecine humaine afin de traiter différents cancers et d'évaluer si celles-ci sont applicables en médecine vétérinaire.

## **Résumé**

Les cellules tumorales se multiplient de façon exponentielle très rapidement et se répandent en échappant au système immunitaire. L'immunothérapie, en renforçant notre système immunitaire à l'encontre des cellules tumorales, assure un avenir très prometteur dans le traitement de différents cancers en médecine humaine. En se basant sur ces prouesses, l'immunothérapie connaît un intérêt grandissant en médecine vétérinaire. Différentes techniques d'immunothérapies existent telles que ; les cytokines, les virus oncolytiques, les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (CTLA-4, PDL1/PD1), manipulation des lymphocytes T (CAR-T, TILs), les anticorps ciblant des antigènes tumoraux ainsi que les vaccins thérapeutiques. Ces différentes techniques ont démontré une efficacité clinique pour le traitement de tumeurs agressives, là ou d'autres traitements avaient échoués. Nos animaux de compagnies, eux aussi méritent ce type de traitement. Mais est-ce que ces techniques sont applicables en médecine vétérinaire ? C'est ce que nous allons voir dans ce travail. Et afin de mieux comprendre leur mécanisme, nous allons voir comment le système immunitaire combat les cellules tumorales et comment ces dernières arrivent à en échapper. Et enfin, on tentera d'élucider pourquoi certains patients ne répondent pas à ce type de traitement.

# **Are the immunotherapy techniques used in human medicine to treat cancer applicable in veterinary medicine ?**

## **Aim of the work**

The objective of this work is to highlight the benefits of different immunotherapy techniques used in human medicine to treat different cancers and to assess whether they are applicable in veterinary medicine.

## **Summary**

The tumor cells expand exponentially very quickly and spread by evading the immune system. Immunotherapy by strengthening our immune system against tumor cells ensures a very promising future in the treatment of various cancers in human medicine. On the basis of these findings, immunotherapy is arousing growing interest in veterinary medicine.

Different techniques of immunotherapy exist such as; cytokines, oncolytic viruses, immune checkpoint inhibitors (CTLA-4, PDL1 / PD1), T cell manipulation (CAR-T, TIL), antibodies targeting tumor antigens as well as therapeutic vaccines. These different techniques have shown clinical efficacy for the treatment of aggressive tumors where other treatments have failed. Our pets also deserve this type of treatment. But are these techniques applicable in veterinary medicine? This is what we will see in this work. And in order to better understand their mechanism, we will see how the immune system fights tumor cells and how they manage to escape. And finally, we will try to elucidate why some patients do not respond to this type of treatment.

# Page de remerciements

# Table des matières

1. Introduction
2. Le système immunitaire
  - 2.1. Réponse immunitaire face aux cellules tumorales
    - 2.1.1. Effecteurs de la réponse immunitaire innée anti-tumorale
    - 2.1.2. Effecteurs de la réponse immunitaire spécifique anti-tumorale
  - 2.2. Théorie de l'immuno-édition dans le cancer
  - 2.3. Mécanismes d'échappement des cellules tumorales
    - 2.3.1. Absence d'activation des lymphocytes T
    - 2.3.2. Micro-environnement immunosuppresseur
    - 2.3.3. Apoptose
    - 2.3.4. Suppression des points de contrôle
    - 2.3.5. Altération des cellules présentatrice d'antigènes
3. Principales techniques d'immunothérapie non spécifiques
  - 3.1. Action directe des cytokines
    - 3.1.1. En médecine humaine
    - 3.1.2. En médecine vétérinaire
  - 3.2. Action indirecte des cytokines
    - 3.2.1. En médecine humaine
    - 3.2.2. En médecine vétérinaire
  - 3.3. Virus oncolytiques
    - 3.3.1. En médecine humaine
    - 3.3.2. En médecine vétérinaire
4. Principales techniques d'immunothérapie spécifiques
  - 4.1. Inhibiteurs des points de contrôle immunitaire
    - 4.1.1. En médecine humaine
    - 4.1.2. En médecine vétérinaire
  - 4.2. Manipulation des lymphocytes T
    - 4.2.1. En médecine humaine
    - 4.2.2. En médecine vétérinaire
  - 4.3. Anticorps ciblant les antigènes tumoraux
    - 4.3.1. En médecine humaine
    - 4.3.2. En médecine vétérinaire

- 4.4. Les vaccins thérapeutiques
  - 4.4.1. En médecine humaine
  - 4.4.2. En médecine vétérinaire
- 5. Taux de réponses variables en immunothérapie
- 6. Conclusion
- 7. Bibliographie



# 1. Introduction

L'immuno-oncologie consiste à programmer notre propre système immunitaire afin qu'il combatte les cellules tumorales<sup>1</sup>. Cette méthode ne vise pas directement la tumeur, mais renforce plutôt le système immunitaire du patient pour le rendre apte à combattre la tumeur. Tout a débuté au XIX<sup>ème</sup> siècle lorsque le chirurgien William Coley, découvrit qu'en injectant une bactérie inactivée au niveau du site d'un ostéosarcome, cela permettait de faire disparaître la tumeur<sup>2</sup>. Cependant, ses travaux fortement critiqués par d'autres médecins, ainsi que l'avancée en radiothérapie et chimiothérapie, ont fait que son utilisation disparut peu à peu. Désormais, grâce à l'avancée des technologies, l'immunothérapie est considérée comme un traitement efficace à l'encontre de différents cancers. Ce qui lui vaut le titre de « père de l'immunothérapie »<sup>3</sup>. Le succès des thérapies utilisant des inhibiteurs de points de contrôle, n'ont fait qu'encourager le développement d'autres techniques d'immunothérapie<sup>4</sup>. Actuellement, des milliers d'essais cliniques sont en cours, visant plus d'une centaine de cancers et le nombre de médicaments agréés ne cesse d'augmenter<sup>4-5</sup>.

Selon la fondation Mark Morris, pas moins de 47% des chiens et 32% des chats meurent de cancer (1998). Les traitements majoritairement utilisés en médecine vétérinaire constituent la chirurgie, la chimiothérapie ainsi que la radiothérapie<sup>Teske 38</sup>. Ces avancées en immunothérapie révolutionnant ainsi notre façon de traiter certains types de cancers en médecine humaine a gagné un intérêt grandissant en médecine vétérinaire<sup>6</sup>.

De nombreuses études ont été réalisées *in vitro* et *in vivo* afin d'évaluer le potentiel de ces immunothérapies en médecine vétérinaire. De plus, les animaux servent souvent de modèle pour la médecine humaine. Ces animaux tels que des chiens et chats, présentant de fortes similitudes avec l'homme, développent des tumeurs malignes spontanées avec des étiologies similaires aux cancers humains<sup>53-59</sup>. Ainsi, en contribuant à certaines études cliniques pour la médecine humaine, cela pourrait leur être bénéfique et servir d'application en médecine vétérinaire<sup>59</sup>.

Dans ce travail, nous allons voir comment le système immunitaire se bat contre les cellules tumorales et comment celles-ci arrivent à s'en échapper. Ensuite, nous allons nous concentrer sur les principales techniques d'immunothérapie utilisées en médecine humaine et voir si celles-ci sont applicables en médecine vétérinaire. Et enfin, nous verrons en outre pourquoi tous les patients ne répondent pas de la même façon à cette thérapie.

## 2. Le système immunitaire

### 2.1. Réponse immunitaire face aux cellules tumorales

Afin d'éliminer les cellules tumorales, le système immunitaire doit être capable de distinguer le soi du non soi<sup>9</sup>. Ce phénomène, largement étudié en immunologie, a fait preuve d'une avancée considérable concernant le développement de vaccin pour les cancers<sup>1,9</sup>. La réponse immunitaire résulte d'une collaboration entre le système immunitaire inné et adaptatif. Le premier est activé directement par le pathogène, elle est ainsi rapide mais de courte durée. Alors que la réponse immunitaire adaptative a un temps de latence, est spécifique au pathogène et constitue une mémoire à long terme<sup>8+cours</sup>.

#### 2.1.1. Effecteurs de la réponse immunitaire innée anti-tumorale

Les macrophages, cellules du système immunitaire inné, doivent être différenciées en deux phénotypes ; les macrophages de type 1/2 (M1/M2). Les M1 exercent une activité cytotoxique sur les cellules tumorales en sécrétant de l'oxyde d'azote(NO), facteur de nécrose tumorale (TNF $\alpha$ ), peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) et le ligand Fas (FasL)<sup>9</sup>. Ils agissent soit par contact direct avec la cellule cible soit de manière indirecte par le mécanisme ADCC (Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps) ou encore en recrutant d'autres cellules du système immunitaire<sup>11</sup>. Tandis que les M2 induisent plutôt une réponse pro-tumoral en favorisant une immuno-suppression, l'angiogenèse et l'activation des cellules tumorales<sup>2</sup>. **(Figure 1)**

Les cellules Natural killer (NK) sont des lymphocytes de l'immunité innée contenant des granulations cytotoxiques. Elles ne nécessitent pas de présentation antigénique par le CMH afin d'exprimer leur activité cytotoxique. Elles sont activées soit par contact indirect ; en reconnaissant la fraction Fc de l'anticorps fixé à l'antigène via le récepteur CD16, cela, induit la lyse cellulaire par le mécanisme ADCC. Soit par contact direct entre le ligand et son récepteur (voir **Figure 2**). Ainsi à la surface des cellules Natural Killer, peuvent se trouver des récepteurs activateurs qui induisent la lyse cellulaire, ou encore inhibiteurs qui l'inhibe. Parmi les récepteurs inhibiteurs, on retrouve les killer immunoglobulin-like receptor (KIR) qui reconnaissent les complexes majeurs d'histocompatibilité de type 1(CMH-I). **(Figure 3)**

Elles produisent de la perforine, le granzyme et la granulysine qui vont induire la nécrose/ apoptose de la cellule cible<sup>8+cours</sup>. Ainsi que l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) qui

induit sur les cellules Natural Killer, l'expression du Fas-ligand. Ce récepteur en se liant à son ligand Fas induit l'apoptose de la cellule<sup>cours</sup>.

Les cellules présentatrices d'antigènes (APC) sont nécessaires afin d'activer les lymphocytes T naifs. Parmi les APC, on retrouve les cellules dendritiques, les macrophages ou encore les lymphocytes B<sup>cours</sup>. Elles expriment des antigènes endogènes ou exogènes via CMH-I ou CMH-II respectivement. Seules ces cellules expriment le CMH-II, à l'inverse de CMH-I qui est exprimé par toutes les cellules nucléés<sup>1</sup>. Les antigènes présentés à la surface cellulaire à l'aide du CMH-I, activent les lymphocytes T cytotoxiques (T CD8) alors que ceux présentés via le CMH-II activent les lymphocytes T auxiliaires (T CD4)<sup>9</sup>. Les cellules dendritiques sont capables, grâce à une présentation croisée, de présenter des antigènes exogènes via CMH1, permettant ainsi une réponse de type CD8 anti-tumorale.

#### 2.1.2. Effecteurs de la réponse immunitaire adaptative anti-tumorale

Les lymphocytes T cytotoxiques (T CD8) et T auxiliaires (T CD4) jouent un rôle central dans l'immunité adaptative anti-tumorale. Leur récepteur des cellules T (TCR) est constitué de deux protéines transmembranaires, CD4/CD8 et CD3. Plusieurs signaux sont nécessaires afin d'assurer l'activation du lymphocyte.

