

# Table des matières

<b>Neo-Coley v2 : un cadre unifié pour une immunothérapie anticancéreuse combinatoire par PAMP avec induction pyrétique soutenue</b>	<b>1</b>
Résumé . . . . .	1
Déclaration relative à l'utilisation de l'intelligence artificielle . . . . .	2
Avertissement . . . . .	3
Table des matières . . . . .	3
1. Introduction : la question que l'on a cessé de poser . . . . .	3
2. Les tentatives modernes de reproduire l'œuvre de Coley : ce qu'elles ont montré . . . . .	5
3. La thèse convergente : ce que les essais modernes dérivés de Coley ont cessé de faire . . . . .	9
4. Ce que les connaissances modernes apportent . . . . .	11
5. Options d'implémentation : approches bactériennes, synthétiques et hybrides . . . . .	17
6. La conception du protocole Neo-Coley v2 . . . . .	26
7. Prédications et falsificateurs . . . . .	31
8. Discussion : ce que ce cadre est, et ce qu'il n'est pas . . . . .	35
Remerciements . . . . .	39
Conflits d'intérêts . . . . .	40
Financement . . . . .	40
Déclaration de disponibilité des données . . . . .	40
Utilisation de l'intelligence artificielle . . . . .	40
9. Références . . . . .	40

## Neo-Coley v2 : un cadre unifié pour une immunothérapie anticancéreuse combinatoire par PAMP avec induction pyrétique soutenue

**Auteur :** Eric P. D. Monteiro <sup>1</sup>

**Affiliation :** <sup>1</sup> Chercheur indépendant, France

**ORCID :** 0009-0003-6805-1381

**Adresse courriel :** eric@miacreativeagency.com

**Auteur correspondant :** Eric P. D. Monteiro

**Type d'article :** Hypothèse

**Date :** 18 mai 2026 (version révisée)

---

### Résumé

L'immunothérapie bactérienne anticancéreuse pratiquée par William Coley entre 1891 et 1936 chez plus d'un millier de patients atteints de cancers inopérables a

rapporté des taux de réponse durable qui, dans les archives historiques consolidées par McCarthy (2006), se comparent favorablement aux résultats des inhibiteurs de checkpoints en monothérapie dans des maladies réfractaires comparables — avec les réserves méthodologiques appropriées à une série de cas du XIX<sup>e</sup> siècle. Les tentatives modernes pour reproduire les résultats de Coley ont confirmé l'engagement moléculaire de la cible mais n'ont produit que de rares régressions objectives. Bâti sur les travaux publiés du Professeur Uwe Hobohm et de ses collaborateurs à l'Université des sciences appliquées THM de Giessen, et sur les données cliniques de sécurité publiées par Reuter, Oettmeier et Hobohm (2018), cet article d'hypothèse articule une thèse convergente : la réponse durable pourrait requérir la conjonction de quatre conditions — une activation combinatoire par PAMP de plusieurs senseurs de l'immunité innée ; un stress thermique fébrile soutenu (39-40 °C) comme critère pharmacodynamique du dosage ; une durée de traitement de plusieurs mois ; et la préservation de la fonction immunitaire de l'hôte. Cinq extensions issues des avancées de l'immunologie du cancer depuis 2018 sont intégrées : vaccins personnalisés à ARN messenger ciblant les néo-antigènes ; modélisation computationnelle de la synergie des combinaisons de PAMP ; sélection des patients fondée sur les biomarqueurs ; conception des schémas posologiques éclairée par l'expérience clinique publiée ; et un cadre moléculaire plus clair pour le rôle orchestrateur de la fièvre dans la réponse immunitaire. Le cadre est implémentable selon trois options : préparations bactériennes entières, pathogènes vaccinaux atténués vivants, et cocktails synthétiques de PAMP à composition définie. L'option synthétique, développée à la Section 5, répond aux contraintes de fabrication qui ont limité chaque essai bactérien moderne : chacun des composants du cocktail multi-PAMP proposé (MPLA, oligonucléotides CpG, imidazoquinolines, agonistes du STING, Pam3CSK4, Poly ICLC) est soit homologué par la FDA, soit en essai clinique actif, soit doté de données de sécurité humaines documentées ; le cocktail, dont la posologie est titrée en fonction de la fièvre, produit la composante de stress thermique via la voie pyrogène endogène. Une proposition originale (Composant F) explore la redirection antigénique tumorale par ARN-LNP multi-rappel exploitant l'immunité de rappel préexistante contre l'anatoxine tétanique et la protéine spike du SARS-CoV-2. Seize prédictions empiriques et un test décisif unique de réfutation sont articulés. Cet article présente une hypothèse à tester, modifier ou réfuter par le domaine. Il ne présente pas de nouvelles données expérimentales, et le cadre ne constitue pas une revendication d'efficacité démontrée.

**Mots-clés** : immunothérapie du cancer ; toxines de Coley ; immunothérapie bactérienne ; motifs moléculaires associés aux pathogènes ; PAMP ; récepteur Toll-like ; agoniste du STING ; stress thermique fébrile ; hyperthermie corporelle entière ; vaccin contre les néo-antigènes ; ARN-LNP ; immunologie tumorale ; immunothérapie combinatoire ; immunité innée ; protéine de choc thermique ; article d'hypothèse

---

## Déclaration relative à l'utilisation de l'intelligence artificielle

Conformément aux recommandations du COPE et à la politique de Preprints.org concernant la préparation de manuscrits assistée par IA : l'auteur a utilisé Claude d'Anthropic (un grand modèle de langage) comme outil d'assistance pour l'intégration

bibliographique, la rédaction du document, la mise en forme et la traduction entre l'anglais et le français. Le cadre conceptuel, la synthèse de la littérature, les prédictions spécifiques, la conception du protocole et l'ensemble des jugements substantiels relèvent de l'auteur. L'outil d'IA n'a pas été utilisé pour générer ou fabriquer des données ou des citations. L'ensemble des productions assistées par IA a été relu et édité par l'auteur, qui assume la pleine responsabilité du contenu final de ce manuscrit. Cette déclaration est également restituée à la Section 8.4.

---

## **Avertissement**

Ce document présente une synthèse théorique de la littérature scientifique du domaine public et articule une hypothèse testable. Il est destiné à alimenter la discussion scientifique entre investigateurs. Il ne constitue ni un avis médical ni une recommandation thérapeutique. Le cadre n'a pas été testé dans un essai clinique. Toute investigation clinique de l'immunothérapie bactérienne, de l'immunothérapie par PAMP synthétiques ou de l'hyperthermie doit être conduite sous la supervision réglementaire et institutionnelle appropriée.

---

## **Table des matières**

1. Introduction : la question que l'on a cessé de poser
  2. Les tentatives modernes de reproduire l'œuvre de Coley : ce qu'elles ont montré
  3. La thèse convergente : ce que les essais modernes dérivés de Coley ont cessé de faire
  4. Ce que les connaissances modernes apportent
  5. Options d'implémentation : approches bactériennes, synthétiques et hybrides
  6. La conception du protocole Neo-Coley v2
  7. Prédications et falsificateurs
  8. Discussion : ce que ce cadre est, et ce qu'il n'est pas
  9. Références
  10. Remerciements, conflits d'intérêts, financement, disponibilité des données
- 

## **1. Introduction : la question que l'on a cessé de poser**

Entre 1891 et 1936, William B. Coley, chirurgien oncologue au Memorial Hospital de New York, a traité plus d'un millier de patients atteints de cancers inopérables au moyen d'injections de préparations bactériennes inactivées par la chaleur, principalement des combinaisons de *Streptococcus pyogenes* et de *Serratia marcescens*. Il titrait la dose en fonction de la fièvre et poursuivait le traitement pendant des mois. La série de cas, ultérieurement cataloguée en détail par sa fille Helen Coley Nauts dans dix-huit monographies du Cancer Research Institute (Nauts, Fowler et Bogatko 1953 ; et monographies ultérieures du Cancer Research Institute jusqu'en 1990), documenta des réponses complètes et partielles durables,

en particulier dans les sarcomes des tissus mous et des os — type tumoral pour lequel n’existait alors aucun traitement systémique efficace. Parmi les cas de sarcomes inopérables, la synthèse consolidée de McCarthy à partir des archives de Coley rapporte une survie à cinq ans supérieure à 50 % et des taux de guérison complète proches de 10 %, plusieurs patients ayant été suivis pendant plus de deux décennies sans récurrence (McCarthy 2006). Ces chiffres doivent être interprétés avec les réserves méthodologiques appropriées à une série de cas du XIX<sup>e</sup> siècle — notamment l’absence de critères diagnostiques standardisés de l’époque, l’absence de groupes témoins contemporains, le biais de sélection inhérent aux archives de pratique clinique, et des standards de rapport de résultats qui ne se transposent pas directement dans la méthodologie moderne RECIST ou des courbes de survie. Les chiffres historiques ne peuvent être directement comparés aux résultats d’essais modernes, et le cadre présenté ici ne dépend pas de la magnitude précise des taux de réponse rapportés par Coley. Il dépend uniquement de l’observation plus modeste selon laquelle des réponses durables sont survenues à un taux suffisant pour motiver quatre décennies de pratique clinique et mériter une investigation mécanistique moderne.

Il s’agit là de la première pratique clinique durable d’immunothérapie anticancéreuse. Elle précéda d’un siècle la caractérisation moléculaire des senseurs de l’immunité innée, d’un demi-siècle la découverte des cytokines, et de plusieurs décennies l’articulation formelle du concept de cellule présentatrice d’antigènes. Coley opérait empiriquement, sur la base de l’observation clinique que des patients atteints de cancer développant des infections bactériennes fébriles sévères subissaient parfois une régression tumorale durable. Le mécanisme lui était inaccessible, mais le phénomène était suffisamment reproductible pour soutenir une pratique clinique de quatre décennies et susciter l’adoption de la méthode par des médecins sur plusieurs continents jusque dans les années 1940.

L’introduction de la chimiothérapie cytotoxique dans les années 1940 et 1950, avec son effet cytotoxique directement démontrable sur les cellules à prolifération rapide et sa compatibilité avec le cadre de l’essai contrôlé randomisé qui structurait de plus en plus l’oncologie de l’après-guerre, déplaça progressivement l’approche de Coley au cours de la décennie suivante. Dès 1965, la pratique de Coley était de fait éteinte dans l’oncologie académique américaine, et sa préparation fut retirée de la liste des médicaments approuvés par la Food and Drug Administration des États-Unis en 1962, au motif d’une insuffisance de preuves modernes — et non d’une nocivité démontrée.

Une question s’ensuit, à laquelle le champ moderne n’a pas adéquatement répondu. Les taux de réponse rapportés dans la série de cas de Coley, malgré les réserves méthodologiques notées plus haut, semblent se comparer favorablement à ceux produits par l’inhibition des checkpoints dans des maladies réfractaires comparables — les archives historiques consolidées par McCarthy (2006) rapportent une survie à cinq ans supérieure à 50 % dans les cas de sarcomes inopérables, tandis que la monothérapie par inhibiteur de checkpoint moderne produit des taux de réponse durable de 15 à 30 % sur l’ensemble des tumeurs solides. Les deux chiffres ne sont pas directement comparables, étant donné les différences dans les critères diagnostiques, la sélection des patients, les standards de résultats, et la rigueur méthodologique des données sous-jacentes. Pourtant, l’écart est suffisamment large, et suffisamment

constant à travers plusieurs types tumoraux dans les archives historiques, pour mériter un examen sérieux de la question suivante : si le phénomène sous-jacent — la régression tumorale durable induite par l'immunité — opère aux deux époques, quelles caractéristiques de la pratique historique pourraient expliquer la différence apparente de résultats ? Les réponses les plus parcimonieuses se rangent en deux catégories. Soit la série de cas de Coley surestime substantiellement les taux de réponse en raison d'un biais de publication, d'une sélection des meilleurs cas, de l'imprécision diagnostique de l'époque ou d'autres limitations méthodologiques ; soit la pratique historique comportait des caractéristiques que le champ moderne n'a pas reproduites, et au moins une partie de l'écart d'efficacité est la conséquence de cette perte.

Cet article développe la seconde hypothèse, en synthèse avec les travaux d'Hobohm et de ses collaborateurs à l'Université THM de Giessen et de leurs partenaires cliniques (Hobohm 2001, 2009 ; Hobohm, Stanford et Grange 2008 ; Orange, Reuter et Hobohm 2016 ; Reuter, Oettmeier et Hobohm 2018), qui soutiennent depuis plus de deux décennies que trois caractéristiques opérationnelles spécifiques des protocoles de Coley — l'activation combinatoire par PAMP de plusieurs senseurs de l'immunité innée, l'induction soutenue d'une fièvre systémique comme critère pharmacodynamique du dosage, et des durées de traitement mesurées en mois plutôt qu'en semaines — sont essentielles pour produire la réponse que Coley a décrite, et ont été systématiquement éliminées des essais modernes d'immunothérapie bactérienne. À cette thèse s'ajoutent cinq intégrations rendues possibles par les développements de l'immunologie du cancer depuis 2018 : les vaccins personnalisés contre les néo-antigènes ; la modélisation computationnelle de la synergie des combinaisons de PAMP ; la sélection des patients fondée sur les biomarqueurs ; la conception des schémas posologiques éclairée par l'expérience clinique directe des protocoles à fièvre soutenue ; et un compte rendu mécanistique substantiellement plus clair du rôle orchestrateur de la fièvre. La synthèse est développée comme un cadre cohérent (Sections 3 et 4) ; les options d'implémentation pour délivrer l'activation par PAMP requise sont passées en revue en profondeur (Section 5) ; le cadre est traduit en une conception de protocole spécifique pouvant servir de base à un essai à l'initiative de l'investigateur (Section 6) ; et la Section 7 spécifie les prédictions et les falsificateurs par lesquels le cadre peut être mis à l'épreuve.

