

---

# Immunothérapie et vaccination antitumorale

Plusieurs stratégies actuelles de traitements anticancéreux ont pour base la manipulation non spécifique du système immunitaire et s'appuient sur divers médiateurs de l'immunité pour contrer le développement des tumeurs. Par ailleurs, de récentes avancées théoriques et technologiques permettent d'envisager une attaque spécifique de certains cancers par l'administration de vaccins thérapeutiques au cours de l'évolution tumorale (Pardoll, 1993 ; Boon et coll., 1994 ; Colombo et Forni, 1994 ; Dalgeish, 1994).

## Système immunitaire et contrôle des tumeurs

L'introduction de la notion de vaccin préventif présuppose que le système immunitaire est impliqué *a priori* dans la prévention et le contrôle des cancers naissants. Ce rôle n'a jamais été clairement démontré, mais il est suggéré par des observations cliniques et expérimentales (Old, 1996 ; Scott et Cebon, 1997). C'est ainsi qu'un nombre élevé de cancers est observé chez des patients immunodéprimés, que leur incidence est forte chez des sujets transplantés ayant reçu de la ciclosporine ou d'autres immunosuppresseurs, et encore que le développement de tumeurs est facilité chez des animaux dont les défenses immunitaires ont été abaissées. Ces observations ont conduit à proposer la théorie de la surveillance immunitaire qui suppose que des néo-antigènes sont exprimés par une cellule où se sont produites une ou des mutations oncogéniques. Les néo-antigènes sont reconnaissables par le système immunitaire de l'hôte qui, dans la grande majorité des cas, rejette la cellule variante. La tumeur pourrait échapper au système immunitaire et se développer en cas de moins bonne réactivité du système immunitaire, en particulier aux âges extrêmes de la vie ou dans des situations d'immunodépression induite. Une intervention immunologique ou vaccinale pourrait donc intervenir en théorie soit de façon préventive, soit pendant la phase préclinique du cancer au cours de laquelle le dialogue hôte-tumeur serait susceptible d'être modifié en faveur de l'hôte.

## Antigènes spécifiques des cellules tumorales

Pour que le système immunitaire joue son rôle, il est nécessaire qu'il reconnaisse des structures antigéniques à la surface des cellules tumorales. Pendant

de nombreuses années, les immunologistes du cancer ont recherché des structures susceptibles d'être les supports de réactions immunitaires efficaces. Ce n'est qu'au début des années quatre-vingt-dix que de tels antigènes, cibles de lymphocytes T cytotoxiques potentiellement responsables du rejet des tumeurs, ont été identifiés chez l'homme. Ces antigènes peuvent être distribués en plusieurs grandes catégories :

- Antigènes codés par le génome viral lorsque des virus sont associés à des tumeurs humaines. C'est le cas de l'EBV (virus d'Epstein-Barr) dans le lymphome de Burkitt (Papadopoulos et coll., 1994 ; Moss et coll., 1996), du virus de l'hépatite B et C dans le cancer primitif du foie (Expertise collective INSERM, 1997) et du papillomavirus (HPV 16 et 18 en particulier) dans les cancers du col de l'utérus (Koutsky et coll., 1992 ; Suzich et coll., 1995 ; Boursnell et coll., 1996 ; Knowles et coll., 1996 ; Tindle, 1996 ; Bosch et coll., 1997).
- Oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs mutés comme p53 (Hollstein et coll., 1991 ; Roth et coll., 1996), Her-2/neu (Baselga et coll., 1996 ; Stockmeyer et coll., 1997), Ras (Jung et Schluesener, 1991 ; Abrams et coll., 1996 ; Gaudernack, 1996).
- Antigènes exprimés pendant la vie fœtale et absents pendant la vie adulte, comme l'antigène carcino-embryonnaire des cancers du côlon (Oikawa et coll., 1987 ; Kantor et coll., 1992 ; McAneny et coll., 1996) ou l'alpha-fœtoprotéine des cancers hépatiques (Blacker et coll., 1981 ; Sinha, 1985).
- Antigènes de différenciation comme la tyrosinase (Jager et coll., 1996 ; Disis et Cheever, 1998).
- Molécules codées par des gènes normaux habituellement non exprimés sur la contrepartie des cellules normales, mais que l'on trouve sur les cellules tumorales, comme les antigènes Mage dans le mélanome (Boon et coll., 1994 ; Kawakami et coll., 1996, Disis et Cheever, 1998).
- Glycoprotéines exprimées sur des cellules non cancéreuses mais dont la glycosylation est différente sur les cellules tumorales, démasquant ainsi des épitopes spécifiques de ces cellules. C'est le cas par exemple de l'antigène MUC-1, hypoglycosylé sur les cellules du cancer du sein, du pancréas ou des ovaires (Hird et coll., 1993 ; Ciborowski et Finn, 1995 ; Barratt-Boyes et coll., 1996, von Mensdorff-Pouilly et coll., 1996 ; Henderson et coll., 1998).
- Idiotypes des immunoglobulines portés par les cellules de myélome ou de lymphome B (Dyke et coll., 1991 ; Hsu et coll., 1993 ; Brissinck et Russell, 1996).