Le premier est la liaison entre l'antigène associé aux complexes majeurs d'histocompatibilité de type I/II et leur récepteur des cellules T (TCR) via la reconnaissance de CD8/CD4<sup>8-9</sup>. Le second, un signal co-stimulateur qui est transmis grâce à l'interaction entre CD28, récepteur de co-stimulation présent sur le lymphocyte T, et CD80/CD86 exprimé au niveau de la cellule présentatrice d'antigènes<sup>1</sup>. D'autres signaux tels que ICAM-1, LFA-1 sont aussi impliqués dans la co-stimulation des lymphocytes T<sup>13</sup>. Et enfin, le signal de différenciation qui par la sécrétion de diverses cytokines, va induire la différenciation des lymphocytes T. Une fois activés, la sécrétion de l'interleukine 12 (IL-12) va permettre entre autres l'expression membranaire de CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated-protein 4), un régulateur négatif<sup>1</sup>. Ainsi, à la fin de la réponse T, ce dernier vient remplacer CD28 et se fixe à CD80/CD86. Il s'agit ici d'un des points de contrôle immunitaire<sup>1</sup>. Les lymphocytes T CD8 induisent leur cytotoxicité sur la cellule tumorale en sécrétant des perforines, IFN- $\gamma$ , sérines estérases (granzyme) et TNF- $\alpha$ <sup>9</sup>. Quant aux lymphocytes CD4, cette activation mène à la sécrétion de diverses cytokines recrutant

ainsi d'autres cellules immunitaires<sup>9</sup>. Ces cellules diffèrent en fonction du lymphocyte T auxiliaire obtenu (Th1/Th2/Th17) (voir **Figure 4**).

La réponse anti-tumorale fait appel aux lymphocytes Th1 obtenus grâce aux cytokines IL-12 secrétées par les cellules présentatrices d'antigènes. Cela aura pour conséquence l'activation d'une réponse cytotoxique, favorable à une réponse antitumorale<sup>8</sup>. Elle fait aussi appel aux lymphocytes Th2 permettant ainsi une immunité humorale par les lymphocytes B<sup>teske</sup>.

Les lymphocytes B agissent par différents processus à l'aide d'anticorps. Ces derniers sont constitués de deux régions variables Fab et une région constante Fac. Après s'être lié sur l'antigène grâce aux fragments Fab, ils induisent la réponse anti-tumorale par différents mécanismes<sup>31</sup>. Ils peuvent agir de manière directe en bloquant les récepteurs des facteurs de croissance, en stoppant la prolifération des cellules tumorales ou en induisant leur apoptose.<sup>Teske (38)</sup> Ils peuvent aussi agir de façon indirecte en induisant la lyse cellulaire par le mécanisme ADCC. En effet, en reconnaissant un antigène tumoral par ses fragments Fab et en liant sa fraction Fac sur les macrophages ou encore les Natural killer, cela permet la lyse cellulaire. Un autre mécanisme indirect est l'activation de la cascade du complément, qui s'attaquera à la membrane cellulaire, ce qui mènera à la lyse des cellules tumorales<sup>8-12</sup>.

## 2.2. Théorie d'immuno-édition dans le cancer

Cette théorie définit la relation entre les cellules tumorales et le système immunitaire. En effet, le développement d'une tumeur dépend de la réponse immunitaire face aux cellules tumorales et leurs moyens d'échappement<sup>7</sup>. Il s'agit d'un processus dynamique pouvant être divisé en trois phases<sup>2</sup>.

La phase d'élimination, correspond à la réponse immunitaire innée et spécifique visant à éliminer les cellules tumorales les plus antigéniques<sup>16</sup>.

La phase d'équilibre s'établit lorsqu'il y a un équilibre entre la réponse immunitaire adaptative et la persistance de cellules tumorales. En effet, les cellules tumorales continuent à se diviser et devenir moins immunogéniques, ce qui leur permet d'échapper à l'élimination<sup>15-16</sup>.

Et enfin, la phase d'échappement s'établit lorsque les cellules tumorales arrivent à développer des moyens pour échapper au système immunitaire et ainsi permettre le développement de la tumeur<sup>15</sup>.

## 2.3. Mécanismes d'échappement des cellules tumorales

### 2.3.1. Absence d'activation des lymphocytes T

Un des premiers mécanismes par lequel les cellules tumorales arrivent à échapper à la réponse immunitaire est la diminution d'expression du CMH-I. Ainsi, les cellules échappent à la reconnaissance et destruction par les lymphocytes T CD8<sup>+</sup><sup>18-20</sup>. Ensuite, un autre mécanisme, est la diminution d'expression de signaux co-stimulateurs, indispensables à l'activation des lymphocytes T. Une absence de ce signal va induire soit une tolérance immunitaire soit une apoptose du lymphocyte T<sup>18-20</sup>. Et enfin, les cellules tumorales peuvent échapper à la réponse immunitaire en diminuant l'expression d'antigènes tumoraux<sup>9-20</sup>.

### 2.3.2. Microenvironnement immunosuppresseur

Un autre mécanisme fondamental, fortement utilisé par les cellules tumorales est d'engendrer un microenvironnement immunosuppresseur.

En sécrétant diverses cytokines immunosuppressives, comme l'IL-6, IL-10, TGF- $\beta$  (Transforming growth factor beta), les cellules tumorales induisent une tolérance immunitaire. En effet, cela permet le recrutement de cellules telles que les lymphocytes T régulateurs CD4 CD25 FoxP3 (Treg) ou encore les cellules myéloïdes suppressives (MSDC)<sup>2</sup>. En effet, les lymphocytes T reg possèdent une activité immunosuppressive et sont capables d'empêcher l'action des lymphocytes auxiliaires et cytotoxiques.<sup>22-23</sup> De plus, TGF- $\beta$  produit par les cellules tumorales, sont responsables de la conversion de lymphocytes T CD4 en lymphocytes T régulateurs (Treg) in situ<sup>18</sup>. Il a d'ailleurs été démontré que les Tregs issus des tumeurs sont d'autant plus immuno-suppresseurs<sup>18-19</sup>. Les cellules tumorales peuvent aussi inhiber l'activité des cellules Natural Killer en augmentant les régulateurs inhibiteurs ou en diminuant les activateurs, et ainsi abolir leur réponse anti-tumorale<sup>36</sup>.

### 2.3.3. Apoptose

Les cellules tumorales sont capables d'induire l'apoptose des lymphocytes T

cytotoxiques en exprimant FasL<sup>18-20</sup>. Une autre méthode appliquée par celles-ci, est de perdre l'expression de Fas et ainsi résister à l'apoptose médiée par les cellules effectrices exprimant FasL<sup>20</sup>.

#### 2.3.4. Surexpression des points de contrôle

Les points de contrôle sont des protéines exprimées à la surface des cellules immunitaires qui permettent de réguler négativement l'activation des lymphocytes T ainsi que leur prolifération. Le « programmed cell death 1 » (PD1) est une protéine transmembranaire exprimée la surface des lymphocytes T, B et NK. Il s'agit d'un régulateur négatif qui se lie à « programmed cell death ligand 1/2 » (PD-L1/2). Ainsi, certaines tumeurs échappent à la réponse immunitaire en augmentant l'expression de la protéine PDL-1 à leur surface. Ainsi, en se fixant à PD1, récepteur exprimé à la surface des lymphocytes, cela empêche l'activation des lymphocytes et donc l'apoptose de la cellule tumorale. De plus, cela induit une déplétion lymphocytaire et promeut la conversion de lymphocytes T effecteurs en lymphocytes T régulateurs<sup>2</sup>.

#### 2.3.5. Altération des cellules présentatrices d'antigènes

Les cellules tumorales sont capables de bloquer la maturation des cellules dendritiques, nécessaires à l'activation des lymphocytes T. Elles peuvent aussi empêcher la réponse cytotoxique des macrophages en bloquant la production d'oxyde d'azote<sup>20</sup>.

### 3. Principales techniques d'immunothérapies non spécifiques

Ces techniques stimulent le système immunitaire sans cibler spécifiquement des antigènes tumoraux.

#### 3.1. Action directe des cytokines

##### 3.1.1. En médecine humaine

L'interleukine 2(IL-2) fut la première cytokine à démontrer que le système immunitaire était capable d'éliminer les cellules tumorales<sup>2-50</sup>. Elle est d'ailleurs devenue la première immunothérapie approuvée par la « Food and drug administration » (FDA) pour le traitement de cancers en médecine humaine<sup>50</sup>. A faible dose, l'IL-2 promeut plutôt la

prolifération des T reg, alors qu'à haute dose, elle induit l'expansion des lymphocytes T CD8, Natural Killer et favorise la conversion des lymphocytes T CD4 vers les T auxiliaires 1 et 2<sup>2</sup>. Ainsi des bolus de fortes doses d'IL-2 ont démontrés une régression complète et durable chez certains patients atteints de cancer métastatiques tels que le carcinome rénal ou encore du mélanome<sup>50</sup>. Cependant, de fortes doses induisent de nombreux effets secondaires à cause de leur large spectre d'action<sup>24</sup>. **(figure 5)**

L'interféron  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) induit un effet anti-tumoral en induisant une activité pro-apoptotique et anti-proliférative, en recrutant les cellules immunitaires, et par son effet anti-angiogénique<sup>24</sup>. Cette cytokine a été approuvée par la FDA pour le traitement de tumeurs malignes hématologiques (Lymphome non hodgkinien), des tumeurs solides (Sarcome de Kaposi), ainsi que comme traitement adjuvant pour les mélanomes<sup>24</sup>. En effet, à forte dose l'IFN- $\alpha$  permet d'augmenter le temps de survie sans rechute ainsi que la survie générale chez certains patients atteints de mélanome<sup>51</sup>. Cependant l'IFN- $\alpha$  n'a pas d'impact évident sur la survie générale chez les patients atteints du lymphome non hodgkinien mais par contre augmente la période de survie sans progression de la maladie<sup>52</sup>. Néanmoins, la haute dose nécessaire implique ici aussi une forte toxicité de ce traitement<sup>52</sup>.

Ainsi, leur utilisation a considérablement diminué et ont peu à peu été remplacés par de nouvelles techniques d'immunothérapie plus sûrs<sup>2-24</sup>.

### 3.1.2. En médecine vétérinaire

Bien que certaines cytokines humaines soient efficaces en médecine canines, de plus hautes doses sont nécessaires, et les chiens sont capables de développer des anticorps les neutralisant<sup>59</sup>.

Des études ont été réalisées afin de tester l'interleukine 15 canine recombinant. Cette cytokine a permis d'améliorer in vitro la prolifération des cellules Natural Killer ainsi que leur potentiel anti-tumoral, et l'expansion des lymphocytes après administration par voie intraveineuse chez le chien<sup>53-63</sup>.

## 3.2. Action indirecte des cytokines

### 3.2.1. En médecine humaine

Les tumeurs superficielles de la vessie se traitent initialement par résection endoscopique. Des traitements adjuvants tels que l'instillation d'agents cytotoxiques ou encore immuno-modulateurs sont souvent requis afin de diminuer le risque de récurrences et la progression de la maladie<sup>69</sup>. Le bacille de Calmette-Guérin (BCG), souche atténuée de *Mycobacterium Bovis*, permet d'induire une puissante réponse inflammatoire impliquant des cytokines lorsqu'on l'injecte dans la vessie<sup>2-4</sup>. Contrairement à la chimiothérapie qui s'avère efficace pour diminuer le risque de récurrences, l'utilisation de BCG permet de le diminuer d'avantage et de prévenir le risque de progression<sup>69</sup>.

Le mifamurtide, dérivé synthétique de la paroi cellulaire de *Mycobacterium spp.*, induit une réponse anti-tumorale par l'activation de monocytes et macrophages ainsi que par la sécrétion de diverses cytokines (TNF- $\alpha$ , IL6, IL1 ect.). Le Mepact®, ayant comme principe actif le mifamurtide, est indiqué dans le traitement d'ostéosarcomes non métastatiques de haut grade résecable<sup>41</sup>. Ainsi, en le combinant à l'amputation et la chimiothérapie, la médiane de survie permet d'être améliorée<sup>41-46</sup>.

La crème d'imiquimod 5%, agoniste du récepteur TLR-7/8, est utilisée dans le traitement de la maladie de Bowen (un carcinome épidermoïde multicentrique in situ) et d'autres maladies cutanées chez l'homme. Ce médicament permet une régression tumorale via la sécrétion de l'IFN- $\alpha$  ainsi que diverses cytokines<sup>4</sup>.