Les limitations reconnues du cadre sont explicitement énoncées à la Section 8.

---

## **2. Les tentatives modernes de reproduire l'œuvre de Coley : ce qu'elles ont montré**

Si les résultats cliniques rapportés par Coley contenaient des caractéristiques que le champ moderne a perdues, la manière la plus directe de l'évaluer consiste à examiner les tentatives modernes qui se sont approchées au plus près de son protocole, et à identifier les points précis sur lesquels elles s'en sont écartées. Quatre corpus de données méritent un examen détaillé : l'essai de phase I de Karbach et coll. (2012) sur un vaccin bactérien mixte chez des patients exprimant NY-ESO-1 ; l'essai de phase I sur SYN1891, un probiotique modifié délivrant l'agonisme du STING

en hypoxie tumorale (Luke et coll. 2023) ; l'expérience d'usage compassionnel de MBVax Bioscience au Canada sous la direction de Donald MacAdam entre 2005 et 2017 (MacAdam 2018) ; et l'usage clinique de longue durée d'OK-432 (Picibanil) au Japon. Chacun fournit des points d'ancrage empiriques pour le cadre développé dans les sections suivantes. Ensemble, ils révèlent que les quatre programmes ont partagé un même schéma opérationnel : ils ont administré des antipyrétiques dès que la température corporelle du patient atteignait ou dépassait 38,5 °C, traitant la fièvre comme un effet secondaire à contrôler plutôt que comme le critère pharmacodynamique du traitement.

## **2.1 L'essai Karbach de 2012**

La reproduction moderne la plus directe du protocole de Coley a été entreprise par Karbach et coll. au Krankenhaus Nordwest de Francfort, en collaboration avec le Ludwig Institute for Cancer Research. Les investigateurs ont développé une préparation de vaccin bactérien mixte conforme aux Bonnes pratiques de fabrication, biochimiquement définie, mais par ailleurs conçue pour être équivalente à la préparation originale de Coley, et conduit un essai de phase I chez douze patients atteints de cancers avancés exprimant NY-ESO-1 (Karbach et coll. 2012).

Le protocole utilisait une administration sous-cutanée deux fois par semaine, avec escalade individuelle de la dose chez chaque patient jusqu'à induction fiable d'une température corporelle comprise entre 38,0 et 39,5 °C. Onze des douze patients ont atteint la fièvre dans l'intervalle cible. Dix sur douze ont montré une élévation sérique cohérente de l'IL-6 corrélée à la température corporelle, un sous-groupe présentant également une élévation de TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  et IL-1 $\beta$ . La seule réponse objective de l'essai, une réponse partielle selon les critères RECIST, est survenue chez un patient atteint de cancer métastatique de la vessie, et était fortement corrélée à la fièvre soutenue la plus élevée et aux élévations de cytokines les plus prononcées observées dans la cohorte.

L'essai a généré trois constats pertinents pour le présent cadre. Premièrement, l'administration titrée par la fièvre d'une préparation équivalente à celle de Coley est techniquement faisable et tolérée avec une sécurité acceptable chez les patients atteints de cancer avancé sous surveillance appropriée. Deuxièmement, la fièvre et l'élévation des cytokines sont corrélées à la réponse clinique dans ce petit ensemble de données, bien qu'une réponse unique soit insuffisante pour soutenir une affirmation à l'échelle populationnelle. Troisièmement, le protocole utilisait l'administration d'acétaminophène dès que la fièvre atteignait 38,5 °C, contrainte imposée par le comité d'éthique qui peut avoir empêché l'essai de soutenir la plage de fièvre supérieure (39-40 °C) historiquement associée à la réponse à Coley.

L'interprétation publiée des données de Karbach mettait en avant la tolérance endotoxinique et le développement d'anticorps neutralisants comme facteurs limitants. L'expérience clinique ultérieure des protocoles à induction de fièvre soutenue sur des durées de plusieurs mois (Reuter, Oettmeier et Hobohm 2018) ne soutient pas cette interprétation comme phénomène général : la même dose continue d'induire des réponses fébriles comparables sur des protocoles de plusieurs mois dans l'expérience clinique des groupes de THM Giessen et de la Klinik im Leben. La

cinétique de tolérance peut être pertinente pour les composés spécifiques utilisés dans la préparation de Karbach, mais elle ne constitue pas une limitation universelle de la thérapie soutenue par PAMP. C'est la première de plusieurs corrections incorporées dans cette version révisée du cadre.

## **2.2 L'essai de phase I SYNBI891**

Une approche conceptuellement distincte pour reconstituer l'activation immunitaire de Coley a été poursuivie par Synlogic, Inc., une société de biotechnologie spécialisée dans les probiotiques modifiés génétiquement. SYNBI891 est une souche d'*Escherichia coli* Nissle 1917 modifiée pour exprimer la protéine bactérienne DacA en conditions hypoxiques, produisant du di-AMP cyclique, agoniste de la voie STING, sélectivement dans le micro-environnement tumoral (Leventhal et coll. 2020). L'essai de phase I de première administration à l'humain (NCT04167137) a recruté trente-deux patients atteints de tumeurs malignes avancées réfractaires, traités par injections intratumorales répétées de SYNBI891 en monothérapie ou en association avec l'anticorps anti-PD-L1 atezolizumab (Luke et coll. 2023).

Les résultats principaux de l'essai sont instructifs à plusieurs égards. SYNBI891 a produit une activation confirmée de la voie STING dans les biopsies tumorales, avec une induction des gènes stimulés par l'interféron, des chimiokines et des gènes de la réponse T documentée dans dix biopsies appariées sur douze évaluables. Les élévations sériques de cytokines ont suivi les patrons prédits. La dose maximale tolérée n'a pas été atteinte au niveau de dose le plus élevé testé. Le profil de sécurité s'est avéré substantiellement meilleur que celui des agonistes du STING à petite molécule de première génération.

Pourtant, aucune régression tumorale objective n'a été observée. La meilleure réponse dans l'ensemble de la cohorte fut une stabilisation chez neuf des vingt-cinq patients évaluables, dont quatre ont maintenu une stabilisation pendant plus de deux mois. Les deux patients à la stabilisation la plus longue — l'un atteint d'un cancer du poumon à petites cellules métastatique (363 jours et plus) et l'autre d'un mélanome muqueux (227 jours) — étaient remarquables à deux titres. Tous deux avaient reçu parmi les niveaux de dose les plus bas de l'essai. Et tous deux présentaient des populations détectables de cellules dendritiques CD11c+ dans les biopsies pré-thérapeutiques, tandis que les patients porteurs de tumeurs « désertiques » sur le plan immunitaire ne présentaient ni activation moléculaire ni bénéfice clinique à aucun niveau de dose. Ce schéma est compatible avec la prédiction selon laquelle l'activation pilotée par PAMP requiert l'existence préalable d'une infrastructure de cellules présentatrices d'antigènes, et il est repris à la Section 4.3.

Le protocole de l'essai SYNBI891 imposait l'administration d'antipyrétiques dès que la température corporelle atteignait 38,5 °C, traitant le syndrome de relargage des cytokines — fièvre incluse — comme une toxicité à gérer plutôt que comme le critère pharmacodynamique du traitement.

## 2.3 L'ère MBVax

Une tentative parallèle de relancer la pratique clinique de Coley a été entreprise par Donald MacAdam, entrepreneur biotechnologique canadien et fondateur de MBVax Bioscience. À partir de 2005, MBVax a produit une préparation de qualité BPF commercialisée sous le nom de Febrivax-C, destinée à être équivalente à la formulation historique la plus efficace du vaccin de Coley, et l'a fournie à des investigateurs cliniques autorisés et à des cliniques commerciales (MacAdam 2018). Les cas ont été traités principalement à l'ITL Cancer Clinic aux Bahamas et dans des cliniques en Allemagne, où des préparations de type Coley pouvaient être produites et administrées sous des cadres réglementaires distincts de ceux en vigueur aux États-Unis.

L'expérience d'usage compassionnel générée par ces travaux est documentée dans le récit-livre de MacAdam (2018), qui décrit deux patients ayant obtenu une réponse complète durable à la thérapie de Coley administrée en association avec d'autres modalités — l'un atteint d'un cancer du sein, l'autre d'un sarcome synovial — ainsi que de multiples réponses partielles et un nombre substantiel d'échecs thérapeutiques. La documentation des cas n'a pas été évaluée par les pairs et n'atteint pas le niveau de preuve requis pour l'acceptation réglementaire, mais elle est cohérente avec le schéma plus large : lorsqu'une préparation équivalente à celle de Coley est administrée jusqu'à titration de la fièvre sur une durée prolongée, des réponses durables surviennent occasionnellement dans des types tumoraux où elles sont par ailleurs rares.

Le programme MBVax s'est arrêté en 2017 non en raison d'un échec clinique mais en raison des défis de fabrication liés à la production à l'échelle industrielle d'une préparation bactérienne entière de qualité BPF cohérente. C'est une observation importante : même lorsque le schéma protocolaire était approximativement correct, les contraintes de fabrication de la thérapie bactérienne entière se sont avérées limitantes. La Section 5 traite directement de cet enjeu, et l'option d'implémentation synthétique développée aux Sections 5.3-5.6 répond spécifiquement au problème de fabrication qui a contraint l'approche bactérienne.

## 2.4 OK-432 (Picibanil) au Japon

OK-432 est une préparation de *Streptococcus pyogenes* souche Su traitée par la chaleur et la pénicilline, en usage clinique continu au Japon depuis son homologation en 1975 pour le traitement des cancers et des lymphangiomes. L'expérience clinique cumulée concerne plus de 100 000 patients, principalement en situations adjuvantes pour les cancers gastriques, pulmonaires et de la sphère ORL (Sakamoto et coll. 2002).

Les méta-analyses publiées d'essais randomisés démontrent un bénéfice de survie modeste mais constant lorsque OK-432 est ajouté à la chimiothérapie standard dans le cancer gastrique et pulmonaire, avec des hazard ratios pour la survie globale généralement compris entre 0,80 et 0,90. L'effet est petit comparativement à celui produit par les inhibiteurs de checkpoints modernes dans les populations répondeuses, mais la différence de conception des essais est instructive. OK-432 a



généralement été administré pour titrer contre une fièvre modérée et des symptômes constitutionnels, sans tentative systématique d'amener la fièvre dans la plage 39-40 °C associée aux protocoles historiques de Coley. Comme dans les autres programmes modernes, l'intervention antipyrétique a été routinière.

## **2.5 Le schéma opérationnel convergent**

Les quatre corpus modernes ci-dessus partagent un schéma opérationnel frappant. Dans chacun, la fièvre a été traitée comme un effet secondaire à contrôler plutôt que comme le critère pharmacodynamique de la thérapie. Dans chacun, le signal moléculaire que Coley engageait le plus fortement — la détection combinatoire multi-récepteur des signatures moléculaires bactériennes — a soit été approchée (Karbach, MBVax, OK-432), soit remplacée par un agoniste à voie unique (SYNB1891). Et dans chacun, la réponse objective durable est restée rare. La section suivante articule le cadre qui émerge de ce schéma convergent.

---

## **3. La thèse convergente : ce que les essais modernes dérivés de Coley ont cessé de faire**

Les travaux d'Hobohm et de ses collaborateurs sur deux décennies ont articulé un cadre spécifique pour comprendre pourquoi les essais modernes dérivés de Coley ont produit un engagement confirmé de la cible sans les réponses durables qu'il rapportait. Le cadre identifie quatre conditions opérationnelles nécessaires à la réponse durable. La présente section expose ce cadre. Les Sections 4 et 5 le prolongent.

### **3.1 Activation combinatoire par PAMP**

Les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP) sont des signatures moléculaires d'origine microbienne, conservées au cours de l'évolution, détectées par les récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR) à la surface des cellules de l'immunité innée. Les principales familles de PRR pertinentes pour la détection bactérienne incluent les récepteurs de type Toll (TLR2, TLR4, TLR5, TLR9), les récepteurs cytosoliques de type NOD (NOD1, NOD2), la voie STING cytosolique détectant les dinucléotides cycliques, et les récepteurs NLRP associés à l'inflammasome.

Une infection bactérienne authentique présente simultanément l'ensemble de ces signatures, en corrélation spatiale et temporelle. Le système immunitaire a évolué pour répondre le plus fortement lorsque ce schéma combinatoire est détecté. La synergie entre récepteurs opère à plusieurs niveaux : cascades de signalisation partagées et complémentaires, co-activation des facteurs de transcription, régulation croisée des cytokines, et détermination intégrée du phénotype de maturation des cellules dendritiques. Un signal combinatoire de PAMP ne produit pas la somme linéaire des sorties mono-récepteurs ; il produit des réponses qualitatives que l'activation mono-récepteur ne peut produire.