## **Vaccinations anticancéreuses curative et préventive**

L'existence d'antigènes spécifiques de tumeur, cibles potentielles de lymphocytes T cytotoxiques, permet d'envisager leur utilisation dans des approches vaccinales. Cependant, avant de s'orienter vers des vaccinations préventives, ces approches doivent démontrer leur efficacité dans les situations curatives.

En d'autres termes, il faut prouver que l'induction d'une réaction immunitaire forte vis-à-vis d'un de ces antigènes entraîne un rejet de la tumeur, démontrant ainsi que le système immunitaire joue un rôle de contrôle du développement tumoral.

A ce titre, de nombreux essais thérapeutiques ont actuellement lieu dans le monde, utilisant différents antigènes (antigène carcino-embryonnaire, MUC-1, p53, Her-2/neu, Mage, protéine codée par les papillomavirus ou le virus de l'hépatite B (Gjertsen et coll., 1995 ; Tsang et coll., 1995 ; Valone et coll., 1995 ; Goydos et coll., 1996 ; Maeurer et coll., 1996 ; Rensing et coll., 1996 ; Dickler et coll., 1997 ; Ollila et coll., 1998). Des résultats encourageants ont été publiés, mais cette approche reste globalement balbutiante.

S'il s'avérait au cours des années qui viennent que l'activation spécifique du système immunitaire pouvait aboutir à un contrôle de la maladie cancéreuse, il serait tentant de s'orienter vers une vaccination préventive en particulier dans les groupes à risques élevés de développement de certains cancers, du sein, du côlon ou de l'estomac avec *Helicobacter pylori* (Eckert et coll., 1998 ; Huang et coll., 1998 ; Wu et coll., 1998). La définition de ces groupes à risque devrait aboutir à la formation de cohortes parmi lesquelles des essais de vaccinations préventives pourraient être tentés avec une sécurité sur le plan éthique et permettre d'accéder à des résultats dans un temps raisonnable. Les premiers essais de vaccination préventive vis-à-vis des papillomavirus dans des modèles animaux, qui ont abouti à la prévention de cancer chez ces animaux, sont extrêmement encourageants (Chandrachud et coll., 1995 ; Jansen et coll., 1995 ; Kirnbauer et coll., 1996).

Il est clair que si les vaccinations préventives de certains cancers se développent, les antigènes de virus associés aux cancers seront les premiers utilisés. Les virus d'hépatite, les papillomavirus, l'EBV et le virus HTLV (*Human T-cell Leukemia Virus*) sont en première ligne, et il est d'ores et déjà évident qu'une vaccination contre l'EBV ou contre le virus de l'hépatite C diminuerait de façon significative les lymphomes de Burkitt, le cancer du nasopharynx postérieur ou les cancers primitifs du foie. Un meilleur contrôle des HPV et une vaccination vis-à-vis d'un antigène d'enveloppe pourrait permettre de lutter contre les cancers gynécologiques (Galloway, 1998). L'antigène MUC-1 pourrait être utilisé, en cas de démonstration d'un effet curatif, en vaccination préventive dans les familles génétiquement à risque de ce cancer. L'association entre anticorps anti-MUC1 chez les multipares et le moindre risque de développer des cancers du sein pourrait être interprétée, bien qu'avec prudence, comme allant dans le sens d'une efficacité d'une telle vaccination dans le contrôle de la maladie tumorale.