### 3.2.2. En médecine vétérinaire

L'injection intra-tumorale de l'Oncept Il-2® a démontré une réelle efficacité pour le traitement du fibrosarcome post injectionnel félin sans métastases. Il s'agit d'un virus canarypox recombinant exprimant l'interleukine 2 féline stimulant l'activité anti-tumorale<sup>39-40</sup>. Ainsi, en s'ajoutant au traitement traditionnel qui est, la chirurgie et la radiothérapie en pré ou post-opératoire, il permet de diminuer les risques de récurrences de 65% et d'augmenter considérablement la période avant une rechute éventuelle (14mois).

Une injection intra-tumorale du bacille de Calmette-Guérin chez les bovins atteints de carcinomes à cellules squameuses au niveau des yeux ou de la vulve permet une régression tumorale<sup>teske</sup>. Il est aussi utilisé afin de traiter certains sarcoïdes chez les équidés. Il s'est en effet avéré efficace pour les sarcoïdes fibroblastiques ainsi que pour



les lésions péri-orbitaires. Cependant, des chocs anaphylactiques ont été décrits<sup>cours</sup>  
tumeurs

Mepact®, ayant comme principe actif le mifamutide, a aussi été investigué en médecine vétérinaire. Celui-ci a démontré une prolongation de la survie sans rechute chez les chiens atteints d'ostéosarcomes et d'hémangiosarcomes<sup>41</sup>.

La crème d'Imiquimod 5% a été testée chez des chats atteints de la maladie de Bowen. Sur 12 chats, cette crème a permis la régression des lésions primaires ainsi que toutes les autres lésions subséquentes chez chacun d'entre eux<sup>4</sup>. Cette crème s'est avérée être bien tolérée par la majorité de ces chats<sup>4-70</sup>. Néanmoins, d'autres études complémentaires sont nécessaires afin d'examiner d'avantage leur utilité dans le traitement de cette maladie en médecine vétérinaire<sup>4-70</sup>.

### 3.3. Virus oncolytiques

Les virus oncolytiques permettent une régression tumorale en induisant une lyse des cellules cancéreuses et en initiant une réponse immunitaire anti-tumorale<sup>2</sup>. Ils peuvent être programmés *in vitro* afin de préférentiellement infecter les cellules tumorales et ainsi conserver les cellules saines.

#### 3.3.1. En médecine humaine

Des essais cliniques testant l'efficacité clinique des virus oncolytiques en médecine humaine sont en cours. Actuellement, deux virus oncolytiques sont autorisés sur le marché<sup>61</sup>. Le premier, H101 est un adenovirus programmé afin de se répliquer uniquement dans les cellules tumorales. Il a été autorisé en 2005 par la Chine pour le traitement de carcinome à cellules squameuses de la tête et du cou<sup>61</sup>.

Le second, le talimogène laherparepvec (T-VEC), est le premier virus oncolytique autorisé par la FDA en 2015 pour le traitement du mélanome<sup>1</sup>. Il s'agit d'un herpes simplex virus de type 1 programmé à se répliquer de façon sélective dans les cellules tumorales et produire le facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF)<sup>60</sup>. Un essai clinique comparant l'injection intra-lésionnelle de T-VEC à l'injection sous-cutanée de GM-CSF démontre la supériorité de T-VEC que ce soit pour le taux de réponse durable (16% vs 2%), de réponse objective (26% vs

6%) ou encore la médiane de survie globale (23,3 vs 18,9mois)<sup>60</sup>. En outre, un moyen d'améliorer l'efficacité de T-VEC est de l'associer avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. En effet, des essais cliniques attestent un meilleur taux de réponse quand on le combine avec Ipilumab (Anticorps anti CTLA-4) plutôt qu'Ipilumab seule ( 39% vs 18%)<sup>2</sup>.

De nombreux virus sont actuellement en cours d'investigations tels que les Reovirus, Adenovirus, le virus de la maladie de Newcastle et bien d'autres<sup>2</sup>. **(Figure 6)**

### 3.3.2. En médecine vétérinaire

De nombreuses études testant l'efficacité thérapeutique des virus oncolytiques pour le traitement de cancers canins et félins ont été réalisées in vitro<sup>53</sup>. Parmi ceux-ci, on retrouve des poxvirus ainsi que le virus de la vaccine qui ont démontré une capacité anti-tumorale à l'encontre des sarcomes des tissus mous ainsi que l'adénocarcinome mammaire canin<sup>53</sup>. L'injection intra-tumorale d'un adénovirus humain de type 5 codant pour CD40L humain a permis la disparition complète de la tumeur chez 5 chiens parmi 19 sans toxicité significative.

Le virus de la maladie de Carré a lui aussi démontré une activité anti-tumorale dans le traitement du lymphome et le sarcome histiocytaire. Ce qui est encourageant car actuellement il n'y a pas de traitement efficace pour ce type de cancer. Cependant, étant donné que de nombreux chiens sont vaccinés à l'encontre de ce virus, la neutralisation du virus par ces anticorps constitue une limite à ce traitement. Le sérotype de type 3 du réovirus a montré un potentiel anti-tumoral prometteur pour le traitement du mastocytome, carcinome mammaire canin, mélanome ainsi que le lymphome. Un variant du virus de la stomatite vésiculaire dans lequel la glycoprotéine G a été substitué pour induire moins de neurotoxicité a été étudié dans différents modèles de mélanomes malins. In vitro, il est capable de lyser les cellules tumorales du mélanome et in vivo il prolonge la durée de vie de souris expérimentales (45 versus 22 mois)<sup>61</sup>. Un variant du virus de la rougeole a démontré une efficacité pour le traitement du cancer du sein sur de modèles de souris sans toxicité significative chez les primates. Ainsi, ce virus a été testé in vitro sur des cellules tumorales canines de la glande mammaire et in vivo sur des modèles de souris. Une lyse des cellules tumorales ainsi qu'une réduction de 50% du volume tumorale a été démontré. Bien que la plupart de ces informations aient été obtenues in vitro, ils se montrent encourageants pour une utilisation future en médecine vétérinaire<sup>53-61</sup>.

## 4. Principales techniques d'immunothérapies spécifiques

### 4.1. Inhibiteurs des points de contrôle immunitaire

Les points de contrôle immunitaire permettent d'éviter toute action délétère sur les tissus sains et ainsi garantir l'intégrité de l'hôte<sup>27</sup>. En levant cette voie, cela renforce la réponse anti-tumorale. Cette méthode constitue d'ailleurs une avancée majeure dans le domaine de l'immunothérapie<sup>26</sup>.

De nombreux points de contrôle existent, mais nous allons ici nous concentrer sur deux d'entre eux qui sont aujourd'hui largement reconnus.

L'antigène 4 associé au lymphocyte T cytotoxique (CTLA-4) est un point de contrôle qui exerce son action lorsqu'il est exprimé à la surface des lymphocytes T. D'abord stocké dans des compartiments intra-cellulaires du lymphocyte au repos, son expression membranaire est dépendante du degré d'activation des TCR et des cytokines telles que IL-12 et IFN- $\gamma$ . Ainsi, ce récepteur une fois exprimé à la surface, présente une affinité supérieure pour le récepteur de co-stimulation, CD80/CD86 présent à la surface des APC. Cela permet alors d'empêcher l'activation des lymphocytes T effecteurs. On comprend alors l'intérêt de développer des anticorps qui ciblent CTLA-4<sup>2</sup>.

Programmed cell death 1 (PD1), est une protéine exprimée à la surface des lymphocytes B, T effecteurs et Natural Killer<sup>2</sup>. Il sera d'abord considéré comme un marqueur d'activation de la cellule immunitaire. Il sera par la suite, un régulateur négatif quand il sera lié à son ligand PD-L1/2<sup>27</sup>. Le ligand PD-L1 se trouve à la surface de nombreux types tissulaires incluant les cellules tumorales ainsi que les cellules hématopoïétiques<sup>2</sup>. Alors que le ligand PD-L2 se trouve sur les cellules hématopoïétiques<sup>2</sup>.

#### 4.1.1. En médecine humaine

Ipilimumab, anticorps anti CTLA-4, fut le premier anticorps inhibiteur de point de contrôle à prouver son efficacité en prolongeant la durée de vie de patients atteints de mélanome métastatique (stade IV). Une augmentation de la médiane de survie de 9 à 11 mois a été relaté dans un essai clinique lorsque l'Ipilimumab est ajouté à la dacarbazine pour le traitement de mélanomes métastatiques. Le taux de survie à 3 ans est lui aussi

amélioré car celui-ci est de 12% lorsque seule la dacarbazine est utilisée et passe à 20% lorsqu'on la combine avec l'Ipilimumab<sup>64-65</sup>. Il a ainsi constitué un progrès révolutionnaire dans le traitement du mélanome.

Une étude clinique réalisée afin de comparer le nivolumab, anticorps anti-PD1, et la dacarbazine a démontré la supériorité de nivolumab pour le traitement de mélanomes métastatiques. Ainsi, une nette amélioration du taux de survivant à 1 an (72% vs 42%), la survie médiane sans progression (5 vs 2 mois) ainsi que le taux de réponse objectives (40% vs 13%) a été démontrée<sup>65-66</sup>. Une association de ces deux anticorps permettent une réelle efficacité clinique pour le traitement de mélanomes métastatiques, cependant des effets indésirables majeurs sont à prendre en considération<sup>65</sup>.

Le Pembrolizumab, anticorps anti-PD1, a été évaluée en comparaison avec la chimiothérapie pour le traitement du cancer urothélial métastatique. Ainsi, le pembrolizumab a démontré de meilleurs résultats en termes de médiane de survie globale (10 vs 7 mois) et réponse objective (21% vs 11%), et cela avec une moindre toxicité<sup>67</sup>.

Une prolongation de la survie des patients ainsi qu'une réponse durable est ainsi rendue possible dans de nombreux cancers grâce aux anticorps ciblant PD1 (Pembrolizumab, Nivolumab) ou encore PD-L1 (Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab)<sup>2-4</sup>.

Cette technique représente une avancée révolutionnaire dans l'immuno-oncologie en médecine humaine. En effet, elle représente une des techniques les plus efficaces en immunothérapie. Cependant, ces thérapies ne sont pas sans limites. Il existe une certaine hétérogénéité de réponse allant d'une non réponse à une réponse complète. Ainsi, le développement de biomarqueurs prédisant l'efficacité du traitement permettrait de sélectionner les patients les plus à même de répondre à cette thérapie<sup>26</sup>. (Figure 8). En outre, des troubles d'origine immunitaire ont été relaté chez certains patients<sup>1-26</sup>. En effet, en réduisant la tolérance immunitaire, des troubles auto-immuns étaient prédictibles<sup>4</sup>.

#### 4.1.2. En médecine vétérinaire

Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire constituent un intérêt grandissant en médecine canine. En effet, plusieurs études ont démontré un haut taux d'expression de PDL-1 dans différentes tumeurs canines<sup>25-53</sup>. Un essai clinique a permis de mettre en évidence le potentiel anti-tumorale des anticorps anti PD-L1 chez les chiens<sup>62</sup>. En effet,

en utilisant des anticorps canins chimériques anti-PDL1, la médiane de survie de chiens atteints mélanome oral malin avec des métastases pulmonaires permet d'être améliorée<sup>62</sup>. (Figure 8)

CTLA-4 a lui aussi été identifié chez le chien. Bien que des anticorps anti CTLA-4 n'aient pas encore été développés, il a été démontré que le mécanisme d'action de ce point de contrôle immunitaire est conservé entre l'homme et le chien. Ce qui suggère une efficacité clinique probable des anticorps anti-CTLA-4 en médecine canine<sup>53</sup>. Le développement d'inhibiteurs des points de contrôle est actuellement en cours par un tas d'entreprises de la santé animale<sup>4</sup>. **(Figure 7)**

#### 4.2. Manipulation des lymphocytes T

Le but de cette thérapie est de potentialiser l'effet anti-tumoral des lymphocytes T, à l'encontre d'antigènes spécifiques, en les manipulant in vitro<sup>2</sup>.