Les programmes modernes d'immunothérapie par PAMP ont utilisé prédominairement des agonistes à voie unique : agonistes du STING (dinucléotides cycliques, ADU-S100, SYNB1891), agonistes de TLR9 (vidutolimod, lefitolimod), agonistes de TLR7/8 (imiquimod, motolimod). Testés en monothérapie, ceux-ci ont produit des taux de réponse substantiellement inférieurs à ceux rapportés pour les préparations multi-PAMP de Coley.

La première affirmation du cadre est que cet écart n'est pas fortuit. L'agonisme PAMP à voie unique, aussi puissant soit-il sur son récepteur spécifique, ne produit pas la réponse intégrée que produit l'activation combinatoire multi-récepteur. La réponse durable requiert une activation combinatoire.

### **3.2 Stress thermique fébrile soutenu comme critère pharmacodynamique du dosage**

L'affirmation du cadre est que la fièvre dans la plage 39–40 °C n'est pas simplement un effet secondaire du relargage cytokinique qu'il faudrait tolérer pour obtenir la réponse, mais plutôt une composante active et partiellement indépendante de la réponse immunitaire, engageant des mécanismes que la libération intratumorale de cytokines en l'absence de fièvre systémique n'engage pas. La base moléculaire de cette affirmation est développée à la Section 4.5 ; on en énonce ici l'implication opérationnelle.

La pratique clinique de Coley titrait la dose en fonction de la fièvre dans la plage 39–40 °C, soutenue pendant des heures, et poursuivait le traitement pendant des mois. Les programmes modernes ont éliminé la fièvre par conception : en imposant les antipyrétiques à 38,5 °C, en sélectionnant des voies d'administration (intratumorale) produisant une réponse systémique limitée, en sélectionnant des agents (agonistes du STING au profil d'induction fébrile limité) qui ne produisent pas robustement une réponse fébrile soutenue.

La deuxième affirmation du cadre est que cette suppression systématique de la réponse fébrile est l'une des raisons principales pour lesquelles les programmes modernes n'ont pas reproduit les résultats de Coley. La réponse durable requiert un stress thermique fébrile soutenu comme critère pharmacodynamique du dosage, les antipyrétiques n'étant utilisés que comme intervention plafond au-dessus de la plage cible.

### **3.3 Durée de traitement de plusieurs mois**

Coley administrait sa préparation pendant des périodes mesurées en mois — voire en années — et non en semaines. Les cas d'usage compassionnel de MBVax comportaient des répondeurs durables traités pendant douze à vingt-quatre mois. Le jeu de données de sécurité de Reuter, Oettmeier et Hobohm (2018) documente 523 inductions de fièvre chez 131 patients, avec des durées de traitement s'étendant typiquement sur plusieurs mois. Le schéma historique est celui d'un engagement soutenu, non d'une intervention aiguë.

Les programmes modernes ont généralement utilisé des durées plus courtes : le schéma d'injection intratumorale de SYNB1891 s'étendait sur des semaines, non

sur des mois. La phase d'induction de l'essai Karbach 2012 durait huit semaines. La monothérapie par inhibiteur de checkpoint est typiquement administrée indéfiniment jusqu'à progression, mais à intervalle et dose fixes qui n'exigent pas de titration sur un critère pharmacodynamique.

La troisième affirmation du cadre est que la réponse durable requiert un engagement soutenu de la réponse immunitaire sur des mois, et non l'impulsion aiguë d'une induction brève. Le mécanisme est au moins triple : raffinement cumulatif du répertoire T vers les spécificités pertinentes pour la tumeur ; pression soutenue contre les mécanismes d'échappement immunitaire tumoral ; et temps suffisant pour la réorganisation cellulaire (remodelage des veinules à endothélium élevé, populations de lymphocytes infiltrants, formation de cellules T mémoire) que la réponse durable exige.

### **3.4 Préservation de la fonction immunitaire de l'hôte**

Le patient qui répond à l'immunothérapie bactérienne est le patient dont le système immunitaire peut répondre. La chimiothérapie cytotoxique lourde déplete les populations de cellules immunitaires à prolifération rapide dont dépend la réponse : lymphocytes, cellules dendritiques, précurseurs neutrophiles. La corticothérapie au long cours supprime l'immunité à médiation cellulaire de manière étendue. Les deux interventions sont routinières en oncologie moderne, souvent précédant toute considération d'immunothérapie.

La quatrième affirmation du cadre est que la réponse durable requiert une fonction immunitaire préservée. Cela implique des contraintes opérationnelles sur la sélection des patients (préférence pour les patients moins lourdement prétraités, exclusion d'une immunosuppression significative) et sur la conception des associations thérapeutiques (évitement des chimiothérapies lympho-dépletantes pendant la phase active de traitement ; usage restreint des corticoïdes).

### **3.5 Le schéma convergent**

Les quatre conditions ne sont pas indépendantes et ne peuvent pas se substituer. Elles sont conjointement nécessaires. Un essai qui engage plusieurs PAMP mais supprime la fièvre échoue. Un essai qui induit la fièvre mais utilise un agonisme à voie unique échoue. Un essai qui satisfait aux trois conditions opérationnelles chez un patient dont le système immunitaire a été déplété échoue. Le protocole historique de Coley satisfaisait aux quatre ; les programmes modernes n'en ont satisfait à aucune en combinaison. C'est la thèse opérationnelle centrale du cadre.

La section suivante ajoute cinq extensions issues des développements de l'immunologie du cancer depuis 2018.

---

## **4. Ce que les connaissances modernes apportent**

Cinq développements de l'immunologie du cancer depuis 2018 enrichissent le cadre convergent articulé à la Section 3 sans en altérer les affirmations centrales. Ces ajouts

affinent la sélection des patients, améliorent la spécificité mécanistique, suggèrent des corrélats mesurables de la réponse, et fournissent un compte rendu moléculaire substantiellement plus clair du rôle de la fièvre. La Section 4.4 a été reformulée pour refléter l'expérience clinique publiée des protocoles d'induction soutenue de fièvre sur plusieurs mois (Reuter, Oettmeier et Hobohm 2018), qui documente le maintien des réponses fébriles sur des dosages prolongés sans tolérance observable.

#### **4.1 Vaccins personnalisés contre les néo-antigènes à ARN messager**

L'essai KEYNOTE-942 (mRNA-4157/V940 plus pembrolizumab dans le mélanome réséqué à haut risque) a démontré, en 2023, que les vaccins personnalisés contre les néo-antigènes administrés en association avec l'inhibition des checkpoints produisaient une réduction de 44 % du risque de récurrence à trois ans de suivi comparativement au pembrolizumab seul (Khattak et coll. 2023 ; mise à jour Weber et coll. 2024). Le vaccin est construit à partir des mutations spécifiques de la tumeur identifiées par séquençage de l'exome entier de la tumeur réséquée ; les peptides constitutifs sont restreints aux néo-antigènes prédits comme étant présentés par les allèles HLA de classe I et de classe II du patient.

Pour le cadre Neo-Coley v2, le vaccin personnalisé contre les néo-antigènes offre une couche de spécificité que la préparation bactérienne de Coley ne pouvait fournir. La préparation bactérienne engageait une activation immunitaire large ; le vaccin oriente cette activation vers des antigènes tumoraux spécifiques. La combinaison est biologiquement rationnelle : le cocktail bactérien de PAMP produit la maturation des cellules dendritiques et le milieu inflammatoire dans lequel les peptides du vaccin chargés en néo-antigènes sont présentés avec une immunogénicité maximale. Les deux modalités engagent des couches distinctes de la réponse immunitaire (activation innée combinatoire d'une part, spécificité adaptative antigénique d'autre part) et sont complémentaires par construction.

#### **4.2 Modélisation computationnelle de la synergie des combinaisons de PAMP**

La modélisation en réseau de la signalisation par PRR a substantiellement mûri au cours des cinq dernières années. La signalisation combinatoire par PAMP intègre les entrées à travers des facteurs de transcription partagés (NF- $\kappa$ B, IRF3, IRF7), à travers une régulation croisée des sorties cytokiniques (amplification par TLR9 de la signalisation TLR4, modulation par STING du trafic de TLR4), et à travers des phénotypes divergents ou convergents de maturation des cellules dendritiques. Les modèles computationnels de ces interactions ont identifié des combinaisons spécifiques de récepteurs attendues pour produire un maximum de synergie, un minimum de redondance, et des profils de relargage cytokinique acceptables.

Un exemple spécifique validé empiriquement : la double agonisme TLR7 plus TLR9 produit une régression tumorale dans des modèles murins où aucun des agonistes seuls n'est efficace (Zhao et coll. 2014). D'autres synergies et antagonismes documentés incluent CpG-A TLR9 plus MPLA TLR4 (synergique pour l'induction d'IFN- $\gamma$ ), STING plus TLR7/8 (synergique pour la maturation des CD dans certains contextes), et la pré-activation de STING suivie de TLR9 (antagoniste ; le STING

désensibilise les réponses TLR9 ultérieures) (Bhatnagar et coll. 2022 ; Gehrcken et coll. 2025).

Pour le cadre Neo-Coley v2, cela fournit un outil de conception rationnelle des protocoles dont Coley ne disposait pas. Là où Coley combinait empiriquement deux espèces de bactéries, la conception moderne des protocoles peut spécifier des combinaisons d'agonistes synthétiques prédites pour produire des phénotypes cytokiniques et de maturation des CD spécifiques. Ce point est repris à la Section 5.

### **4.3 Sélection des patients fondée sur les biomarqueurs**

Le jeu de données de l'essai SYNB1891, lorsqu'il est réanalysé en prêtant attention aux profils immunitaires tumoraux de référence, démontre que les patients présentant des populations détectables de cellules dendritiques CD11c+ dans les biopsies pré-thérapeutiques ont montré à la fois une activation moléculaire et les réponses de stabilisation les plus longues, tandis que les tumeurs « désertiques » sur le plan immunitaire n'ont montré ni l'une ni l'autre à aucun niveau de dose (Luke et coll. 2023, analyses supplémentaires). Ce schéma est cohérent avec la littérature plus large sur les classifications immunitaires tumorales : les tumeurs T-inflammées répondent aux thérapies immunitaires ; les tumeurs désertiques sur le plan immunitaire n'y répondent pas.

Pour le cadre Neo-Coley v2, l'implication est que la réponse à l'activation combinatoire par PAMP requiert une infrastructure préexistante de cellules présentatrices d'antigènes. La sélection des patients doit inclure une évaluation du profil immunitaire tumoral de référence (densité de CD11c+, schémas d'infiltration T, expression du CMH).

### **4.4 Considérations posologiques**

Le brouillon initial de cet article proposait un schéma de dosage en cycles pulsés (phase d'induction, intervalle de repos, impulsions répétées avec rotation de souches) sur la base d'une interprétation du patient n° 11 de Karbach 2012, chez qui une période de repos de trois mois semblait réinitialiser les réponses cytokinique et fébrile. L'expérience clinique publiée des protocoles d'induction soutenue de fièvre utilisant des médicaments contenant des PAMP homologués, documentée par Reuter, Oettmeier et Hobohm (2018) à travers 523 inductions de fièvre chez 131 patients, indique que l'épuisement de l'induction fébrile n'est pas observé dans la pratique clinique sur des durées pluri-mensuelles : la même dose continue à produire des réponses fébriles comparables sur plusieurs mois. Cette observation empirique publiée supersède l'interprétation spéculative tirée d'un patient unique.

Le cadre révisé abandonne donc le dosage en cycles pulsés comme stratégie d'atténuation de la tolérance. L'administration continue sur des durées de plusieurs mois demeure la base du protocole, cohérente avec la pratique historique de Coley et avec l'expérience clinique des équipes de Reuter, Oettmeier et Hobohm. Les décisions posologiques peuvent encore incorporer des considérations pragmatiques (laisser aux phases d'expansion lymphocytaire le temps de s'aligner sur la temporalité de l'immunité adaptative, accommoder la qualité de vie du patient, gérer les contraintes

logistiques des protocoles pluri-mensuels), mais relèvent du jugement clinique plutôt que d'une atténuation nécessaire d'une limitation pharmacologique.

Une considération connexe concerne le développement d'anticorps anti-PAMP. La littérature clinique et préclinique disponible n'établit pas les anticorps neutralisants dirigés contre les PAMP comme un obstacle cliniquement significatif au dosage soutenu pour la plupart des catégories de PAMP, à l'exception possible de la lectine de gui et de la flagelline. Le cadre ne traite donc pas la neutralisation anticorps-dépendante comme une considération posologique principale.

#### 4.5 La fièvre comme orchestrateur moléculaire

L'ajout le plus conséquent à la thèse convergente tient à ce que le dossier moléculaire concernant le rôle de la fièvre dans l'orchestration immunitaire est devenu substantiellement plus clair que ne l'autorisait la publication de Reuter et coll. de 2018. Le corpus de travaux émergeant des laboratoires de Repasky et d'Evans au Roswell Park, conjugué à la littérature plus large sur l'immunologie des protéines de choc thermique, fournit désormais un compte rendu mécanistique des raisons pour lesquelles le stress thermique fébrile entre 39 et 40 °C n'est pas un simple marqueur du relargage cytokinique mais une composante active et partiellement indépendante de la réponse immunitaire.