**En conclusion**, il existe déjà un exemple indiquant à l'échelle humaine que la vaccination préventive peut avoir un effet bénéfique sur le contrôle de certains cancers : c'est le cas du carcinome hépatocellulaire. En effet, les résultats récents obtenus dans une large étude épidémiologique réalisée à Taiwan

montrent que l'incidence de ce cancer a significativement diminué chez les enfants de 6 à 14 ans vaccinés contre le virus de l'hépatite B, par comparaison avec le groupe contrôle non vacciné (Chang et coll., 1997).

**Wolf-Herman Fridman**

Directeur de l'unité 255 de l'INSERM  
Immunologie clinique et cellulaire  
Institut Curie, Paris

## BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMS SI, HAND PH, TSANG KY, SCHLOM J. Mutant *ras* epitopes as targets for cancer vaccines. *Semin Oncol* 1996, **23** : 118-134
- BARRATT-BOYES SM. Making the most of mucin : a novel target for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 1996, **43** : 142-151
- BASELGA J, TRIPATHY D, MENDELSON J, BAUGHMAN S et coll. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996, **14** : 737-744
- BLACKER C, FEINSTEIN MC, ROGER M, SCHOLLER R. Evaluation of PS beta 1G and other tumor markers in germ cell tumors of the testis. *Andrologia* 1981, **13** : 458-467
- BOON T, CEROTTINI JC, VAN DEN EYNDE B, VAN DER BRUGGEN P, VAN PEL A. Tumor antigens recognized by T lymphocytes. *Annu Rev Immunol* 1994, **12** : 337-365
- BOSCH FX, MUNOZ N, DE SANJOSE S. Human papillomavirus and other risk factors for cervical cancer. *Biomed Pharmacother* 1997, **51** : 268-275
- BOURSNELL ME, RUTHERFORD E, HICKLING JK, ROLLINSON EA, MUNRO AJ et coll. Construction and characterisation of a recombinant vaccinia virus expressing human papillomavirus proteins for immunotherapy of cervical cancer. *Vaccine* 1996, **14** : 1485-1494
- BRISSINCK J, RUSSELL SJ. Vaccine strategies in non-Hodgkin's lymphomas. *Baillieres Clin Haematol* 1996, **9** : 799-817
- CHANDRACHUD LM, GRINDLAY GJ, MCGARVIE GM, O'NEIL BW, WAGNER ER et coll. Vaccination of cattle with the N-terminus of L2 is necessary and sufficient for preventing infection by bovine papillomavirus-4. *Virology* 1995, **211** : 204-208
- CHANG MH, CHEN CJ, LAI MS, HSU HM, WU TC et coll. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997, **336** : 1855-1859
- CIBOROWSKI P, FINN OJ. Recombinant epithelial cell mucin (MUC-1) expressed in baculovirus resembles antigenically tumor associated mucin, target for cancer immunotherapy. *Biomed Pept Proteins Nucleic Acids* 1995, **1** : 193-198
- COLOMBO MP, FORNI G. Cytokine gene transfer in tumor inhibition and tumor therapy : where are we now ? *Immunol Today* 1994, **15** : 48-51