Le récepteur antigénique chimérique (CAR) est une protéine conçue en laboratoire destinée à reconnaître un antigène spécifique de la tumeur. Cette méthode consiste à manipuler génétiquement les lymphocytes T du patient in vitro afin de leur faire exprimer la protéine CAR à leur surface. Ces cellules modifiées ainsi obtenues sont appelées CAR-T. Après les avoir répliquées, les cellules sont ainsi réinjectées au patient. Ainsi, indépendamment du CMH, les lymphocytes T s'activent en reconnaissant l'antigène spécifique de la tumeur<sup>2</sup>. Comme dans toute technique utilisant un seul mécanisme d'action, des moyens d'échappement des cellules tumorales sont mis en places. D'où l'intérêt de la combiner avec d'autres techniques d'immunothérapies. **(figure CAR immunotherapy)**

Transfert de lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs) : les TILs sont des lymphocytes montrant une spécificité pour les cellules tumorales<sup>2</sup>. Cette méthode consiste à collecter les lymphocytes T du patient en réséquant chirurgicalement la tumeur et ensuite les mettre en culture avec l'IL-2, cytokine permettant ainsi la prolifération des lymphocytes T et enfin les réimplanter chez le patient<sup>24</sup>. Parmi les TILs, on retrouve principalement des lymphocytes T CD8<sup>+</sup>.<sup>2</sup> Avant de les réadministrer au patient, ce dernier subit une lymphodéplétion par chimiothérapie ou irradiation totale du corps afin de favoriser l'efficacité des lymphocytes transférés<sup>2</sup>. Ensuite le patient reçoit un bolus en intraveineux d'IL-2, afin de favoriser leur expansion et leur survie<sup>2-30</sup>. Cette

méthode possède d'ailleurs de nombreux avantages ; ce sont des lymphocytes présentant naturellement une immunité à l'encontre des cellules tumorales, ce qui explique leur moindre toxicité. De plus, les lymphocytes sont hétérogènes et présentent des spécificités antigéniques propres, rendant l'échappement tumoral au système immunitaire plus ardu<sup>1</sup>. Cependant, il s'agit d'un processus complexe à mettre en place, qui demande du temps, qui est propre au patient et qui représente un certain coût économique.<sup>2-55</sup>

#### 4.2.1. En médecine humaine

Le transfert de CAR-T s'est révélée être une immunothérapie prometteuse en traitant certaines des leucémies les plus réfractaires. Le tisagenlecleucel a été le premier traitement approuvé sur le marché. Il s'agit de CAR-T programmées à reconnaître CD19, un co-récepteur des récepteurs des lymphocytes B. Ces CAR-T ont permis un taux de réémission de 90% dans des essais cliniques de leucémies aiguës lymphoblastiques à cellules B récidivantes/réfractaires<sup>2-54</sup>. Au delà de ses capacités de réémission, cette thérapie permet un contrôle de la maladie sur le long terme<sup>54</sup>. Bien que cette technique d'immunothérapie se soit révélée efficace pour le traitement de leucémie lymphocytaire chronique, elle donne un plus faible taux de réponse<sup>54</sup>. Malheureusement, cette thérapie présente une certaine neurotoxicité ainsi que des effets secondaires due au relargage important de cytokines, tels que de l'hypotension, fièvre, crises d'épilepsie ou encore des décès<sup>2-4bis</sup>. Des recherches ultérieures assurant une meilleure sécurité permettraient de placer cette technique au centre même de l'immunothérapie<sup>1-54</sup>.

Le transfert de lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs) a démontré une disparition complète de la tumeur pendant plus de 3 ans chez 20% des patients atteints du stade IV du mélanome pendant plus de 3 ans<sup>1</sup>. Malgré ces résultats très prometteurs, cette immunothérapie n'a pas été autorisée par la FDA en raison de la complexité ainsi que le coût économique que représente cette procédure<sup>55</sup>.

#### 4.2.2. En médecine vétérinaire

Le chien a servi de modèle pour la médecine humaine afin de tester l'efficacité des cellules CAR sur les cellules d'ostéosarcomes. Ainsi des cellules CAR canines ont été

développés afin de reconnaître HER-2. In vitro, celles-ci ont démontrés une réponse anti-tumoral à l'encontre des cellules d'ostéosarcome canin<sup>63</sup>.

Les grands animaux peuvent servir de modèles pour tester l'efficacité des CAR-T afin d'assurer le développement clinique futur d'essais cliniques chez les humains<sup>68</sup>. Mais, tenant compte de la difficulté à mettre en œuvre ces immunothérapies ainsi que le coût que cela inclut, cette technique est plus difficile à appliquer en médecine vétérinaire<sup>4</sup>.

#### 4.3. Anticorps ciblant les antigènes tumoraux

Les anticorps monoclonaux anti-tumoral peuvent se lier à des antigènes spécifiques de la tumeur présents en surface cellulaire. Ainsi, ils peuvent combattre la tumeur par différents mécanismes tels que l'induction de l'apoptose, le relargage de cytokines, l'inhibition des récepteurs agonistes et des mécanismes immuno-suppresseurs, la cascade du complément, le recrutement de cellules immunitaires, ou encore en induisant des effets sur la vascularisation et la structure de la tumeur<sup>1-12</sup>. Ils permettent non seulement de recruter les cellules du système immunitaire inné, mais aussi mobiliser l'immunité adaptative. Cela permet ainsi une mémoire immunitaire anti-tumorale<sup>12-35</sup>. En la combinant avec la radiothérapie, chimiothérapie ou encore d'autres immunothérapies, cela assure une réponse anti-tumorale efficace et durable<sup>35</sup>.

Les conjugués d'anticorps-médicaments sont développés afin de produire une cytotoxicité accrue en diminuant ainsi les effets secondaires de la chimiothérapie<sup>57</sup>. Il s'agit d'anticorps monoclonaux conjugués à des toxines délivrant ainsi une réponse cytotoxique sur la cellule tumorale<sup>31</sup>. Ainsi, ils combinent la haute spécificité des anticorps monoclonaux avec la haute activité cytotoxique des toxines<sup>34</sup>. Une fois lié à l'antigène tumorale pour lequel ils sont spécifiques, ces anticorps sont internalisés dans le cytosol grâce à un processus d'endocytose. Ainsi, ils peuvent exercer leur activité cytotoxique, induisant l'apoptose de la cellule<sup>31-34</sup>. Les agents cytotoxiques les plus couramment utilisés sont les inhibiteurs des microtubules ainsi que les agents causant des dommages à l'ADN (acide désoxyribonucléique)<sup>1-34</sup>.

Anticorps « TCR-like » : il s'agit de récepteurs des lymphocytes T solubles et programmés in vitro afin de reconnaître des antigènes spécifiques de la tumeur présentés par CMH-I<sup>1-2</sup>. Ainsi en reconnaissant ce complexe, les anticorps renforcent la réponse anti-tumorale par différents mécanismes tels que, la cascade du complément,

le mécanisme ADCC, via l'apoptose, en activant la phagocytose par les macrophages<sup>31</sup>. La plupart des antigènes spécifiques à la tumeur impliqués dans la prolifération, croissance cellulaire et mort cellulaire sont intracellulaires. Cela démontre l'avantage de cette méthode, car ces anticorps ciblent des antigènes tumoraux intra-cellulaires<sup>2-31</sup>. Cependant, ces anticorps sont programmés en utilisant un allèle spécifique du CMH-I retrouvé en grande majorité dans la population<sup>2</sup>. De ce fait, ils ne sont efficaces que pour une partie des patients exprimant tel allèle du CMH-I. De plus, certaines tumeurs échappent à la réponse anti-tumorale, en inhibant l'expression du CMH-I, ou encore en induisant une immunosuppression dans l'environnement tumoral. Ainsi, en les combinant avec d'autres immunothérapies, cela augmente son efficacité<sup>31</sup>.

Outre leur capacité de traiter les cancers, ils servent aussi d'outil de diagnostic en étudiant le niveau d'expression des complexes CMH/peptide à la surface des cellules tumorales<sup>31</sup>.

Anticorps bispécifiques ciblant les lymphocytes T ; ces anticorps ont la particularité de se lier à la fois aux antigènes spécifiques de la tumeur ainsi qu'à CD3, molécule exprimée sur les lymphocytes T, médiant ainsi une réponse anti-tumorale.<sup>1</sup> Cette interaction est indépendante du CMH, ce qui leur permet d'être utilisés chez tous les patients quel que soit l'allèle de leur CMH. Cependant, cela induit un manque de spécificité dans le recrutement cellulaire car un grand nombre de sous-types cellulaires expriment la molécule CD3 (Lymphocytes T CD8, Th1/2 CD4 et T régulateurs)<sup>2</sup>.

#### 4.3.1. En médecine humaine

Le Rituximab fut le premier anticorps monoclonal approuvé par la FDA en 1997. Il agit ciblant la molécule CD20, exprimée sur la plupart des lymphocytes B. Depuis lors, de nombreux autres anticorps ont été autorisés sur le marché<sup>35</sup> (figure avec photos+ 56). Grâce au Rituximab, le pronostic du lymphome folliculaire a été amélioré. En effet, en le combinant avec la chimiothérapie, cela permet de considérablement prolonger la durée de vie ainsi que la période de rémission des patients atteints<sup>4</sup>. Cependant, ce cancer à un stade avancé est marqué par des rechutes inévitables chez la plupart des patients. Ainsi, des essais cliniques ont démontrés qu'en maintenant le Rituximab 2 ans après induction de l'immuno-chimiothérapie, cela permettait d'avoir une période de survie sans rechute de 10 ans contrairement à 4 ans chez un patient ne recevant que l'induction<sup>58</sup>.



Auparavant, une surexpression de HER-2 dans les cancers du sein métastatiques étaient associés à de très mauvais résultats. Aujourd'hui, grâce à l'immunothérapie, les résultats sont plus encourageants. En effet, en combinant la chimiothérapie et deux anticorps monoclonaux ciblant des parties différentes de HER-2 (trastuzumab, pertuzumab), il a été démontré que ces deux anticorps permettent de prolonger la survie médiane générale de 57 mois. Une autre méthode consiste à utiliser le trastuzumab emtansine (T-DM1) qui est un anticorps monoclonal lié à un inhibiteur de microtubules, ciblant lui aussi HER-2. Des essais cliniques réalisés ont démontré que la survie générale médiane est supérieure lorsque les patients sont traités avec T-DM1 (23 mois) par rapport à ceux traités avec la chimiothérapie (16 mois)<sup>57</sup>. Et cela avec une faible toxicité et bonne tolérabilité<sup>57</sup>. Avec déjà neuf médicaments approuvés par la FDA, les ADCs ont un avenir très prometteur dans le domaine de l'immunothérapie en médecine humaine<sup>34</sup>.

La technique d'immunothérapie utilisant des anticorps bispécifiques a montré des résultats impressionnants en ce qui concerne le traitement du lymphome non Hodgkinien, leucémie lymphocytaire chronique et leucémie lymphoblastique aigüe<sup>1</sup>. On peut citer entre autres, le Blinatumomab®, qui est un médicament autorisé par la FDA pour traiter la leucémie lymphoblastique aigüe à cellule B. Celui-ci agit en reconnaissant CD3 et CD19 exprimés sur les cellules B<sup>2</sup>. Lors d'essais cliniques, il a démontré un taux de rémission de 19% chez des patients atteints de lymphomes diffus à grandes cellules B récidivants/ réfractaires ainsi qu'un temps de survie sans progression de la maladie de plus de 20 mois<sup>1</sup>.

#### 4.3.2. En médecine vétérinaire

Basé sur les résultats très concluant du Rituximab en médecine humaine, des anticorps canins anti CD-20(lymphocytes B) et CD-52(lymphocytes T) ont été développés<sup>4</sup>. Bien qu'approuvés par le centre de biologie vétérinaire (CVB) du département de l'agriculture des Etats-Unis (USDA), des études ont révélés une efficacité moindre par rapport à ce qui est rencontré en médecine humaine<sup>59</sup>. En effet, la combinaison de la chimiothérapie avec les anticorps ciblant CD52 n'ont pas démontré de prolongation de la période sans rémission<sup>59</sup>.