Cinq effets distincts du stress thermique dans la plage fébrile ont été caractérisés.

Premièrement, **la maturation des cellules dendritiques est induite directement par la température dans la plage fébrile via la régulation à la hausse de HSP90** (Basu et Srivastava 2003). Une brève exposition à une température élevée produit une transition immature-mature des CD, indépendante de la maturation pilotée par les PAMP et complémentaire à celle-ci. Cela implique que PAMP et fièvre agissant conjointement produisent une activation des CD plus complète que chacun isolément, prédiction que le cadre rend explicite.

Deuxièmement, **le trafic des lymphocytes T à travers les veinules à endothélium élevé (HEV) est renforcé par le stress thermique fébrile via la trans-signalisation par l'IL-6** (Evans, Repasky et Fisher 2015). La fièvre régule à la hausse la densité intravasculaire d'ICAM-1 dans les HEV, favorise l'adhésion par la L-sélectine via la signalisation MEK1-ERK1/2 dans les lymphocytes, et augmente l'extravasation des lymphocytes T dans les ganglions et dans les tumeurs. La base moléculaire inclut la liaison de HSP90 aux intégrines  $\alpha 4$ , activant la voie FAK-RhoA qui pilote la migration adhésion-dépendante ; cet effet a été caractérisé spécifiquement à 40 °C (Lin et coll. 2019).

Troisièmement, **l'activité cytolytique des cellules NK est renforcée par le stress thermique**, via l'induction de l'expression de la séquence A apparentée au polypeptide du CMH de classe I (MICA) sur les cellules cibles et via le regroupement du récepteur NKG2D à la surface de la cellule NK (Evans, Repasky et Fisher 2015). Cet effet opère indépendamment de l'amorçage T et fournit un bras cytotoxique parallèle, engagé par la fièvre mais non par la délivrance intratumorale de PAMP en l'absence de stress thermique systémique.

Quatrièmement, **la présentation croisée des antigènes au CMH de classe I**

**est augmentée par les protéines de choc thermique extracellulaires libérées pendant le stress thermique**, qui lient et chaperonnent les antigènes peptidiques dans la voie de présentation croisée des cellules dendritiques (Srivastava 2002). C'est le substrat moléculaire de l'effet de vaccination *in situ* classiquement attribué à la thérapie de Coley : les antigènes tumoraux libérés durant la réponse inflammatoire sont liés par les HSP libérées dans le même contexte, puis présentés comme cibles aux lymphocytes T CD8+ avec une efficacité substantiellement supérieure à ce qu'on observe en l'absence de stress thermique.

Cinquièmement, **le recrutement et la fonction des neutrophiles sont régulés à la hausse** par l'hyperthermie fébrile via des mécanismes dépendants du G-CSF et de la CXCL8, avec une capacité accrue de bouffée respiratoire qui contribue à la fois à la destruction bactérienne et au stress des cellules tumorales (Evans, Repasky et Fisher 2015).

L'implication collective est conceptuellement significative. L'affirmation du cadre est que la fièvre dans la plage 39–40 °C n'est pas simplement un effet secondaire à tolérer pour obtenir le relargage cytokinique, mais plutôt un contributeur actif et partiellement indépendant à l'orchestration immunitaire. Les mécanismes engagés par la fièvre — renforcement du trafic dans les HEV, présentation croisée médiée par les HSP, cytolyse NK, maturation des CD, recrutement neutrophilique — semblent ne pas être produits par le seul relargage intratumoral de cytokines, et ne sont pas engagés par les approches modernes d'immunothérapie bactérienne conçues pour éviter la réponse thermique systémique. Cela offre une explication mécanistique cohérente, au niveau de l'hypothèse, des raisons pour lesquelles des approches comme SYNBI891 peuvent produire un engagement confirmé de la cible (la composante cytokinique intratumorale) sans réponse durable (l'orchestration systémique est absente) : elles peuvent reproduire la composante inflammatoire locale tout en perdant l'orchestration systémique que la fièvre fournit. Cela concorde également avec l'observation selon laquelle les protocoles historiques de Coley et les cas modernes documentés qui leur correspondent mettent l'accent sur la titration spécifique vers une fièvre soutenue à 39–40 °C. Ces affirmations sont testables par les prédictions spécifiées à la Section 7.

#### **4.6 Fièvre induite par les cytokines et hyperthermie corporelle entière**

Les mécanismes ci-dessus opèrent au niveau du stress thermique systémique, indépendamment de la manière dont ce stress est atteint. C'est un point important pour les options d'implémentation développées à la Section 5 : l'affirmation du cadre concernant le stress thermique porte sur la *température*, et non sur la *manière* dont la température est obtenue.

Dans le protocole original de Coley, la fièvre était générée entièrement par la réponse cytokinique à la préparation bactérienne injectée. Coley ne disposait d'aucun équipement de chauffage externe ; la dose bactérienne était titrée à la hausse au fil des injections successives jusqu'à ce que chaque patient atteignît de manière fiable la plage cible de 39–40 °C. C'est également le schéma opérationnel à la Klinik im Leben et à travers le réseau clinique d'Hobohm en 2025 : les médicaments bactériens contenant des PAMP sont administrés, et le relargage cytokinique qui en

résulte produit la fièvre directement.

Un cocktail multi-PAMP synthétique produit la même réponse pyrogène par la même voie biologique. Les cytokines induites — IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  — agissent sur l'aire préoptique hypothalamique pour élever le point de consigne thermique du corps, exactement comme le font les PAMP bactériens. La titration de la dose en fonction de la fièvre comme critère pharmacodynamique, méthode utilisée par Coley et validée par Karbach en 2012 dans un contexte BPF moderne, s'applique directement au cocktail synthétique.

L'hyperthermie corporelle entière (HCE) externe à 39-40 °C est une alternative ou un complément cliniquement établi dont la littérature de soutien est substantielle. Deux plages thermiques principales sont utilisées : l'HCE extrême (41-42 °C) pour les effets cytotoxiques directs sur les cellules tumorales, et l'HCE à plage fébrile (39-40 °C) pour l'activation immunitaire. Le protocole à plage fébrile est celui qui est pertinent pour le cadre Neo-Coley v2. Les patients sont placés dans un environnement chauffant contrôlé — chambre à chaleur radiante, combinaison à perfusion d'eau, ou cabine infrarouge sous pression — et la température corporelle centrale est élevée jusqu'à la plage cible puis maintenue pendant une à plusieurs heures.

Une revue systématique de 2025 documente les effets biologiques thermo-dépendants de l'hyperthermie induite. À 39 °C, le mécanisme dominant est l'activation immunitaire : adhésion accrue des leucocytes à l'endothélium, trafic accru des cellules immunitaires dans le micro-environnement tumoral, induction et relargage des HSP, et renforcement de la présentation antigénique. La revue note que l'hyperthermie dans cette plage « imite la fièvre » et que le profil cytokinique induit est similaire à celui d'une réponse fébrile naturelle (Lukácsi, Munkácsy et Gyórfy 2024).

Pour l'implémentation du protocole, l'HCE est surtout utile comme complément dans trois scénarios spécifiques : les patients dont la réponse cytokinique à l'administration titrée de PAMP n'atteint pas la plage fébrile cible, même aux doses limitées par la sécurité ; les conceptions d'essais en phase précoce où la température directement mesurée et contrôlée de l'extérieur offre des avantages de reproductibilité face à la variabilité cytokinique d'un patient à l'autre ; et les patients chez lesquels la fièvre induite par cytokines est contre-indiquée ou limitée (patients âgés, patients atteints de pathologies majorant le risque de syndrome de relargage cytokinique, ou patients sous médicaments émuissant la réponse pyrogène).

Dans les contextes cliniques standard dépourvus d'équipement d'HCE, le protocole en cocktail seul constitue la recommandation du cadre. L'écart de coût est substantiel : les séances d'HCE en établissement spécialisé coûtent environ 1 500 à 5 000 USD par séance ; les séances en cocktail seul en clinique standard coûtent environ 50 à 250 USD par séance. Sur un protocole complet de 12 mois avec 30 à 50 séances, l'écart de coût par patient se chiffre en dizaines à faibles centaines de milliers de dollars.

**La surveillance thermique est essentielle quelle que soit la modalité.** La surveillance continue de la température centrale durant chaque séance est essentielle, que la composante thermique soit délivrée par fièvre induite par cytokines, par HCE, ou par les deux. Plusieurs technologies sont accessibles à faible coût : pilules de température ingérables (e-Celsius, CorTemp ; environ 50-75 USD



par pilule, mesure de référence de la température centrale, transmission sans fil pendant 24–36 heures), capteurs de flux thermique non invasifs (CORE de greenteg ; environ 300 USD, validés contre la mesure œsophagienne en recherche), et thermomètres infrarouges tympaniques pour les vérifications périodiques. Chacune de ces technologies soutient un protocole où la température est vérifiée toutes les quelques minutes et où l'opérateur intervient si des seuils prédéfinis sont franchis : antipyrétique (paracétamol) si la température centrale s'approche de 40,0–40,5 °C, refroidissement actif (poches froides, air ambiant) si elle dépasse 41 °C.

Le mécanisme de stress thermique du cadre opère dans la plage 39–40 °C. En dessous de 38,5 °C, l'amplification immunitaire prédite est insuffisante ; au-dessus de 41 °C, les considérations de sécurité dominent. La fenêtre posologique est suffisamment étroite pour exiger une surveillance, mais suffisamment large pour être atteignable par les méthodes de titration établies.

---

## 5. Options d'implémentation : approches bactériennes, synthétiques et hybrides

La thèse convergente de la Section 3 et les extensions de connaissances modernes de la Section 4 spécifient ce que le système immunitaire doit recevoir pour produire une réponse durable : activation combinatoire par PAMP, fièvre soutenue, durée pluri-mensuelle, fonction immunitaire de l'hôte préservée. Le cadre est silencieux sur la manière dont le signal d'activation est délivré. Trois options d'implémentation sont passées en revue dans cette section, l'option synthétique étant développée en détail car elle adresse le problème de fabrication qui a contraint chaque essai bactérien moderne.

### 5.1 Préparations bactériennes entières

L'implémentation historique et la plus étudiée utilise des préparations bactériennes entières inactivées par la chaleur. Les deux options principales sont les suivantes.

**Vaccins bactériens mixtes (classe MBV).** La préparation originale de Coley associait *Streptococcus pyogenes* et *Serratia marcescens* inactivés par la chaleur. L'essai Karbach 2012 utilisait une préparation MBV contemporaine de qualité BPF. La Febrivax-C de MBVax Bioscience représentait une tentative de fabriquer un équivalent contemporain cohérent. L'approche MBV engage plusieurs PAMP (TLR2 par les composants pariétaux Gram positif, TLR4 par le LPS, TLR9 par l'ADN bactérien non méthylé, NOD1/NOD2 par le peptidoglycane) au sein d'une seule préparation présentant physiquement au système immunitaire la signature bactérienne. La principale limitation est la complexité de fabrication : produire à l'échelle industrielle des préparations bactériennes entières de qualité BPF cohérentes est techniquement exigeant, et cette limitation a substantiellement contribué à l'arrêt du programme MBVax en 2017.

**OK-432 (Picibanil).** Homologué au Japon en 1975 et utilisé de manière continue depuis, OK-432 est une préparation de *Streptococcus pyogenes* souche Su traitée par la chaleur et la pénicilline. C'est la source de PAMP bactériens entiers la plus

étudiée cliniquement disponible à l'échelle mondiale, avec une expérience cumulée chez plus de 100 000 patients. En tant que préparation mono-espèce, elle engage un profil PAMP plus étroit que le MBV mais bénéficie d'une infrastructure de fabrication et réglementaire établie.

## 5.2 Pathogènes vaccinaux atténués vivants

Une catégorie à inclure aux côtés des options bactérienne et synthétique est l'utilisation de pathogènes vaccinaux atténués vivants comme sources de PAMP. Les principaux avantages sont qu'il s'agit de médicaments déjà homologués avec une fabrication établie, qu'ils se répliquent transitoirement et fournissent donc une délivrance soutenue du signal à partir d'une administration unique, et qu'ils engagent des profils PAMP plus larges que les composants purifiés.

**BCG (Bacille de Calmette-Guérin).** L'immunothérapie bactérienne atténuée vivante la plus établie cliniquement. Le BCG intravésical est le traitement de référence du cancer de la vessie non invasif sur le muscle, avec une expérience de sécurité de plusieurs décennies et une efficacité bien caractérisée. Le BCG engage TLR2, TLR4, NOD2 et STING (par les dinucléotides cycliques bactériens), fournissant un profil PAMP plus large que n'importe quel agoniste synthétique unique. Des protocoles systémiques et sous-cutanés de BCG ont été étudiés dans divers cancers, avec des signaux positifs intermittents.