- DALGLEISH AG. Cancer vaccines. *Eur J Cancer* 1994, **30A** : 1029-1035
- DISIS ML, CHEEVER MA. HER-2/neu oncogenic protein : issues in vaccine development. *Crit Rev Immunol* 1998, **18** : 37-45
- DICKLER MN, COIT DG, MEYERS ML. Adjuvant therapy of malignant melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 1997, **6** : 793-812
- DYKE RJ, MCBRIDE H, GEORGE AJ, HAMBLIN TJ, STEVENSON FK. Idiotypic vaccination against B-cell lymphoma leads to dormant tumour. *Cell Immunol* 1991, **132** : 70-83
- ECKERT MW, MCKNIGHT CA, LEE JA, ARAYA J, CORREA P et coll. Early gastric cancer and *Helicobacter pylori* : 34 years of experience at Charity Hospital in New Orleans. *Am Surg* 1998, **64** : 545-550
- EXPERTISE COLLECTIVE INSERM. Hépatites virales. Dépistage, prévention, traitement. 1997
- GALLOWAY DA. Is vaccination against human papillomavirus a possibility ? *Lancet* 1998, **351** : 22-24
- GAUDERNARCK G. T cell responses against mutant ras : a basis for novel cancer vaccines. *Immunotechnology* 1996, **2** : 3-9
- GJERTSEN MK, BAKKA A, BREIVIK J, SAETERDAL I, SOLHEIM BG et coll. Vaccination with mutant ras peptides and induction of T-cell responsiveness in pancreatic carcinoma patients carrying the corresponding RAS mutation. *Lancet* 1995, **346** : 1399-1400
- GOYDOS JS, ELDER E, WHITESIDE TL, FINN OJ, LOTZE MT. A Phase I trial of a synthetic mucin peptide vaccine. Induction of specific immune reactivity in patients with adenocarcinoma. *J Surg Res* 1996, **63** : 298-304
- HENDERSON RA, KONITSKY WM, BARRATT-BOYES SM, SOARES M, ROBBINS PD, FINN OJ. Retroviral expression of MUC-1 human tumor antigen with intact repeat structure and capacity to elicit immunity *in vivo*. *J Immunother* 1998, **21** : 247-256
- HIRD V, MARAVEYAS A, SNOOK D, DHOKIA B, SOUTTER WP et coll. Adjuvant therapy of ovarian cancer with radioactive monoclonal antibody. *Br J Cancer* 1993, **68** : 403-406
- HOLLSTEIN M, SIDRANSKY D, VOGELSTEIN B, HARRIS CC. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991, **253** : 49-53
- HSU FJ, KWAK L, CAMPBELL M, LILES T, CZERWINSKI D et coll. Clinical trials of idiosyncratic vaccine in B-cell lymphomas. *Ann N Y Acad Sci* 1993, **690** : 385-387
- HUANG JQ, SRIDHAR S, CHEN Y, HUNT RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998, **114** : 1169-1179
- JAGER E, RINGHOFFER M, KARBACH J, ARAND M, OESCH F, KNUTH A. Inverse relationship of melanocyte differentiation antigen expression in melanoma tissues and CD8 + cytotoxic-T-cell responses : evidence for immunoselection of antigen-loss variants *in vivo*. *Int J Cancer* 1996, **66** : 470-476
- JANSEN KU, ROSOLOWSKY M, SCHULTZ LD, MARKUS HZ, COOK JC et coll. Vaccination with yeast-expressed cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) virus-like particles protects rabbits from CRPV-induced papilloma formation. *Vaccine* 1995, **13** : 1509-1514