Les chiens présentant de fortes similitudes anatomiques et physiologiques à l'homme ainsi que le nombre important de chiens présentant des cancers, font d'eux d'excellents

modèles pour des études. Ainsi, en contribuant à certaines études cliniques pour la médecine humaine, cela pourrait leur être bénéfique et servir d'application en médecine vétérinaire<sup>59</sup>.

Malgré l'efficacité potentielle des anticorps monoclonaux, peu ont été développés ou encore testés dans des essais cliniques vétérinaires<sup>53</sup>. Cependant, cette immunothérapie représentant un faible coût économique constitue un avenir très prometteur en médecine vétérinaire<sup>53</sup>.

#### 4.4. Les vaccins thérapeutiques

Les vaccins constituent une autre technique d'immunothérapie visant à induire une réponse immunitaire spécifique à certains antigènes tumoraux<sup>1</sup>. Il s'agit bien ici de vaccins ayant un rôle thérapeutique et non curatif. Ils peuvent être divisés en quatre catégories ; les vaccins utilisant des cellules tumorales/dendritiques/protéines-peptides ou encore les vaccins génétiques. Ceux utilisant des cellules tumorales ont l'avantage de présenter un large spectre d'antigènes mais ils sont plus coûteux et demandent un certain temps de préparation<sup>2-25</sup>. Alors que les vaccins utilisant des protéines/peptides vont être dès lors facile à administrer mais impliquent un spectre étroit d'antigènes et la présentation dépend du CMH-I<sup>2</sup>. Les résultats concernant la prolongation de durée de vie ainsi que les récurrences sont d'ailleurs assez décevants avec ce type de vaccin<sup>2</sup>. Les vaccins génétiques utilisent des plasmides d'ADN ou d'acide ribonucléique (ARN), des virus ou encore bactéries pour ainsi traduire des antigènes et les présenter aux cellules immunitaires<sup>1</sup>. (Figure 10)

##### 4.4.1. En médecine humaine

Un vaccin actuellement sur le marché est le Sipuleucel-T(Provenge®) pour le traitement du cancer de la prostate réfractaire à la castration. En effet, il permet d'allonger la durée de vie de ces patients<sup>2</sup>. Son principe repose sur le prélèvement de cellules dendritiques du patient, leur exposition au GM-CSF ainsi que la phosphatase acide prostatique (PAP) afin d'assurer leur prolifération et d'induire une réponse immunitaire via les lymphocytes T à l'encontre de PAP<sup>2</sup>. Cependant, de manière générale, ces vaccins sont plus efficaces lors de stades précoces de la tumeur. A un stade plus avancé, des combinaisons avec d'autres immunothérapies sont nécessaires afin d'assurer leur

efficacité<sup>1</sup>. Bien que la plupart des vaccins se trouvent en phase clinique de développement, ces derniers ont un avenir prometteur.

#### 4.4.2. En médecine vétérinaire

Un vaccin thérapeutique autologue APAVAC® est commercialisé en médecine vétérinaire pour le traitement du lymphome à cellules B<sup>45</sup>. Celui-ci est composé de lymphocytes tumoraux ainsi que l'hydroxyapatite favorisant la capture et la présentation des antigènes tumoraux, il agit ainsi comme vecteur de la stimulation immunitaire<sup>25-45</sup>. La combinaison de la chimio-immunothérapie permet d'augmenter considérablement la période de rémission ainsi que le temps de survie des chiens atteints de lymphome à cellules B, par rapport à ceux traités uniquement avec la chimiothérapie<sup>25-45</sup>.

Des études ont démontré l'intérêt de combiner un vaccin avec l'amputation et la chimiothérapie pour le traitement d'ostéosarcomes canins. Cela permet de diminuer ainsi le risque de métastases et de prolonger la durée de vie<sup>4-44</sup>. Il s'agit d'un vaccin génétique ciblant HER-2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor). Ce dernier, est un récepteur tyrosine kinase, exprimé dans environ 40% des ostéosarcomes canins et impliqué dans le haut taux de métastases et la faible durée de vie des patients atteints<sup>44</sup>. Le vaccin, constitué de *Listeria Monocytogenes* recombinée exprimant la protéine humaine HER-2 vise à induire une réponse immunitaire contre les cellules tumorales présentant cette protéine.

Un vaccin à ADN codant pour la tyrosinase humaine, enzyme jouant un rôle clé dans la synthèse de mélanine, a été approuvé par l'USDA pour traiter les chiens atteints d'un stade II et III du mélanome<sup>25</sup>. Il s'agit d'un plasmide d'ADN qui code pour la tyrosinase humaine, induisant une réponse cellulaire et humorale croisée ciblant ainsi les tyrosinases canines<sup>4</sup>. Ce vaccin est très bien toléré par les chiens et n'induit aucune toxicité<sup>4-43</sup>. Bien que certaines études réalisées sur un échantillon restreint ne démontrent pas d'efficacité en termes de prolongation de la survie, de survie sans progression de la maladie ou encore durée de rémission<sup>4-43</sup>. Les résultats des essais cliniques et d'études réalisées à large échelle ont démontré une prolongation de la durée de vie des patients traités avec ce vaccin<sup>4-25</sup>.

## 5. Taux de réponses variables en immunothérapie

Comme nous l'avons vu ci-dessus, de nombreuses techniques d'immunothérapies sont disponibles à ce jour, cependant le taux de réponse est assez variable. Bien que cela ne soit pas encore complètement élucidé, il semblerait que le développement de résistance, la diversité/capacité des systèmes immunitaires, le microbiome intestinal et le microenvironnement tumoral impacterait l'efficacité de l'immunothérapie chez certains patients. Nous allons ici voir différentes thérapies ciblant le microenvironnement immunosuppresseur<sup>73</sup>.

Les monocytes sanguins recrutés sur le site tumoral deviennent des macrophages associés à la tumeur (TAMs). Ceux-ci favorisent la progression tumorale par différents moyens, notamment en induisant une immunosuppression. Ceux-ci sont recrutés sur le site de la tumeur via l'expression de cytokines telles que CSF-1 (colony stimulating factor 1) et CCL-2 (chemokine ligand 2). Des techniques ont été développées afin de bloquer ces cytokines, tels que les inhibiteurs des récepteurs de CSF-1 (L'Emactuzumab®, Pexidartinib®)<sup>2</sup>. Les résultats sont encourageants quand on les combine avec d'autres thérapies dans le traitement d'adénocarcinome du conduit pancréatique<sup>2</sup>.

Les cellules tumorales peuvent diminuer l'activité des cellules « Natural killer » en modulant l'expression de régulateurs exprimés à leur surface et ainsi favoriser le développement tumoral. Elles expriment à leur surface des régulateurs positifs et négatifs médiant ainsi leur activité. Par exemple régulateur négatif KIR, inhibe la lyse cellulaire en se fixant sur CMH-1, exprimé par les cellules tumorales. Un tas d'autres régulateurs inhibiteurs (LAG-3, TIM-3, CD96..) ou encore activateurs (NKG2D, CD226) peuvent jouer un rôle mais des recherches sont nécessaires afin de mieux comprendre leurs mécanismes. En tout cas, il a été démontré que bloquer ces récepteurs inhibiteurs ainsi que rétablir l'activité des récepteurs activateurs rétablissent l'activité anti-tumorale des cellules NK<sup>36</sup>. Des anticorps anti-Kir ont été développés afin de bloquer l'interaction entre ce régulateur négatif et CMH-I, et ont démontré une efficacité préclinique dans le lymphome, de multiples myélomes ainsi que la leucémie myéloïde aigue<sup>2</sup>. Lirilumab®, anticorps anti-Kir, est actuellement en cours d'essais cliniques pour le traitement de tumeurs solides et tumeurs malignes hématologiques<sup>2</sup>.

L'indoléamine 2,3 dioxygénase (IDO) est une enzyme exprimée par certaines tumeurs qui supprime la fonction des lymphocytes T. En ciblant cette enzyme, cela permettrait de

restaurer la réponse anti-tumorale<sup>2</sup>. Bien que les résultats étaient prometteurs en début d'essais cliniques, l'intérêt du développement clinique de ces inhibiteurs a considérablement diminué. En effet, lors de stades avancés d'essai clinique, ces inhibiteurs n'ont pas montré de réel avantage lors de leur association avec des anticorps anti-PD1<sup>2</sup>.

Bien que le blocage de certaines de ces voies permet de renforcer l'efficacité d'autres techniques d'immunothérapies, d'autres facteurs contribuent à diminuer l'efficacité de l'immunothérapie. Ainsi, des recherches supplémentaires sont actuellement menées et permettraient de considérablement augmenter le taux de réponse des patients atteints d'un cancer<sup>2-73</sup>. **(Figure 9)**

## 6. Conclusion

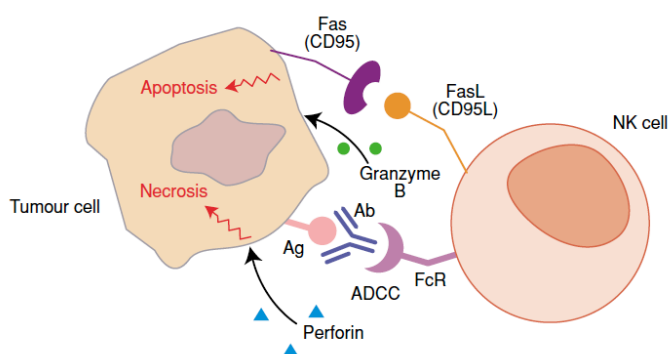
Une meilleure compréhension du système immunitaire en médecine humaine a permis de développer une multitude de techniques qui permettent de renforcer la réponse anti-tumorale. Les résultats se montrent d'ailleurs très convaincants chez l'homme. En effet, ceux-ci ont démontré leur efficacité clinique tant en termes de survie globale, survie sans progression ou encore au niveau du taux de réponse objectives pour de nombreux cancers. Ainsi, cela nous a permis de révolutionner notre façon de traiter certains cancers.

Les essais cliniques testant l'efficacité clinique de certains médicaments ne cessent d'augmenter de façon exponentielle au cours de ces dernières années. Il en va de même pour les médicaments agréés qui ne finissent pas d'accroître sur le marché. Bien que pour l'instant, cela n'est efficace que pour certains cancers et patients, et que certaines d'entre elles présentent une certaine toxicité, les recherches en cours nous promettent un grand avenir.