**Autres pathogènes vaccinaux homologués.** Le vaccin atténué contre la rougeole (souche Edmonston), le vaccin atténué contre la poliomyélite (souche Sabin), le virus de la vaccine modifié (souche Ankara) et le vaccin contre la fièvre jaune (souche 17D) ont tous été étudiés comme agents oncolytiques ou immunomodulateurs en immunothérapie anticancéreuse. Chacun engage des combinaisons distinctives de PAMP (ARN viral via TLR3 et TLR7/8 pour la rougeole et la poliomyélite ; combinaisons incluant TLR2 et TLR4 pour la vaccine). Le talimogène laherparepvec (T-VEC), virus herpès simplex modifié, est homologué pour le mélanome avec une efficacité clinique établie.

L'approche par pathogènes vaccinaux atténués vivants offre un avantage distinct que les agonistes synthétiques purifiés ne procurent pas : une cinétique temporelle de présentation antigène-et-PAMP qui mime celle de l'infection authentique. Un organisme atténué se répliquant présente ses signatures moléculaires au cours des jours de sa réplication et de sa clairance, générant un signal PAMP soutenu à partir d'une administration unique. Cela peut être pertinent au regard de l'exigence de durée de traitement pluri-mensuelle du cadre : une série d'administrations atténuées espacées sur des mois peut produire un engagement soutenu efficace avec moins d'événements posologiques individuels que l'administration continue d'agonistes synthétiques.

**Validation clinique récente de la logique combinatoire.** Une instance récente et cliniquement significative de l'architecture combinatoire proposée par ce cadre est l'homologation par la FDA (avril 2024) du nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA, également désigné N-803), un superagoniste de l'IL-15, en association avec le BCG intravésical pour le cancer de la vessie non invasif sur le muscle avec carcinome in situ réfractaire au BCG. L'essai pivot de phase 2/3 QUILT-3.032 (Chamie et

coll. 2023, *NEJM Evidence*) a rapporté un taux de réponse complète de 71 % chez des patients ayant antérieurement échoué à la monothérapie par BCG, avec des durées de réponse atteignant 54 mois. Cette combinaison implémente, à une échelle anatomique localisée, l'architecture centrale que le cadre Neo-Coley v2 propose : un agent bactérien riche en PAMP (le BCG, engageant TLR2, TLR4, NOD2 et STING) associé à une amplification soutenue de la réponse immunitaire qui en résulte (le superagoniste IL-15 induisant l'expansion des cellules NK et des lymphocytes T CD8+ sans expansion des lymphocytes T régulateurs). Le résultat de QUILT-3.032 constitue le signal clinique contemporain le plus net que la logique combinatoire se généralise au-delà des reproductions historiques systémiques de Coley, et il suggère que l'architecture pourrait s'étendre à d'autres contextes anatomiques où la délivrance intratumorale ou locorégionale d'agents riches en PAMP peut être associée à l'amplification de la réponse immunitaire qui en résulte.

### **5.3 Cocktails synthétiques de PAMP à composition définie : la boîte à outils moderne**

L'option synthétique utilise des agonistes synthétiques à composition définie pour les principaux récepteurs de reconnaissance de motifs. Les avantages sont opérationnels plutôt que biologiques : composition définie et reproductible, absence de dépendance manufacturière vis-à-vis de la croissance bactérienne, traitabilité réglementaire de chaque composant individuel, et capacité à ajuster la composition du cocktail à mesure que la science évolue. Le mécanisme est le même que pour les préparations bactériennes entières : engagement combinatoire multi-récepteur produisant la fièvre médiée par les cytokines et l'orchestration immunitaire en aval.

Six classes d'agonistes synthétiques sont disponibles pour le cocktail, chacune dotée d'une innocuité humaine documentée.

**TLR4 — Monophosphoryl Lipide A (MPLA).** Dérivé chimiquement détoxifié du LPS de *Salmonella minnesota*, homologué par la FDA comme composant des systèmes adjuvants AS04 (vaccin HPV Cervarix) et AS01 (vaccin contre le zona Shingrix). La détoxification préserve la capacité d'activation de TLR4 tout en réduisant la toxicité inflammatoire du LPS natif, la dose adjuvante homologuée étant fixée à 50 µg par administration vaccinale. Pour le cocktail Neo-Coley, le MPLA à ce niveau de dose constitue le principal moteur cytokinique et fébrile.

**TLR9 — Oligonucléotides CpG synthétiques.** Oligodésoxynucléotides synthétiques contenant des motifs CpG non méthylés (ODN CpG) de plusieurs classes structurales. Les agonistes de classe CpG-A produisent une forte induction d'interféron de type I via les cellules dendritiques plasmacytoïdes ; la classe CpG-B produit une activation B plus forte ; la classe CpG-C combine les caractéristiques des deux. Le vidutolimod, agoniste de classe CpG-A en formulation particulière pseudo-virale, a produit un taux de réponse objective de 25 % dans le mélanome métastatique réfractaire à l'anti-PD-1 (Ribas et coll. 2021), fournissant la preuve contemporaine la plus solide qu'un agonisme PAMP mono-récepteur peut produire une activité clinique significative même en dehors du cadre multi-récepteur. Les ODN de classe CpG-C à des doses comparables à celles du vidutolimod assurent l'engagement des pDC dans le cocktail Neo-Coley.

**TLR7/8 — Imidazoquinolines.** L'imiquimod est homologué par la FDA pour usage topique contre le carcinome basocellulaire et le carcinome épidermoïde superficiel. Le résiquimod a été étudié par voie systémique. NKTR-262 est un agoniste TLR7/8 conjugué à un polymère conçu pour une exposition systémique soutenue à toxicité systémique réduite. Ces agents engagent les cellules dendritiques plasmacytoïdes et produisent de fortes réponses interféron de type I. Le résiquimod à des doses informées par les études vaccinales adjuvantes assure l'engagement TLR7/8 additionnel dans le cocktail.

**TLR3 — Poly(I:C).** Agoniste synthétique d'ARN double brin. L'Hiltonol (poly-ICLC) est une formulation de poly(I:C) de qualité clinique avec une expérience clinique substantielle comme adjuvant vaccinal et dans les protocoles de vaccination par cellules dendritiques dans le glioblastome. Le rintatolimod (Ampligen) est un autre agoniste de TLR3 avec un historique réglementaire. L'inclusion d'un agoniste de TLR3 élargit le profil d'activation du cocktail vers l'induction d'interféron de type I caractéristique de la réponse antivirale, sur le principe que la préparation originale de Coley contenait des acides nucléiques susceptibles d'engager plusieurs récepteurs endosomaux de détection d'ARN.

**TLR2 — Pam3CSK4 et variants lipopeptidiques.** Lipopeptides triacylés synthétiques engageant l'hétérodimère TLR2/TLR1. L'Amplivant est un dérivé de Pam3CSK4 en développement clinique pour des applications d'adjuvant à peptides longs synthétiques. Ils fournissent la signature bactérienne Gram positif dans le cocktail.

**STING — Agonistes dinucléotidiques cycliques.** Plusieurs composés en développement clinique, ADU-S100 (MIW815) étant le plus étudié cliniquement (Meric-Bernstam et coll. 2022). L'engagement du STING à l'extrémité inférieure des doses tolérées dans les essais en monothérapie d'ADU-S100, administré simultanément avec les autres composants pour éviter l'antagonisme de pré-activation documenté avec TLR9 (Gehrcken et coll. 2025), complète le cocktail.

**Le cocktail synthétique composite.** Une composition initiale représentative associant les six classes de récepteurs :

- MPLA à 50 µg par dose (calibration AS04), agoniste de TLR4 fournissant le principal moteur cytokinique et fébrile ;
- un ODN de classe CpG-C à des doses comparables à celles du vidutolimod, agoniste de TLR9 assurant l'engagement des pDC ;
- un agoniste synthétique de STING à dinucléotide cyclique à l'extrémité inférieure des doses tolérées dans les essais en monothérapie, assurant l'engagement du STING ;
- le résiquimod ou un agoniste TLR7/8 comparable, à des doses informées par les études vaccinales adjuvantes ;
- le Pam3CSK4 ou l'Amplivant, agoniste de TLR2, à des doses informées par les travaux sur les vaccins à peptides longs synthétiques ;
- optionnellement, le poly-ICLC (TLR3) à des doses adjuvantes standard.

Le cocktail est administré par voie sous-cutanée, dose titrée selon le critère fébrile lors des séances initiales. La dose du cocktail est ajustée à la hausse jusqu'à ce que chaque patient atteigne de manière fiable une température centrale soutenue

entre 39 et 40 °C pendant au moins 2 heures. Une fois cette dose établie pour un patient donné, elle est maintenue pour les séances ultérieures. La composition spécifique ci-dessus est provisoire ; la première phase de toute investigation sérieuse de l'implémentation synthétique consisterait en une optimisation préclinique du cocktail, qui en réviserait probablement substantiellement la composition.

#### **5.4 Composant F : Redirection antigénique tumorale par marquage avec antigènes de rappel**

Les mécanismes du cadre pour la reconnaissance tumeur-spécifique — vaccination personnalisée contre les néo-antigènes, vaccination *in situ* à partir de la mort cellulaire tumorale induite par les PAMP, et destruction médiée par les NK des cellules stressées — présentent chacun des limitations. Les vaccins anti-néo-antigènes ne ciblent que les mutations identifiées dans la biopsie tumorale et omettent les cellules tumorales qui n'expriment pas ces mutations, laissant l'hétérogénéité tumorale comme mécanisme d'échappement persistant. La vaccination *in situ* est imprévisible quant aux antigènes libérés et présentés. Les réponses NK, bien qu'importantes, ne génèrent pas la mémoire adaptative durable qui prévient la récurrence à long terme.

Une stratégie complémentaire qui a accumulé une validation préclinique substantielle ces dernières années est la **redirection par antigènes de rappel** : faire en sorte que les cellules tumorales affichent des antigènes contre lesquels le patient possède déjà une forte immunité préexistante, de sorte que les lymphocytes T mémoires et les anticorps de rappel du patient — générés des décennies plus tôt par la vaccination infantile, ou plus récemment par la vaccination SARS-CoV-2 — attaquent les cellules tumorales marquées. Quatre lignes de travaux publiés démontrent le mécanisme dans des modèles animaux et dans de petites études cliniques :

- Mitchell, Batich et coll. dans le groupe Sampson à Duke ont démontré que le pré-conditionnement du site du vaccin à cellules dendritiques par l'anatoxine tétanique/diphtérique améliorerait significativement le retour ganglionnaire et la réponse clinique chez les patients atteints de glioblastome (Mitchell et coll. 2015, *Nature*). C'était la démonstration clinique fondatrice du fait que les mécanismes de rappel antigénique pouvaient renforcer les réponses immunitaires antitumorales chez l'humain.
- Le groupe Gravekamp a développé une *Listeria monocytogenes* atténuée modifiée pour délivrer un fragment non cytolytique de l'anatoxine tétanique à l'intérieur des cellules tumorales, réactivant les lymphocytes T mémoires dérivés de la vaccination infantile contre les cellules pancréatiques cancéreuses désormais infectées (Selvanesan et coll. 2022, *Sci Transl Med* ; brevets antérieurs et préprints bioRxiv).
- Un groupe de Yale a récemment développé une plateforme LNP-ARN qui délivre des molécules CMH de classe I chargées d'épitopes de la protéine spike du SARS-CoV-2 sélectivement aux cellules tumorales dans des modèles murins, exploitant l'immunité anti-spike désormais largement présente dans la population vaccinée mondiale (Xue et coll. 2025, *Nature Communications*). C'est la démonstration la plus avancée techniquement et la plus récente, et la plus directement pertinente pour le cadre proposé ici.

- Le programme du poliovirus oncolytique PVSRIPO à Duke (Brown, Bigner et coll.) a invoqué le mécanisme par antigène de rappel dans le cadre de son mécanisme d'action dans les essais sur le glioblastome.

Ce qu'aucune de ces études publiées n'a testé — et ce qui constituerait la contribution spécifique du cadre — est l'intégration de la redirection par antigène de rappel au protocole multi-composant complet de Neo-Coley v2. Chaque approche publiée a utilisé un antigène de rappel unique, n'a pas été combinée à l'activation par cocktail multi-PAMP, n'a pas exploité le stress thermique fébrile soutenu pour amplifier le trafic des lymphocytes T mémoires de rappel, et n'a pas été superposée à la vaccination personnalisée contre les néo-antigènes.

**Conception du Composant F.** Un cocktail multi-rappel ARN-LNP, optimisé pour une délivrance tumeur-tropique, transporte des ARN codant simultanément plusieurs antigènes de rappel. Composition initiale :

- sous-unité de la protéine spike du SARS-CoV-2 (ou épitopes immunodominants sélectionnés). L'immunité anti-spike est essentiellement universelle dans les populations vaccinées ; la durabilité des titres est bien documentée ;
- fragment C de l'anatoxine tétanique (non cytolytique). L'immunité anti-tétanos est essentiellement universelle dès la vaccination infantile dans les pays disposant de programmes d'immunisation de routine ; le fragment C non cytolytique est la même construction validée dans les travaux du groupe Gravekamp sur *Listeria* ;
- optionnellement, des antigènes de rappel additionnels (fragment d'anatoxine diphtérique, épitopes de capsid polio pour les patients porteurs d'une immunité contre le poliovirus sauvage, épitopes rougeole ou oreillons) sélectionnés selon le profil d'immunité préexistante individuelle du patient.