- JUNG S, SCHLUESENER HJ. Human T lymphocytes recognize a peptide of single point-mutated, oncogenic ras proteins. *J Exp Med* 1991, **173** : 273-276
- KANTOR J, IRVINE K, ABRAMS S, SNOY P, OLSEN R et coll. Immunogenicity and safety of a recombinant vaccinia virus vaccine expressing the carcinoembryonic antigen gene in a nonhuman primate. *Cancer Res* 1992, **52** : 6917-6925
- KAWAKAMI Y, ROBBINS PF, WANG RF, ROSENBERG SA. Identification of tumor-regression antigens in melanoma. In : Important advances in oncology, DE VITA VT JR, HELLMAN S and ROSENBERG SA Eds. Lippincott-Raven Philadelphia, 1996 : 3-21
- KIRNBAUER R, CHANDRACHUD LM, O'NEIL BW, WAGNER ER, GRINDLAY GJ et coll. Virus-like particles of bovine papillomavirus type 4 in prophylactic and therapeutic immunization. *Virology* 1996, **219** : 37-44
- KNOWLES G, O'NEIL BW, CAMPO MS. Phenotypical characterization of lymphocytes infiltrating regressing papillomas. *J Virol* 1996, **70** : 8451-8458
- KOUTSKY LA, HOLMES KK, CRITCHLOW CW, STEVENS CE, PAAVONEN J et coll. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992, **27** : 1272-1278
- MAEURER MJ, STORKUS WJ, KIRKWOOD JM, LOTZE MT. New treatment options for patients with melanoma : review of melanoma-derived T-cell epitope-based peptide vaccines. *Melanoma Res* 1996, **6** : 11-24
- MCANENY D, RYAN CA, BEAZLEY RM, KAUFMAN HL. Results of a phase I trial of a recombinant vaccinia virus that expresses carcinoembryonic antigen in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 1996, **3** : 495-500
- MOSS DJ, SCHMIDT C, ELLIOTT S, SUHRBIER A, BURROWS S, KHANNA R. Strategies involved in developing an effective vaccine for EBV-associated diseases. *Adv Cancer Res* 1996, **69** : 213-245
- OIKAWA S, NAKAZATO H, KOSAKI G. Primary structure of human carcinoembryonic antigen (CEA) deduced from cDNA sequence. *Biochem Biophys Res Commun* 1987, **142** : 511-518
- OLD LJ. Immunotherapy for cancer. *Sci Am* 1996, **275** : 136-143
- OLLILA DW, KELLEY MC, GAMMON G, MORTON DL. Overview of melanoma vaccines : active specific immunotherapy for melanoma patients. *Semin Surg Oncol* 1998, **14** : 328-336
- PARDOLL DM. Cancer vaccines. *Immunol Today* 1993, **14** : 310-316
- PAPADOPOULOS EB, LADANYI M, EMANUEL D, MACKINNON S, BOULAD F et coll. Infusions of donor leukocytes to treat Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1994, **330** : 1185-1191
- RESSING ME, OFFRINGA R, TOES RE, OSSENDORP F, DE JONG JH et coll. Immunotherapy of cancer by peptide-based vaccines for the induction of tumor-specific T cell immunity. *Immunotechnology* 1996, **2** : 241-51
- ROTH J, DITTMER D, REA D, TARTAGLIA J, PAOLETTI E, LEVINE AJ. p53 as a target for cancer vaccines : recombinant canarypox virus vectors expressing p53 protect mice against lethal tumor cell challenge. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93** : 4781-4786

SCOTT AM, CEBON J. Clinical promise of tumour immunology. *Lancet* 1997, **349** : SII19-SII22

SINHA SN. Hepatocellular carcinoma : an update. *PNG Med J* 1985, **28** : 83-88

STOCKMEYER B, VALERIUS T, REPP R, HEIJNEN IA, BUHRING HJ et coll. Preclinical studies with Fc(gamma)R bispecific antibodies and granulocyte colony-stimulating factor-primed neutrophils as effector cells against HER-2/neu overexpressing breast cancer. *Cancer Res* 1997, **57** : 696-701

SUZICH JA, GHIM SJ, PALMER-HILL FJ, WHITE WI, TAMURA JK et coll. Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, **92** : 11553-11557

TINDLE RW. Human papillomavirus vaccines for cervical cancer. *Curr Opin Immunol* 1996, **8** : 643-650

TSANG KY, ZAREMBA S, NIERODA CA, ZHU MZ, HAMILTON JM, SCHLOM J. Generation of human cytotoxic T cells specific for human carcinoembryonic antigen epitopes from patients immunized with recombinant vaccinia-CEA vaccine. *J Natl Cancer Inst* 1995, **87** : 982-990

VALONE FH, KAUFMAN PA, GUYRE PM, LEWIS LD, MEMOLI V et coll. Clinical trials of bispecific antibody MDX-210 in women with advanced breast or ovarian cancer that overexpresses HER-2/neu. *J Hematother* 1995, **4** : 471-475

VON MENSENDORFF-POUILLY S, GOUREVITCH MM, KENEMANS P, VERSTRAETEN AA, LITVINOV SV et coll. Humoral immune response to polymorphic epithelial mucin (MUC-1) in patients with benign and malignant breast tumours. *Eur J Cancer* 1996, **32A** : 1325-1331

WU MS, SHUN CT, LEE WC, CHEN CJ, WANG HP et coll. Gastric cancer risk in relation to *Helicobacter pylori* infection and subtypes of intestinal metaplasia. *Br J Cancer* 1998, **78** : 125-128