En suivant le succès de cette thérapie en médecine humaine, cela ne devrait tarder de connaître son ère en médecine vétérinaire. Différentes études réalisées in vitro ou encore in vivo sur des échantillons réduits, ont permis de prouver l'efficacité des techniques d'immunothérapies utilisées en médecine humaine chez les animaux. Celles-ci ont permis de démontrer leur potentiel anti-tumoral, d'allonger la période de rémission, le temps de survie et la survie sans progression dans de nombreux cancers. Malgré ces résultats très prometteurs, des essais cliniques randomisés sont nécessaire afin de prouver leur efficacité

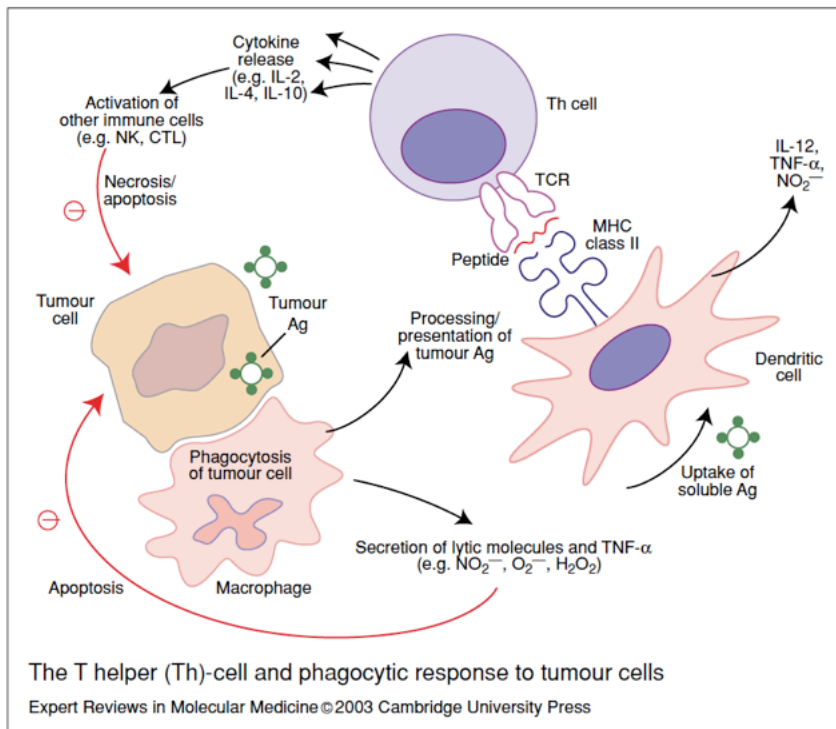
clinique ainsi que leur nécessité sur le marché. Cependant leur coût afin de mettre en place de telles thérapies est aussi à prendre en considération. Ainsi le développement d'anticorps ou encore des vaccins permettant une utilisation à grande échelle sera plus facile à mettre en place par rapport à des thérapies individualisées (TILs, CAR-T). Même si des médicaments ont déjà fait leurs prouesses sur le marché, une meilleure caractérisation du système immunitaire chez les animaux permettrait de placer l'immunothérapie aux cotés des trois piliers en termes de traitements du cancer tels que la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

## 7. Figures

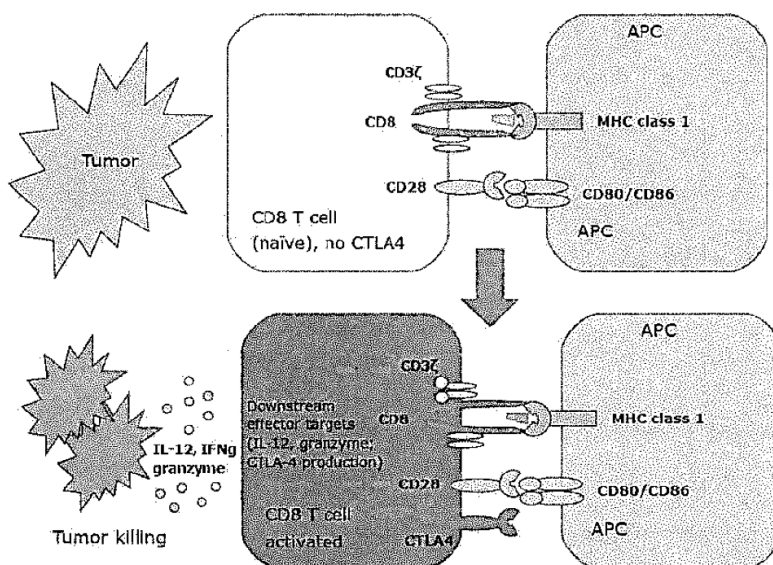


The natural killer (NK)-cell response to tumour cells  
Expert Reviews in Molecular Medicine ©2003 Cambridge University Press

**Figure 2 ; Différents mécanismes d'action des cellules Natural Killers<sup>9</sup>.** Elles peuvent tuer la cellule tumorale par différents moyens ; le mécanisme « antibody (Ab)-dependent cellular cytotoxicity » (APCC) en reconnaissant le fragment Fc de l'anticorps lié à l'antigène, via l'interaction Fas-FasL, via le relargage de perforines ainsi que de granzymes B permettant la nécrose ou apoptose de la cellule tumorale.

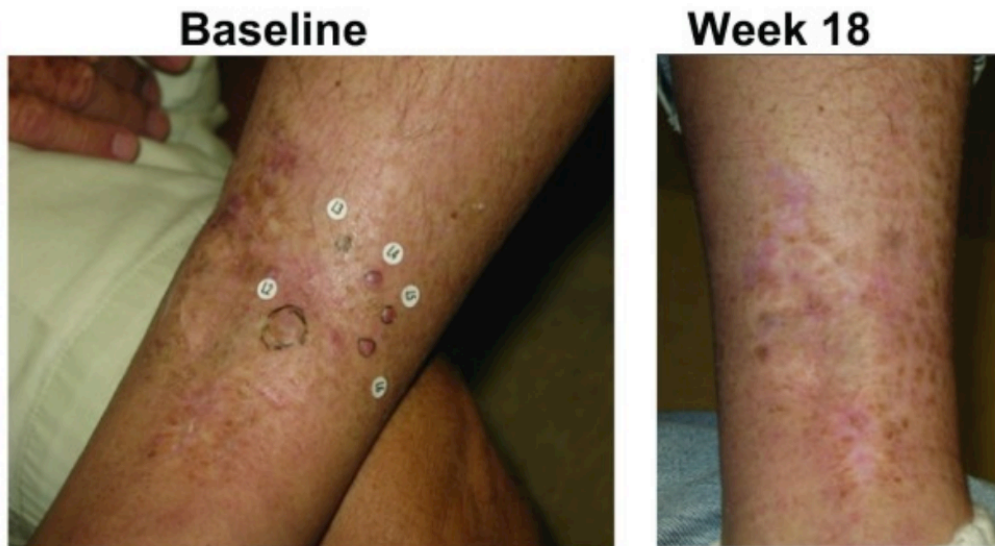


**Figure 4 ; Activation des lymphocytes T helper<sup>9</sup>.** Les lymphocytes T helper (th) sont activés grâce aux cellules présentatrices d'antigènes telles que les macrophages ou encore les cellules dendritiques. Ces dernières présentent les antigènes à leur surface à l'aide des complexes majeurs d'histocompatibilité de type II (CMH-II) et reconnaissent le récepteur des cellules T (TCR). Les lymphocytes T helper vont ainsi sécréter diverses cytokines recrutant et activant différentes cellules du système immunitaire permettant ainsi la nécrose/apoptose de la cellule tumorale. En outre les cellules dendritiques et les macrophages agissent en sécrétant diverses molécules (NO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, IL-12, TNF-α).

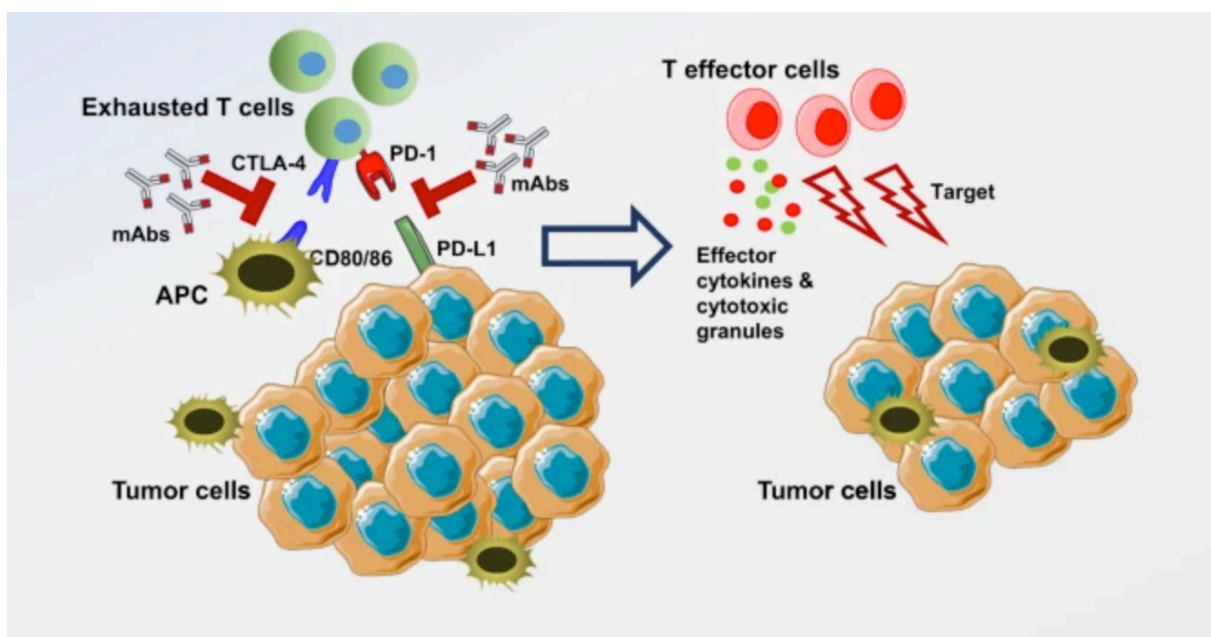


**Figure 5 : Activation des lymphocytes T CD8<sup>2</sup>.** Afin d'activer la cellule, plusieurs signaux sont nécessaires. Le premier est transmis grâce à la cellule présentatrice d'antigène (APC) qui présente à sa surface des antigènes à l'aide du complexe majeur d'histocompatibilité de type I (CMH-I). Ce dernier, va se lier au récepteur du lymphocyte T (TCR) en reconnaissant CD8. Le

signal de co-stimulation est transmis grâce à l'interaction entre le récepteur CD28 présent sur les lymphocytes T et CD80/86 exprimé au niveau des APC. Une fois les lymphocytes T CD8 activés, ils vont secréter l'IL12, IFN- $\gamma$ , des granzymes et exprimer à leur surface CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated-protein 4), un régulateur négatif permettant ainsi de limiter l'activation lymphocytaire.



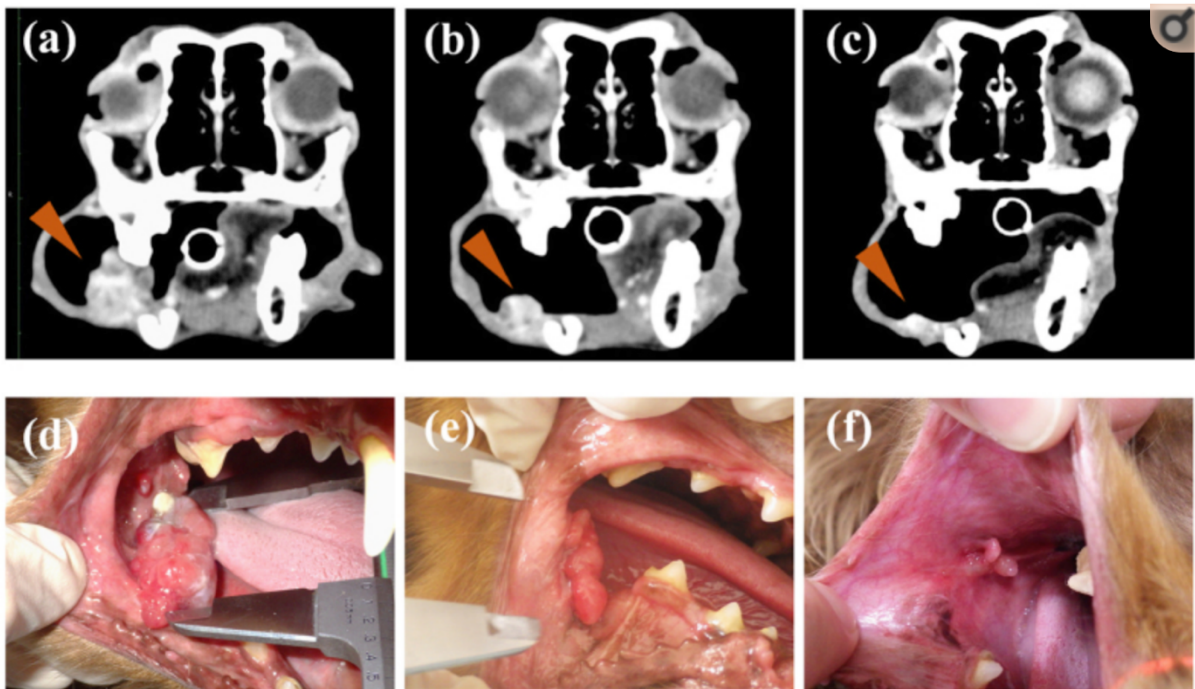
**Figure 6 : Evolution des lésions traitées avec T-VEC<sup>60</sup>.** Le patient avait un mélanome de stade IIIc récurrent avec de multiples lésions tumorales sur sa jambe. Chacune des lésions a reçu une injection de T-VEC. Toutes les lésions ont disparu 37 semaines après le début du traitement. Le patient a présenté une réponse complète jusqu'à la fin de l'étude avec une réponse durable de 60 semaines.