Délivrance tumeur-tropique par modifications de surface des LNP ciblant des récepteurs surexprimés sur le type tumoral traité — par exemple peptides ciblant HER2 pour les tumeurs HER2+, peptides liant l'EGFR pour les tumeurs ORL ou colorectales, peptides liant l'EpCAM pour de nombreux cancers épithéliaux. Les travaux LNP de Xue et coll. 2025 et les programmes académiques parallèles ont démontré l'ingénierie LNP tumeur-tropique à l'échelle préclinique.

**Dépistage pré-thérapeutique :** confirmation de l'immunité de rappel du patient par mesure des titres (anti-spike, anti-tétanos, anti-polio selon les cas). Vaccination de rappel administrée 4 à 6 semaines avant l'initiation du protocole si l'un des titres est inférieur au seuil requis pour une réponse de rappel vigoureuse.

**Intégration du schéma posologique :** ARN-LNP administré 48 à 72 heures avant chaque dose de cocktail multi-PAMP durant l'induction. Cette synchronisation place l'expression maximale des antigènes de rappel sur les cellules tumorales coïncidant avec le pic de fièvre, le relargage cytokinique et le trafic médié par HEV des lymphocytes T mémoires de la périphérie vers la tumeur. Le vaccin anti-néo-antigènes continue à fournir la direction spécifique des mutations tumorales ; la couche d'antigènes de rappel fournit un marquage universel indépendant des mutations que la tumeur exprime.

**Considération de tolérance à la plateforme LNP.** L'administration d'ARN-LNP

n'est incluse que durant l'induction (semaines 1-8) et les trois premiers mois de la maintenance. La maintenance ultérieure n'utilise pas d'ARN-LNP, afin d'éviter la tolérance à la plateforme LNP elle-même, documentée comme préoccupation lors d'administrations répétées de LNP.

**Considérations de fabrication et réglementaires.** L'infrastructure de fabrication d'ARN-LNP existe à l'échelle industrielle (les vaccins COVID-19 l'ont prouvé), et la voie réglementaire pour les produits ARN-LNP est désormais établie. Les modifications de surface des LNP tumeur-tropiques constituent le principal élément d'ingénierie nouveau ; les travaux précliniques et précoces sur la délivrance LNP ciblée vers la tumeur progressent dans plusieurs programmes académiques et industriels.

**Population de patients.** Le Composant F apporte un bénéfice substantiel notamment dans les tumeurs à forte hétérogénéité mutationnelle (où la vaccination anti-néo-antigènes seule est la plus vulnérable à l'échappement) et chez les patients dotés d'une forte immunité de rappel préexistante (la majorité des adultes vaccinés). Pour les tumeurs aux options d'antigènes de surface limitées ou chez les patients à réponse de rappel émoussée, le protocole peut revenir à la configuration sans F.

Chaque élément individuel du Composant F est établi ou en développement clinique actif. La nouveauté réside dans la formulation multi-rappel, dans l'intégration au cocktail multi-PAMP et à la fièvre soutenue, et dans le schéma posologique coordonné — combinaisons qui, à la connaissance de l'auteur, n'ont pas été publiées comme protocole intégré.

## 5.5 Arbitrages et critères de sélection

Les trois options d'implémentation ne sont pas équivalentes. Chacune présente des avantages et des limitations distincts :

Propriété	Bactérienne entière	Atténuée vivante	Cocktail synthétique
Complexité de fabrication	Élevée	Moyenne (infrastructure vaccinale)	Faible
Largeur combinatoire des PAMP	Élevée	Moyenne à élevée	Moyenne (contrôlable)
Reproductibilité	Variable	Moyenne	Élevée
Traitabilité réglementaire	Difficile (problèmes historiques)	Voies existantes	Voies existantes par composant
Précision posologique	Limitée	Limitée	Élevée
Ajustabilité	Faible	Faible	Élevée

Propriété	Bactérienne entière	Atténuée vivante	Cocktail synthétique
Expérience clinique	Longue (ère Coley + Japon)	Longue (BCG, vaccins)	Moyenne (agonistes individuels)

La sélection entre options relève de la conception de l'essai et de la contrainte pragmatique plutôt que de la biologie fondamentale. Un investigateur clinique disposant d'une préparation MBV de haute qualité devrait l'utiliser ; disposant d'un protocole BCG établi, le BCG ; disposant de composants d'agonistes synthétiques de qualité clinique, le cocktail synthétique. Les prédictions du cadre s'appliquent à travers les trois implémentations, avec la nuance que le cocktail synthétique autorise la caractérisation dose-réponse la plus précise et les comparaisons inter-essais les plus reproductibles.

## 5.6 Pourquoi l'implémentation synthétique est faisable aujourd'hui

La version bactérienne de la thérapie de Coley est restée coincée dans des limbes réglementaires et manufacturiers depuis des décennies. Le programme MBVax Bioscience au Canada a produit une préparation bactérienne de qualité BPF de 2005 à 2017, a approvisionné des cas d'usage compassionnel et a accumulé des éléments de preuve d'activité au niveau des cas (MacAdam 2018), mais n'a pu progresser vers des essais formels parce que le coût de construction d'une installation pharmaceutique multi-millions de dollars pour la préparation bactérienne était prohibitif. L'essai Karbach 2012 a démontré la faisabilité technique mais n'a produit qu'une seule réponse objective. Le programme SYNBI891 a substitué des bactéries modifiées mais n'a produit aucune réponse objective et a été interrompu. Le travail clinique du groupe Hobohm s'est poursuivi en Europe en utilisant une combinaison de médicaments contenant des PAMP homologués et d'extraits bactériens (Reuter, Oettmeier et Hobohm 2018), avec une sécurité documentée mais sans l'échelle ni l'infrastructure d'essai requises pour établir définitivement l'efficacité.

L'implémentation synthétique du cadre est faisable en 2026 d'une manière qu'aucun de ces efforts n'a connu, pour six raisons spécifiques.

**Fabrication.** Chaque composant du cocktail peut être synthétisé par les méthodes établies pour la production pharmaceutique ou vaccinale. Le MPLA est aujourd'hui fabriqué à l'échelle par GSK et d'autres. Les oligonucléotides CpG sont fabriqués à l'échelle par plusieurs installations de synthèse oligonucléotidique. Les dinucléotides cycliques synthétiques sont produits pour les essais cliniques. Les agonistes TLR7/8 de la famille des imidazoquinolines sont fabriqués à des fins cliniques et commerciales. La synthèse lipopeptidique est routinière. Aucun de ces composants n'exige une nouvelle installation de fabrication. Le problème de fabrication de la préparation bactérienne, principal obstacle pratique à l'avancement de la thérapie de Coley, est dissous.

**Voie réglementaire.** Chaque composant du cocktail est soit homologué par la FDA pour une indication (MPLA dans des vaccins homologués, imiquimod



comme thérapie anticancéreuse homologuée), soit en essais cliniques actifs (agonistes CpG, dinucléotides cycliques, plusieurs agonistes TLR7/8), soit doté d'une innocuité humaine documentée par des études précoces complétées (dérivés de Pam3CSK4, poly-ICLC). Une nouvelle combinaison serait examinée selon les cadres réglementaires standard des produits combinés plutôt que comme nouvelle entité biologique. Les anticorps anti-PD-1 sont largement homologués. Les vaccins personnalisés contre les néo-antigènes à ARN messager ont une voie réglementaire récemment établie via les travaux sur le mRNA-4157 et l'autogène cevumérane.

**Préoccupations limitées de neutralisation humorale.** Les oligonucléotides courts, les petites molécules agonistes des TLR, les lipopeptides synthétiques et les lipides adjuvants chimiquement définis ne produisent pas de réponses anticorps neutralisantes significatives. C'est un avantage spécifique du cocktail synthétique par rapport aux préparations bactériennes entières : les anticorps anti-protéines bactériennes susceptibles de neutraliser des doses répétées de préparations de classe MBV ne sont pas générés par les équivalents synthétiques. L'expérience clinique indiquant que les PAMP en général ne produisent pas de réponses anticorps neutralisantes cliniquement significatives (à l'exception de la lectine de gui et possiblement de la flagelline) réduit encore cette préoccupation, mais le cocktail synthétique l'élimine catégoriquement.

**La tolérance est gérable par la composition du cocktail.** La tolérance spécifique au récepteur (tolérance endotoxinique pour TLR4, par exemple) se développe encore avec l'exposition prolongée à un agoniste unique. Le cocktail multi-récepteur signifie que tout récepteur individuel est engagé à une dose absolue plus faible que dans un protocole à voie unique, réduisant le taux de développement de la tolérance. En outre, la composition du cocktail peut être ajustée entre les cycles — substitution de composants ou ajustement des ratios au niveau d'entités chimiques individuelles — sans modifier la logique fondamentale du protocole. Les outils opérationnels pour gérer la tolérance spécifique au récepteur sont plus flexibles dans le protocole synthétique que dans le bactérien.

**Optimisation adaptative.** La composition du cocktail peut être ajustée en réponse à la compréhension scientifique évolutive du dialogue inter-PRR. Si un nouvel agoniste devient disponible avec des propriétés améliorées — meilleure sélectivité de récepteur, demi-vie plus longue, toxicité plus faible — il peut être substitué. Si la modélisation du dialogue inter-voies identifie un antagonisme problématique, le composant concerné peut être réduit ou remplacé. Si l'expérience clinique suggère qu'un récepteur est dispensable, le composant correspondant peut être retiré. La préparation bactérienne n'admet pas ce type de raffinement itératif ; ce qui est dans la bactérie est dans la bactérie.

**Délivable sans infrastructure spécialisée.** La configuration en cocktail seul du protocole ne requiert que ce qu'une clinique ambulatoire standard possède déjà : capacité d'injection sous-cutanée, plusieurs heures d'observation surveillée par séance, et un capteur continu de température centrale. Pas de chambre d'hyperthermie corporelle entière, pas d'installation de perfusion spécialisée, pas de suite d'imagerie haut de gamme. C'est ce qui rend le cadre extensible au-delà du petit nombre de centres dotés d'infrastructure d'HCE. La configuration augmentée par HCE est disponible là où elle apporte de la valeur, mais non comme prérequis à

l'avancement de l'essai ou au déploiement clinique éventuel.

Ces six raisons spécifient ensemble pourquoi l'implémentation synthétique pourrait avancer en 2026 d'une manière dont l'implémentation bactérienne ne l'a pas fait. La question de savoir si le cadre dans son ensemble fonctionne est empirique et requiert une mise à l'épreuve ; l'implémentation synthétique lève les obstacles opérationnels qui ont empêché que cette mise à l'épreuve sérieuse ait lieu.

---

## 6. La conception du protocole Neo-Coley v2

Cette section traduit la thèse convergente (Section 3), les extensions de connaissances modernes (Section 4) et les options d'implémentation (Section 5) en une conception de protocole spécifique susceptible de servir de base à un essai à l'initiative de l'investigateur, sous la supervision réglementaire et institutionnelle appropriée. Le protocole est spécifié au niveau des principes de conception, des catégories de composants, de la logique posologique et des critères d'évaluation. La conception est intentionnellement modulaire : les composants peuvent être substitués ou omis selon la disponibilité, le contexte réglementaire ou le type tumoral spécifique, sans compromettre l'intégrité du cadre sous-jacent.

### 6.1 Éligibilité et sélection des patients

**Types tumoraux d'intérêt principal.** Tumeurs solides histologiquement confirmées connues pour avoir manifesté une réponse à l'immunothérapie bactérienne historiquement, ou à la modulation immunitaire innée dans les essais modernes : sarcome des tissus mous, ostéosarcome, mélanome, carcinome rénal, carcinome urothélial, cancer du sein triple négatif, carcinome épidermoïde de la sphère ORL. Les autres types tumoraux ne sont pas exclus mais requièrent une justification additionnelle.

**Contexte de la maladie.** Deux contextes présentent un intérêt particulier. Le premier est la thérapie adjuvante ou périopératoire dans la maladie réséquée à haut risque, où le cadre serait mis à l'épreuve face à des schémas de récurrence documentés et bénéficierait d'un contexte de maladie résiduelle minimale. Le second est la maladie métastatique avancée après au plus une ou deux lignes de traitement antérieures, où le système immunitaire n'a pas été substantiellement compromis par une exposition cytotoxique prolongée.

**Exigences d'immunocompétence.** Numération lymphocytaire absolue  $\geq 1,0 \times 10^9/L$ , préférablement  $\geq 1,5$ . Aucune chimiothérapie lymphodéplétive dans les 30 jours précédents. Aucun usage de corticoïdes dépassant l'équivalent de prednisone 10 mg/jour dans les 14 jours précédents. Fonctions hématologique, rénale, hépatique et cardiopulmonaire suffisantes pour tolérer en sécurité une induction de fièvre jusqu'à 39,8 °C.

**Profil immunitaire tumoral.** Biopsie pré-thérapeutique démontrant une densité de cellules dendritiques CD11c+ au-dessus d'un seuil défini institutionnellement, avec expression documentée du CMH de classe I, et phénotype d'infiltration soit

T-inflamé soit exclu (les tumeurs véritablement « désertiques » sont exclues). Cette exigence reflète la Section 4.3 et vise à exclure les patients chez lesquels le cadre prédit que la réponse ne se produirait pas, quelle que soit la dose.

## 6.2 Composants thérapeutiques

Le protocole utilise quatre composants centraux, avec le Composant F comme cinquième composant optionnel.

**Composant A : activateur combinatoire de PAMP.** L'une des trois options d'implémentation développées à la Section 5 : préparation bactérienne entière (équivalent MBV ou OK-432), pathogène vaccinal atténué vivant (protocoles BCG, ou rougeole/polio/vaccine en contextes tumoraux appropriés), ou cocktail synthétique défini de PAMP (MPLA + CpG-A ou CpG-C + imidazoquinoline + agoniste STING + lipopeptide TLR2  $\pm$  poly-ICLC). La sélection est gouvernée par la disponibilité, l'accès à la fabrication et le contexte réglementaire. Le cocktail synthétique est préféré là où les avantages opérationnels développés à la Section 5.6 s'appliquent (la plupart des contextes contemporains).

**Composant B : vaccin personnalisé contre les néo-antigènes à ARN messenger.** Construit à partir du séquençage de l'exome entier de la tumeur réséquée ou biopsiée, jusqu'à neuf doses administrées sur les phases d'induction et de début de maintenance selon le schéma du mRNA-4157. Le vaccin fournit la couche de spécificité tumorale que l'activation large du Composant A ne fournit pas.

**Composant C : anticorps anti-PD-1.** Administré comme inhibiteur de checkpoint pour empêcher que la réponse T activée soit supprimée par l'épuisement induit par la tumeur. L'inclusion du Composant C est proposée comme hypothèse testable plutôt que comme intégration établie. Un scepticisme approprié est justifié quant à savoir si l'inhibition des checkpoints ajoute à l'effet du cadre, dans la mesure où le mécanisme central du cadre (activation innée large, fièvre, maturation des CD, engagement pluri-mensuel) opère en amont de l'épuisement T. La question de savoir si C apporte un bénéfice supplémentaire au-delà des Composants A et B devrait être mise à l'épreuve dans une conception d'essai factorielle telle qu'articulée à la Section 7.

**Composant D (optionnel et contraint) : chimiothérapie métronomique à faible dose.** Chez les patients requérant un contrôle de la masse tumorale, cyclophosphamide oral à faible dose (typiquement 50 mg/jour) ou agents comparables documentés pour produire une mort cellulaire immunogène sans lymphodéplétion. La chimiothérapie standard à dose maximale tolérée est incompatible avec le principe central du cadre relatif à la préservation de la fonction immunitaire, et explicitement contre-indiquée pendant la phase d'immunothérapie active. La chimiothérapie tue toutes les cellules à prolifération rapide, y compris les populations de cellules immunitaires dont dépend la réponse du cadre ; c'est une contrainte catégorielle, à l'exception des régimens spécifiques à faible dose, métronomiques ou immunomodulateurs (cyclophosphamide à faible dose, gemcitabine dans certains contextes) qui ont été démontrés ne pas déprimer les populations lymphocytaires et dendritiques pertinentes pour la réponse.

**Composant F (optionnel) : redirection multi-rappel par ARN-LNP.** Tel que

spécifié à la Section 5.4. Constructions ARN-LNP encodant le fragment C de l'anatoxine tétanique et/ou des épitopes de la protéine spike du SARS-CoV-2, administrées par voie intratumorale ou systémique avec délivrance tumeur-tropique, redirigeant l'immunité de rappel préexistante du patient contre les cellules tumorales. Proposé comme composant d'amplification potentiel pour les conceptions d'essais souhaitant le mettre à l'épreuve. Le dépistage pré-thérapeutique des titres de rappel est requis ; l'administration de LNP est limitée à l'induction et au début de la maintenance.

### 6.3 Critère pharmacodynamique et schéma posologique

Le protocole utilise **l'induction de fièvre comme critère pharmacodynamique principal** pour le Composant A. C'est la caractéristique opérationnelle déterminante de la conception, et la divergence principale d'avec la convention moderne de l'immunothérapie bactérienne.

**Phase d'induction (semaines 1 à 8).** Le Composant A est administré par voie sous-cutanée deux fois par semaine, la dose étant escaladée à chaque administration jusqu'à ce que des températures corporelles dans la plage 39,0–39,8 °C soient induites de manière fiable. Le paracétamol (1 g) n'est autorisé que comme intervention plafond si la température corporelle dépasse 39,8 °C ou se maintient au-dessus de 39,5 °C pendant plus de six heures. Les antipyrétiques sont par ailleurs suspendus, à rebours de la pratique clinique standard mais en cohérence avec la thèse centrale du cadre selon laquelle la réponse fébrile est le médicament, non un effet secondaire. La phase d'induction se poursuit jusqu'à ce que le patient ait obtenu au moins quatre séances consécutives avec une fièvre atteignant de manière fiable la plage cible à dose stable, ou pour un maximum de 8 semaines.

**Administration concomitante du vaccin.** Le Composant B (vaccin anti-néo-antigènes) est initié en semaine 1 si la fabrication du vaccin est achevée, ou dès que disponible, avec jusqu'à neuf doses administrées sur les phases d'induction et de début de maintenance selon le schéma du mRNA-4157. Vaccin et cocktail de PAMP sont administrés le même jour autant que possible, l'administration du vaccin suivant le pic fébrile de 24 à 48 heures, afin d'aligner l'amorçage adaptatif sur la phase la plus immunogène de la réponse innée.

**Composant F concomitant (si utilisé).** Les constructions ARN-LNP d'antigènes de rappel sont administrées 48 à 72 heures avant chaque dose du Composant A pendant la phase d'induction, plaçant l'expression maximale des antigènes de rappel sur les cellules tumorales au pic de la fièvre et du trafic médié par HEV des lymphocytes T.

**Inhibiteur de checkpoint concomitant.** Le Composant C est administré toutes les trois semaines à partir de la semaine 1, dans les bras d'essai qui l'incluent.

**Phase de maintenance (semaine 9 et au-delà).** Après l'achèvement de l'induction, le Composant A se poursuit avec une administration bi-hebdomadaire à la dose établie, soutenue sur une durée de traitement pluri-mensuelle. L'administration continue à la dose établie est cohérente avec le schéma historique de Coley et avec l'expérience clinique publiée des protocoles d'induction soutenue de fièvre sur plusieurs mois (Reuter, Oettmeier et Hobohm 2018), qui ne documente pas

d'épuisement de l'induction fébrile sur des intervalles de dosage prolongés.

**Durée totale.** Minimum douze mois de protocole, étendu à vingt-quatre mois pour les contextes adjuvants à haut risque. Cette durée est cohérente avec les protocoles historiques de Coley, qui s'étendaient sur des mois à des années, et avec l'expérience moderne documentée d'induction de fièvre pluri-mensuelle (Reuter, Oettmeier et Hobohm 2018).

## 6.4 Surveillance et évaluation de la réponse

**Surveillance de sécurité.** Signes vitaux, numération formule sanguine complète et bilan métabolique de base avant chaque administration du cocktail PAMP et à 24 heures après. Surveillance continue de la température centrale durant les douze heures suivant chaque dose au moyen d'une pilule de température ingérable (e-Celsius, CorTemp), d'un capteur de flux thermique (CORE de greenteg) ou d'un dispositif comparable de température centrale continue. La surveillance continue est essentielle pour confirmer le critère pharmacodynamique et pour permettre l'intervention plafond par antipyrétique si nécessaire. Évaluation des événements indésirables selon CTCAE.

**Surveillance des corrélats biologiques.** Panel cytokinique sérique (IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ ) au temps de référence, à six heures après la dose, et à vingt-quatre heures après la dose pour les trois premières administrations du Composant A, puis hebdomadairement durant l'induction. Cytométrie en flux multiplexée du sang périphérique pour les sous-populations lymphocytaires, les marqueurs d'activation NK et les marqueurs d'épuisement T au temps de référence et tous les trois mois.

**Surveillance de la réponse tumorale.** Imagerie en coupes (TDM ou IRM selon le type tumoral) toutes les huit semaines durant la première année, toutes les douze semaines ensuite. ADN tumoral circulant (ADNct) au temps de référence, en fin d'induction et toutes les six semaines ensuite. La dynamique de l'ADNct est de plus en plus reconnue comme un signal précoce plus sensible de l'effet du traitement que l'évaluation RECIST basée sur l'imagerie, en particulier dans les contextes inflammatoires où la pseudo-progression est biologiquement attendue.

**Échéances de biopsie tumorale.** La biopsie pré-thérapeutique est obligatoire, à la fois pour l'éligibilité (densité CD11c+) et pour le profilage moléculaire de référence. La biopsie de fin d'induction (semaines 8 à 9) est optionnelle mais fortement recommandée pour l'analyse des corrélats biologiques. La biopsie à tout événement ultérieur de progression est effectuée si accessible, pour la caractérisation des mécanismes de résistance.

## 6.5 Définitions de la réponse et règles d'arrêt

La logique de réponse du cadre diffère de l'évaluation conventionnelle de la réponse en essai clinique sur un point important : un bénéfice durable peut suivre une progression radiographique précoce apparente, en particulier durant la phase d'induction où la pseudo-progression inflammatoire est biologiquement attendue. Les règles d'arrêt sont conçues pour accommoder ce phénomène.

**Critères de poursuite.** Le protocole est poursuivi si l'un des éléments suivants s'applique : maladie stable ou en amélioration à l'imagerie ; ADNct stable ou en déclin ; bénéfice clinique selon l'évaluation patient-clinicien ; augmentation confirmée par biopsie de l'infiltration immunitaire tumorale au temps de fin d'induction.

**Critères d'arrêt.** Le protocole est arrêté pour : progression non équivoque confirmée à la fois par l'imagerie et l'ADNct à deux évaluations consécutives à huit semaines ; toxicité cumulative de grade 3 ou supérieur non gérée adéquatement par les soins de soutien standard ; ou retrait du patient.

**Gestion des événements indésirables.** Fièvre et frissons de grade 1 à 2 sont attendus et constituent l'effet pharmacodynamique recherché du protocole. Ils sont gérés par hydratation et paracétamol limité selon les règles posologiques ci-dessus. Le syndrome de relargage cytokinique de grade 3 ou supérieur est géré selon les protocoles institutionnels standard du SRC, le tocilizumab étant disponible comme recours si nécessaire. Le jeu de données de sécurité de Reuter, Oettmeier et Hobohm (2018) — 523 inductions de fièvre chez 131 patients — fournit la principale base de preuve pour le profil d'événements indésirables attendu du protocole.

## 6.6 Résumé schématique

**Patient :** sélectionné par type tumoral, contexte de maladie (adjuvant à haut risque ou métastatique après une à deux lignes), immunocompétence préservée (numération lymphocytaire, absence de thérapie lymphodéplétive récente) et profil immunitaire tumoral (infrastructure CPA CD11c+ présente ; non « désert véritable »).

**Composants thérapeutiques :** - *A* : activateur combinatoire de PAMP. L'une des trois implémentations : préparation bactérienne entière (MBV, OK-432), pathogène vaccinal atténué vivant (BCG, variantes rougeole/polio/vaccine), ou cocktail synthétique défini (MPLA + CpG-C + imidazoquinoline + agoniste STING + lipopeptide TLR2 ± poly-ICLC). Sous-cutané, bi-hebdomadaire, dose titrée pour induire une fièvre 39,0-39,8 °C. - *B* : vaccin personnalisé contre les néo-antigènes à ARN messenger, intramusculaire, jusqu'à neuf doses, synchronisé pour suivre les pics fébriles. - *C* : anticorps anti-PD-1, intraveineux, toutes les trois semaines (composant testable). - *D (optionnel et contraint)* : chimiothérapie métronomique à faible dose si un contrôle de la masse tumorale est requis, en substitution explicite à la chimiothérapie cytotoxique conventionnelle. La chimiothérapie standard à DMT est contre-indiquée. - *F (optionnel)* : redirection ARN-LNP codant l'anatoxine tétanique ou les épitopes spike du SARS-CoV-2, exploitant l'immunité de rappel préexistante.

**Phases :** induction (semaines 1 à 8) → maintenance avec administration bi-hebdomadaire continue du Composant A, soutenue sur 12 à 24 mois au total.

**Critère pharmacodynamique :** fièvre soutenue dans la plage 39,0-39,8 °C, antipyrétiques utilisés uniquement comme plafond au-dessus de cette plage.

**Surveillance thermique** : température centrale continue via pilule ingérable ou capteur de flux thermique durant toutes les séances de dosage.

**Réponse mesurée par** : imagerie en coupes, ADNct, corrélats immunitaires sur biopsie et évaluation patient-clinicien du bénéfice.