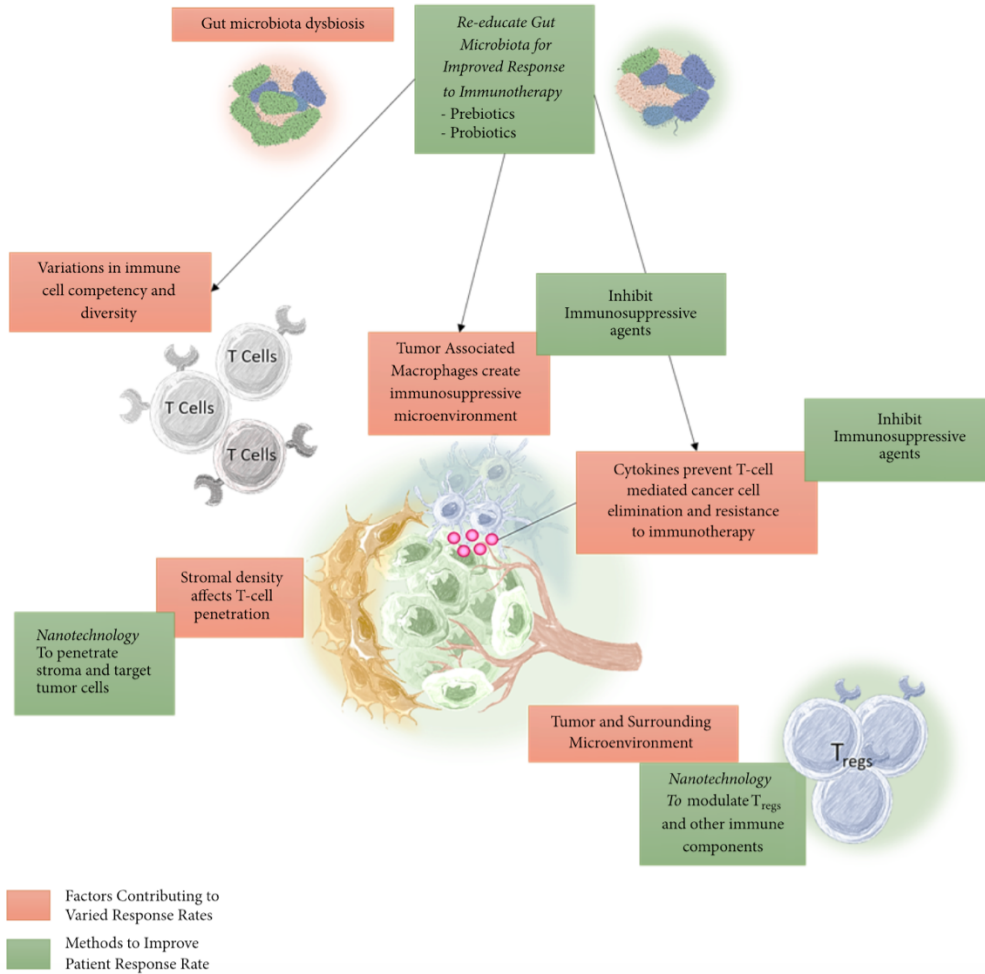
**Figure 7 : blocage des points de contrôle immunitaire<sup>26</sup>.** Les points de contrôle immunitaire tels que CTLA-4 et PD-1, exprimés sur les lymphocytes T activés, inhibent l'activation de ces cellules quand ils se lient à leur ligand exprimé sur les cellules présentatrices



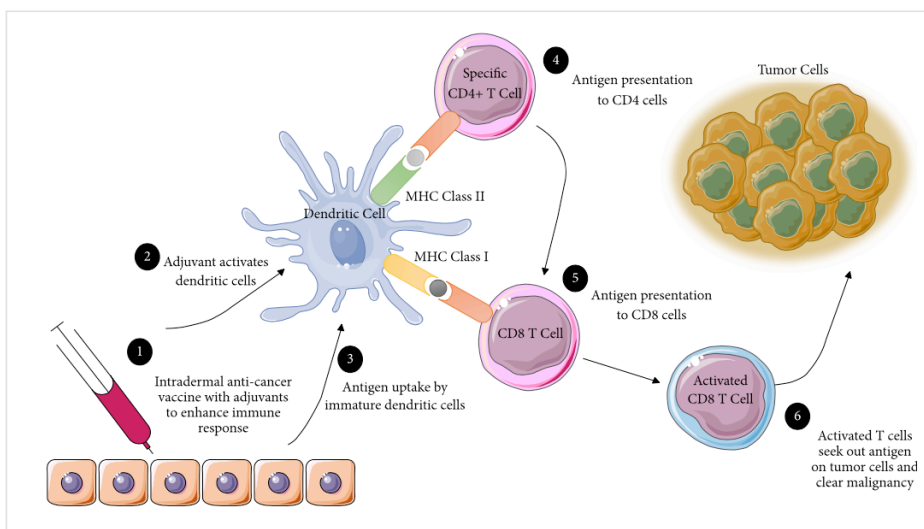
d'antigènes/tumorales. Ainsi en bloquant cette interaction, cela permet l'activation des lymphocytes T et de renforcer la réponse anti-tumorale via la sécrétion de cytokines ou des granulations cytotoxiques.



**Figure 8 : Effet anti tumoral des anticorps anti PD-L1 chez un chien atteint d'un mélanome oral malin.** La régression tumorale a été observée cliniquement et par tomodensitométrie. la pointe de la flèche indique la lésion tumorale. (a,d) Tumeur initiale (semaine 0). (b,e) Tumeur après 10 semaines de traitement. (c,f) Tumeur après 34 semaines de traitement.



**Figure 9 : Différents facteurs contribuant au taux variable de réponse à l’immunothérapie et comment les contre-carrer<sup>73</sup>.** Le taux de réponse variable des patients à l’immunothérapie a plusieurs origines, comme on peut les voir dans les encadrés rouges. Dans les encadrés verts se trouvent les façons de les contre-carrer.



**Figure 10 : Mécanisme d’action des vaccins contre le cancer<sup>73</sup>.** (1) Injection intra-dermique du vaccin avec des adjuvants (2) afin d’activer les cellules dendritiques. (3) Les cellules dendritiques immatures capturent l’antigène et l’expriment à sa surface à l’aide de CMH-1 et

CMH-2. (4-5) Cela permet l'activation des lymphocytes T CD8 et CD4 respectivement. (6) Les cellules T CD8 une fois activées peuvent exercer leur réponse cytotoxique à l'encontre des cellules tumorales exprimant cet antigène.

## 8. Bibliographie

1 Marin-Acevedo, J. A., Soyano, A. E., Dholaria, B., Knutson, K. L., et Lou, Y., 2018. Cancer immunotherapy beyond immune checkpoint inhibitors. *Journal of Hematology & Oncology*, 11(1), doi : 10.1186/s13045-017-0552-6.

2: Shoushtari, A. et Hellmann, M., 2020 *Principles of cancer immunotherapy*, 2020. <https://www.uptodate.com/contents/principles-of-cancer-immunotherapy>

3 : McCarthy, E. F., 2006. The Toxins of William B. Coley and the Treatment of Bone and Soft-Tissue Sarcomas. *Iowa orthop J.*, 154-158.

4 Bergman, P. J., 2019. Cancer Immunotherapies. *Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice*, 49(5), 881-902.

5 : Riley, R. S., June, C. H., Langer, R., et Mitchell, M. J., 2019. Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 18(3), 175-196.

6 : Tang, J., Shalabi, A., et Hubbard-Lucey, V. M., 2018. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. *Annals of Oncology*, 29(1), 84-91. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx755>

7 : Pavlovic, M., 2018. *Perspectives d'utilisation des lymphocytes mait en immunothérapie anti-infectieuse*. (Thèse de doctorat) Université Paul Sabatier : Toulouse, 120pp.

8 : Bouet, F., Catros, V., 2004. Réponse immunitaire antitumorale : nouvelles perspectives dans le traitement du carcinome à cellules rénales. *Ann Biol Clin*, 257-268.

9 : Mitra, R., Singh, S., et Khar, A., 2003. Antitumour immune responses. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 5(3), 1-22.

11 : Westburg, 2021. Macrophage-Mediated Cell Killing. <https://www.westburg.eu/immunotherapy-for-cancer/active-immunotherapy/macrophage-mediated-cell-killing> Consulté le 13 janvier 2021

12 : Deligne, C., et Teillaud, J.-L., 2013. Le double visage des anticorps monoclonaux en oncologie. *Médecine/sciences*, 29(1), 57-63. <https://doi.org/10.1051/medsci/2013291014>

13 : Calmels, B., 2004. Immunologie et cancer. 1re partie : réponse immunitaire antitumorale. *ONCOLOGIE*, 6(7), 467-478. <https://doi.org/10.1007/s10269-004-0118-4>

15 : David Fumet, J., et Ghiringhelli, F., 2019. L'immunoediting enfin prouvé chez l'homme. *Médecine/sciences*, 35(8-9), 629-631. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019125>

16 : Mittal, D., Gubin, M. M., Schreiber, R. D., et Smyth, M. J., 2014. New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Current Opinion in Immunology*, 27, 16-25.

18 : Vinay, D. S., Ryan, E. P., Pawelec, G., Talib, W. H., Stagg, J., Elkord, E., Lichter, T., Decker, W. K., Whelan, R. L., Kumara, H. M. C. S., Signori, E., Honoki, K., Georgakilas, A. G., Amin, A., Helferich, W. G., Boosani, C. S., Guha, G., Ciriolo, M. R., Chen, S.,... Kwon, B. S., 2015. Immune evasion in cancer : Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Seminars in Cancer Biology*, 35, S185-S198. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.03.004>

19 : Gasparoto, T. H., de Souza Malaspina, T. S., Benevides, L., de Melo, E. J. F., Costa, M. R. S. N., Damante, J. H., Ikoma, M. R. V., Garlet, G. P., Cavassani, K. A., da Silva, J. S., et Campanelli, A. P., 2009. Patients with oral squamous cell carcinoma are characterized by increased frequency of suppressive regulatory T cells in the blood and tumor microenvironment. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 59(6), 819-828. <https://doi.org/10.1007/s00262-009-0803-7>

20 : Rodríguez, P. C., Zea, A. H., et Ochoa, A. C., 2003. Mechanisms of tumor evasion from the immune response. *Cancer Chemotherapy and Biological Response Modifiers Annual*, 351-364. [https://doi.org/10.1016/s0921-4410\(03\)21018-8](https://doi.org/10.1016/s0921-4410(03)21018-8)

22 : Ghazal, K., 2015. *Le rôle des cellules T régulatrices en transplantation hépatique*. (Thèse de doctorat) Université Pierre et Marie Curie : Paris, 174 pp. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01127077/document>

23 : Siri, A., de Boysson, H., et Boursier, G., 2012. Actualité sur les lymphocytes T régulateurs CD4+. *Médecine/sciences*, 28(6-7), 646-651. <https://doi.org/10.1051/medsci/2012286019>

24 : Berraondo, P., Sanmamed, M. F., Ochoa, M. C., Etxeberria, I., Aznar, M. A., Pérez-Gracia, J. L., Rodríguez-Ruiz, M. E., Ponz-Sarvisé, M., Castañón, E., et Melero, I., 2018. Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *British Journal of Cancer*, 120(1), 6-15. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0328-y>

25 : Regan, D., Guth, A., Coy, J., et Dow, S., 2016. Cancer immunotherapy in veterinary medicine : Current options and new developments. *The Veterinary Journal*, 207, 20-28. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.10.008>

26 : Darvin, P., Toor, S. M., Sasidharan Nair, V., et Elkord, E., 2018. Immune checkpoint inhibitors : recent progress and potential biomarkers. *Experimental & Molecular Medicine*, 50(12), 1-11. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0191-1>

27 : Dieu-Nosjean, M.-C., et Caux, C., 2019. La biologie des cibles PD-1 et CTLA-4 et la question des biomarqueurs. *Médecine/sciences*, 35(12), 957-965. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019192>

29 : Institut National Du Cancer, 2017. *Immunothérapie : mode d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique*. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action> Consulté le 22 décembre 2020

30 : Van den Berg, J. H., Heemskerk, B., van Rooij, N., Gomez-Eerland, R., Michels, S., van Zon, M., de Boer, R., Bakker, N. A. M., Jorritsma-Smit, A., van Buuren, M. M., Kvistborg, P., Spits, H., Schotte, R., Mallo, H., Karger, M., van der Hage, J. A., Wouters, M. W. J. M., Pronk, L. M., Geukes Foppen, M. H.,... Haanen, J. B. A. G., 2020. Tumor infiltrating lymphocytes (TIL) therapy in metastatic melanoma : boosting of neoantigen-specific T cell reactivity and long-term follow-up. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 8(2), e000848.

31 : He, Q., Liu, Z., Liu, Z., Lai, Y., Zhou, X., et Weng, J., 2019. TCR-like antibodies in cancer immunotherapy. *Journal of Hematology & Oncology*, 12(1), [doi:10.1186/s13045-019-0788-4](https://doi.org/10.1186/s13045-019-0788-4)

34 : ADC Review, Editorial Team, 2020. *What are Antibody-drug Conjugates?* <https://www.adcreview.com/the-review/antibody-drug-conjugates/what-are-antibody-drug-conjugates/> Consulté le 15 janvier 2021

35 : Deligne, C., et Gros, L., 2019. Les anticorps monoclonaux anti-tumoraux. *Médecine/sciences*, 35(12), 982-989. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019194>

36 : Cao, Y., Wang, X., Jin, T., Tian, Y., Dai, C., Widarma, C., Song, R., et Xu, F., 2020. Immune checkpoint molecules in natural killer cells as potential targets for cancer immunotherapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), [doi:10.1038/s41392-020-00348-8](https://doi.org/10.1038/s41392-020-00348-8)

38 : Teske, E., 2020. Other treatment modalities in veterinary oncology. (Diapositives de cours) Université de Liège : Liège

39 : Zabielska-Koczywās, K., Wojtalewicz, A., et Lechowski, R., 2017. Current knowledge on feline injection-site sarcoma treatment. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 59(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s13028-017-0315-y>

40 Med’Vet, 2020. Médicament ONCEPT® IL-2 Lyophilisat et solvant pour suspension injectable pour chats. <http://www.med-vet.fr/medicament-oncept-2-lyophilisat-solvant-p2586> Consulté le 28 décembre 2020.

41 : Commission européenne, 2013. Mepact, INN-mifamurtide. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130905126717/anx\\_126717\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130905126717/anx_126717_fr.pdf) Consulté le 13 janvier 2021

43 : Kurupati, R. K., Zhou, X., Xiang, Z., Keller, L. H., et Ertl, H. C. J., 2018. Safety and immunogenicity of a potential checkpoint blockade vaccine for canine melanoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 67(10), 1533-1544. <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2201-5>

44 : Mason, N. J., Gnanandarajah, J. S., Engiles, J. B., Gray, F., Laughlin, D., Gaurnier-Hausser, A., Wallecha, A., Huebner, M., et Paterson, Y., 2016. Immunotherapy with a HER2-Targeting Listeria Induces HER2-Specific Immunity and Demonstrates Potential Therapeutic Effects in a Phase I Trial in Canine Osteosarcoma. *Clinical Cancer Research*, 22(17), 4380-4390. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-0088>

45 : Rossi, J.-F., Céballos, P., et Lu, Z.-Y., 2019. Immune precision medicine for cancer : a novel insight based on the efficiency of immune effector cells. *Cancer Communications*, 39(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0379-3>

46 : Meyers, P. I., Schwartz, C.L., Krailo, M. D., Healey, J. H., Bernstein, M. L., Betcher, D., Ferguson, W. S., Gebhardt, M. C., Goorin, A. M., Harris, M., Kleinerman, E., Link, M. P., Nadel, H., Nieder, M., Siegal, G. P., Weiner, M. A., Wells, R. J., Womer, R. B., et Grier, H. E., 2008. Osteosarcoma : The Addition of Muramyl Tripeptide to Chemotherapy Improves Overall Survival—A Report From the Children’s Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 26(4), 633-638. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.14.0095>

48=59 : Klingemann, H., 2018. Immunotherapy for Dogs : Running Behind Humans. *Frontiers in Immunology*, 9, 133. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00133>

50 : Rosenberg, S. A., 2014. IL-2 : The First Effective Immunotherapy for Human Cancer. *The Journal of Immunology*, 192(12), 5451-5458. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1490019>

51 : Tarhini, A. A., Gogas, H., et Kirkwood, J. M., 2012. IFN- $\alpha$  in the Treatment of Melanoma. *The Journal of Immunology*, 189(8), 3789-3793. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1290060>

52 :

53 : Anderson, K., et Modiano, J., 2015. Progress in Adaptive Immunotherapy for Cancer in Companion Animals : Success on the Path to a Cure. *Veterinary Sciences*, 2(4), 363-387. <https://doi.org/10.3390/vetsci2040363>

54 : Singh, N., Frey, N. V., Grupp, S. A., et Maude, S. L., 2016. CAR T Cell Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia and Potential for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Current Treatment Options in Oncology*, 17(6), 28. <https://doi.org/10.1007/s11864-016-0406-4>

55 : Hopewell, E. L., Cox, C., Pilon-Thomas, S., et Kelley, L. L., 2019. Tumor-infiltrating lymphocytes : Streamlining a complex manufacturing process. *Cytotherapy*, 21(3), 307-314. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.11.004>

56 : Coiffier, B., Lepage, E., Brière, J., Herbrecht, R., Tilly, H., Bouabdallah, R., Morel, P., Van Den Neste, E., Salles, G., Gaulard, P., Reyes, F., Lederlin, P., et Gisselbrecht, C., 2002. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 346(4), 235-242. <https://doi.org/10.1056/nejmoa011795>

57 : Costa, R. L. B., et Czerniecki, B. J., 2020. Clinical development of immunotherapies for HER2+ breast cancer : a review of HER2-directed monoclonal antibodies and beyond. *npj Breast Cancer*, 6(1), 10. <https://doi.org/10.1038/s41523-020-0153-3>

58 : Bachy, E., Seymour, J. F., Feugier, P., Offner, F., López-Guillermo, A., Belada, D., Xerri, L., Catalano, J. V., Brice, P., Lemonnier, F., Martin, A., Casasnovas, O., Pedersen, L. M., Dorvaux, V., Simpson, D., Leppa, S., Gabarre, J., da Silva, M. G., Glaisner, S.,... Salles, G., 2019. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma : Long-Term Results of the PRIMA Study. *Journal of Clinical Oncology*, 37(31), 2815-2824. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01073>

60 : Andtbacka, R. H. I., Ross, M., Puzanov, I., Milhem, M., Collichio, F., Delman, K. A., Amatruda, T., Zager, J. S., Cranmer, L., Hsueh, E., Chen, L., Shilkrut, M., et Kaufman, H. L., 2016. Patterns of Clinical Response with Talimogene Laherparepvec (T-VEC) in Patients with Melanoma Treated in the OPTiM Phase III Clinical Trial. *Annals of Surgical Oncology*, 23(13), 4169-4177. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5286-0>

61 : Sánchez, D., Cesarman-Maus, G., Amador-Molina, A., et Lizano, M., 2018. Oncolytic Viruses for Canine Cancer Treatment. *Cancers*, 10(11), 404. <https://doi.org/10.3390/cancers10110404>

62 : Maekawa, N., Konnai, S., Takagi, S., Kagawa, Y., Okagawa, T., Nishimori, A., Ikebuchi, R., Izumi, Y., Deguchi, T., Nakajima, C., Kato, Y., Yamamoto, K., Uemura, H., Suzuki, Y., Murata, S., et Ohashi, K., 2017. A canine chimeric monoclonal antibody targeting PD-L1 and its clinical efficacy in canine oral malignant melanoma or undifferentiated sarcoma. *Scientific Reports*, 7(1), 8951. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09444-2>

63 : Lee, S.-H., Shin, D.-J., et Kim, S.-K., 2015. Generation of recombinant canine interleukin-15 and evaluation of its effects on the proliferation and function of canine NK

cells. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 165(1-2), 1-13.  
<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2015.04.002>

64 : Robert, C., Thomas, L., Bondarenko, I., O'Day, S., Weber, J., Garbe, C., Lebbe, C., Baurain, J.-F., Testori, A., Grob, J.-J., Davidson, N., Richards, J., Maio, M., Hauschild, A., Miller, W. H., Gascon, P., Lotem, M., Harmankaya, K., Ibrahim, R.,... Wolchok, J. D., 2011. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 364(26), 2517-2526. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1104621>

65 : Dubois, M., Ardin, C., André, F., Scherpereel, A., et Mortier, L., 2019. L'immunothérapie, une révolution en oncologie. *Médecine/sciences*, 35(12), 937-945.  
<https://doi.org/10.1051/medsci/2019225>

66 : Robert, C., Long, G. V., Brady, B., Dutriaux, C., Maio, M., Mortier, L., Hassel, J. C., Rutkowski, P., McNeil, C., Kalinka-Warzocho, E., Savage, K. J., Hernberg, M. M., Lebbé, C., Charles, J., Mihalciou, C., Chiarion-Sileni, V., Mauch, C., Cognetti, F., Arance, A.,... Ascierto, P. A. (2015). Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *New England Journal of Medicine*, 372(4), 320-330. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1412082>

67 : Bellmunt, J., de Wit, R., Vaughn, D. J., Fradet, Y., Lee, J.-L., Fong, L., Vogelzang, N. J., Climent, M. A., Petrylak, D. P., Choueiri, T. K., Necchi, A., Gerritsen, W., Gurney, H., Quinn, D. I., Culine, S., Sternberg, C. N., Mai, Y., Poehlein, C. H., Perini, R. F., et Bajorin, D. F., 2017. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 376(11), 1015-1026. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1613683>

68 : Mata, M., Vera, J. F., Gerken, C., Rooney, C. M., Miller, T., Pfent, C., Wang, L. L., Wilson-Robles, H. M., et Gottschalk, S., 2014. Toward Immunotherapy With Redirected T Cells in a Large Animal Model. *Journal of Immunotherapy*, 37(8), 407-415.  
<https://doi.org/10.1097/cji.0000000000000052>

69 : Sager, C., Benamrana, D., Wirth, G., Iselin, C., 2015. Nouvelles approches dans le traitement des tumeurs non invasives de la vessie. *Rev Med Suisse*, 2881-2884.  
<https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-497/Nouvelles-approches-dans-le-traitement-des-tumeurs-non-invasives-de-la-vessie#B7>

70 : Peruzzi, D., Gavazza, A., Mesiti, G., Lubas, G., Scarselli, E., Conforti, A., Bendtsen, C., Ciliberto, G., La Monica, N., et Aurisicchio, L., 2010. A Vaccine Targeting Telomerase Enhances Survival of Dogs Affected by B-cell Lymphoma. *Molecular Therapy*, 18(8), 1559-1567. <https://doi.org/10.1038/mt.2010.104>

73 : Sambhi, M., Bagheri, L., et Szewczuk, M. R., 2019. Current Challenges in Cancer Immunotherapy : Multimodal Approaches to Improve Efficacy and Patient Response Rates. *Journal of Oncology*, 2019, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2019/4508794>

74 : cours immuno université de Namur 2018