---

## 7. Prédictions et falsificateurs

Un cadre qui ne peut être falsifié n'est pas un cadre scientifique, quelle que soit la quantité de preuves de soutien que l'on puisse assembler en sa faveur. Cette section articule les prédictions empiriques spécifiques générées par le cadre Neo-Coley v2, et les résultats expérimentaux qui constitueraient des éléments à l'encontre de chaque prédiction. Les prédictions sont organisées en trois catégories : prédictions issues de la thèse convergente (7.1), prédictions issues des extensions de connaissances modernes (7.2), et prédictions spécifiques à l'implémentation synthétique (7.3). Un falsificateur décisif est articulé en 7.4.

### 7.1 Prédictions issues de la thèse convergente

**Prédiction 1 : l'activation multi-PAMP surpasse l'agonisme à voie unique à sortie cytokinique appariée.** Une comparaison randomisée d'un cocktail multi-PAMP (engageant au moins TLR4, TLR9 et STING) versus agonisme du STING à voie unique, calibrée pour produire des niveaux sériques de pointe équivalents pour IL-6, TNF- $\alpha$  et IFN- $\gamma$ , devrait produire des taux de réponse objective supérieurs et une survie sans progression plus longue dans le bras multi-PAMP. *Falsificateur* : réponse et survie équivalentes dans les deux bras à sortie cytokinique appariée.

**Prédiction 2 : le stress thermique fébrile soutenu contribue à la réponse indépendamment des niveaux cytokiniques de pointe.** Une comparaison randomisée d'administration fièvre-permise versus fièvre-supprimée du même agoniste à la même dose devrait produire des taux de réponse objective supérieurs dans le bras fièvre-permise. *Falsificateur* : réponse équivalente dans les deux bras, indiquant que la composante thermique systémique ne contribue pas indépendamment du relargage cytokinique intratumoral.

**Prédiction 3 : une durée de traitement mesurée en mois produit un bénéfice durable plus long que la durée mesurée en semaines.** Une comparaison randomisée d'un protocole d'induction de 8 semaines seulement versus d'un protocole de 12 mois avec dosage de maintenance continu devrait produire une survie sans récurrence plus longue dans le bras pluri-mensuel. *Falsificateur* : résultats à long terme équivalents.

**Prédiction 4 : la fonction immunitaire préservée est requise pour la réponse.** Une analyse de cohorte prospective de la réponse stratifiée selon la numération lymphocytaire absolue de référence, l'exposition cytotoxique antérieure et la densité de cellules dendritiques devrait révéler des taux de réponse substantiellement plus élevés chez les patients immunocompétents que chez les patients lourdement

prétraités, lymphopéniques ou déplétés en CPA. *Falsificateur* : taux de réponse comparables à travers les strates de statut immunitaire.

## 7.2 Prédiction issues des extensions de connaissances modernes

**Prédiction 5 : la couche de spécificité par néo-antigènes personnalisés augmente la durabilité de la réponse au-delà du cocktail PAMP seul.**

Une comparaison randomisée du cocktail PAMP avec versus sans vaccin ARN personnalisé anti-néo-antigènes concomitant devrait produire une survie sans récurrence plus longue dans le bras combiné. *Falsificateur* : durabilité équivalente avec ou sans la composante vaccinale.

**Prédiction 6 : les combinaisons de PAMP sélectionnées par modélisation prédictive de la synergie surpassent les cocktails combinés empiriquement à dose totale équivalente.**

Une comparaison randomisée d'un mélange PAMP construit empiriquement versus d'un cocktail rationnellement combiné avec composants et ratios spécifiés par modélisation de synergie/antagonisme de signalisation devrait produire des taux de réponse supérieurs ou une toxicité moindre à sortie cytokinique totale appariée. *Falsificateur* : résultats équivalents.

**Prédiction 7 : la densité de cellules dendritiques CD11c+ de référence prédit la réponse indépendamment de la dose.**

Une analyse biomarqueur prospective de la réponse stratifiée selon l'infrastructure CPA de référence devrait révéler un seuil de densité en dessous duquel les taux de réponse sont proches de zéro quelle que soit la dose. *Falsificateur* : réponse observée à travers toutes les strates de densité CPA.

**Prédiction 8 : le dosage continu soutenu produit une réponse stable sans épuisement de l'induction fébrile sur des protocoles pluri-mensuels.**

L'administration bi-hebdomadaire continue du Composant A à dose établie devrait maintenir l'induction fébrile dans la plage de température établie sur toute la durée du protocole de 12 à 24 mois chez la grande majorité des patients. *Falsificateur* : perte substantielle de la réponse fébrile dans les six premiers mois à dose stable, indiquant que l'épuisement de l'induction fébrile constitue effectivement un obstacle cliniquement significatif aux échelles pluri-mensuelles. (Cette prédiction supersède un cadrage antérieur en cycles pulsés/atténuation de la tolérance, retiré du cadre à la lumière de l'expérience clinique publiée documentée par Reuter, Oettmeier et Hobohm 2018.)

**Prédiction 9 : le stress thermique fébrile engage des mécanismes immunitaires non engagés par le seul relargage intratumoral de cytokines.**

Une analyse prospective des corrélats immunologiques devrait révéler que les protocoles fièvre-permise produisent, comparativement aux protocoles fièvre-supprimée à sortie cytokinique intratumorale appariée, des augmentations supérieures de : (a) lymphocytes T CD8+ infiltrant la tumeur ; (b) marqueurs d'activation NK dans le sang périphérique ; (c) antigènes tumoraux circulants liés aux HSP ; et (d) marqueurs de remodelage des veinules à endothélium élevé cohérents avec les mécanismes de trans-signalisation par IL-6 et HSP90- $\alpha$ 4 intégrine décrits à la Section 4.5. *Falsificateur* : profils immunologiques équivalents avec ou sans fièvre systémique permise.



### 7.3 Prédiction spécifique à l'implémentation synthétique

La proposition selon laquelle les agonistes synthétiques peuvent se substituer aux préparations bactériennes entières génère quatre prédictions testables additionnelles, plus une cinquième spécifique au Composant F.

**Prédiction A : le cocktail multi-PAMP synthétique produit des réponses immunologiques équivalentes en magnitude et en qualité à celles produites par les préparations bactériennes de Coley à niveaux d'engagement de récepteurs appariés.** Testable par comparaison directe tête-à-tête des profils cytokiniques, des marqueurs de maturation des CD, de l'activation des NK et de l'amorçage T dans des modèles animaux ou, à terme, dans des cohortes de patients appariées. *Falsificateur* : le cocktail synthétique produit des réponses immunologiques qualitativement ou quantitativement différentes malgré un engagement de récepteur apparié, indiquant que les préparations bactériennes entières contiennent des composants actifs non capturés par la substitution synthétique.

**Prédiction B : la fièvre induite par cytokines à partir du cocktail synthétique produit les mécanismes thermo-immunitaires prédits par le cadre de manière équivalente à l'hyperthermie corporelle entière externe à température centrale appariée.** C'est la prédiction opérationnelle centrale du cadre rendant l'HCE optionnelle : que le cocktail synthétique, dose titrée selon la fièvre comme Coley le faisait avec les préparations bactériennes, délivre par la voie pyrogène endogène un stress thermique suffisant pour engager la maturation des CD médiée par HSP90, le trafic via HEV, l'activation des NK et la présentation croisée médiée par les HSP. Testable par analyse comparative tête-à-tête des corrélats immunologiques du stress thermique systémique induit par le cocktail versus l'HCE à températures centrales appariées. *Falsificateur* : le stress thermique induit par HCE produit une mobilisation immunitaire en aval différente de celle de la fièvre induite par cytokines, indiquant que l'environnement de signalisation cytokinique entourant la fièvre — distinct de la température elle-même — contribue essentiellement aux mécanismes prédits par le cadre. Si ce sens-là de la falsification se vérifiait, l'HCE devrait être ajoutée au protocole plutôt que proposée comme optionnelle.

**Prédiction C : le protocole synthétique produit une réactivité immunologique soutenue sur un dosage pluri-mensuel sans déclin médié par les anticorps neutralisants.** Conformément à la littérature clinique et préclinique disponible, qui n'établit pas les anticorps anti-PAMP comme obstacle cliniquement significatif pour la plupart des catégories de PAMP, le protocole synthétique ne devrait montrer aucun déclin médié par les anticorps de la réponse pharmacodynamique sur la durée du protocole de 12 à 24 mois, en cohérence avec l'expérience clinique du protocole bactérien documentée dans Reuter, Oettmeier et Hobohm (2018). *Falsificateur* : perte progressive de la réponse pharmacodynamique dans les protocoles bactériens ou synthétiques sur des mois, indiquant que la limitation principale du dosage soutenu est la neutralisation humorale de l'immunostimulant après tout.

**Prédiction D : le protocole synthétique permet l'optimisation du cocktail par ajustement itératif de la composition en fonction des schémas de réponse spécifiques au patient.** Testable par des essais incluant une conception

d'optimisation de la composition embarquée, où le cocktail est ajusté entre les cycles selon les données individuelles de corrélats immunologiques. *Falsificateur* : l'optimisation échoue à améliorer les réponses au-delà de la composition par défaut, indiquant que les mélanges bactériens composés empiriquement capturent une diversité suffisante par leur complexité naturelle.

**Prédiction F : le cocktail multi-rappel ARN-LNP combiné au cocktail multi-PAMP, à la fièvre soutenue, au vaccin anti-néo-antigènes et à l'inhibiteur de checkpoint produit un bénéfice de réponse objective supérieur à tout sous-ensemble de ces composants en comparaisons appariées.** C'est l'affirmation testable centrale de l'ajout de la redirection par antigène de rappel au cadre. Testable par conception factorielle préclinique comparant le protocole complet avec versus sans Composant F, puis par essai clinique avec un bras Composant F dans des tumeurs aux cibles antigéniques de surface adéquates et des patients à immunité de rappel confirmée forte. *Falsificateur* : les comparaisons précliniques appariées ne montrent aucun bénéfice synergique à l'ajout du ciblage par antigène de rappel au protocole, indiquant que la vaccination *in situ* produite par le cocktail multi-PAMP et le vaccin personnalisé anti-néo-antigènes est suffisante pour la spécificité antigénique, et que le ciblage par antigène de rappel ajoute de la complexité sans bénéfice. *Note* : les démonstrations publiées de la redirection par antigène de rappel (Mitchell 2015 ; Selvanesan 2022 ; Xue 2025) ont testé le mécanisme sous forme isolée. La Prédiction F porte spécifiquement sur la question de savoir si cette redirection apporte un bénéfice incrémentiel lorsqu'elle est superposée aux autres mécanismes du cadre.

#### 7.4 Prédictions concernant le protocole comme intervention intégrée

**Prédiction 10 : le protocole Neo-Coley v2 intégré produit des taux de réponse objective supérieurs à la monothérapie par inhibiteur de checkpoint dans des populations appariées de maladie réfractaire.** Une comparaison randomisée dans le mélanome réfractaire, le sarcome ou d'autres indications sélectionnées devrait produire des taux de réponse supérieurs et une survie sans progression plus longue dans le bras Neo-Coley v2. *Falsificateur* : taux de réponse équivalents ou inférieurs dans le bras Neo-Coley v2.

**Prédiction 11 : l'analyse de contribution des composants démontre qu'aucun composant unique ne rend compte de la réponse.** Un essai factoriel comparant les Composants A, B, C, et le Composant A + inhibition des checkpoints au protocole intégré devrait révéler que les taux de réponse sont les plus élevés dans le bras intégré, aucun composant unique ne produisant de réponse durable comparable. *Falsificateur* : réponse équivalente à partir d'un composant unique (le plus plausiblement le Composant A seul administré avec induction de fièvre soutenue), indiquant que l'accent du cadre sur l'intégration multi-composant est surestimé.

#### 7.5 Le falsificateur décisif

Un essai randomisé du protocole Neo-Coley v2 intégré versus la meilleure prise en charge standard disponible, dans une population prédite par le cadre comme

étant répondeuse (immunocompétente, sélectionnée par biomarqueur, dans un type tumoral historiquement répondeur à l'immunothérapie bactérienne), conduit avec les caractéristiques opérationnelles spécifiées à la Section 6 (dosage titré selon la fièvre, durée pluri-mensuelle, activation combinatoire par PAMP, fonction immunitaire préservée), ne produit aucune amélioration significative du taux de réponse objective, de la survie sans progression ou de la survie globale.

Si un tel essai produisait un résultat négatif avec une puissance adéquate, le cadre tel qu'articulé serait substantiellement réfuté.

---

## **8. Discussion : ce que ce cadre est, et ce qu'il n'est pas**

### **8.1 Ce que ce cadre est**

Le cadre Neo-Coley v2 est un article de position articulant une hypothèse spécifique sur les raisons pour lesquelles les essais modernes d'immunothérapie bactérienne ont produit un engagement confirmé de la cible sans les réponses durables que Coley rapportait, ainsi qu'une conception de protocole spécifique qui, si elle s'avère correcte, devrait produire des réponses durables à des taux substantiellement supérieurs à la prise en charge standard actuelle dans des populations appariées. Le cadre repose sur la fondation que Hobohm, Reuter et Oettmeier ont développée pendant deux décennies, la prolonge par cinq intégrations issues des développements de l'immunologie du cancer depuis 2018, examine trois options d'implémentation pour délivrer l'activation par PAMP requise, et articule seize prédictions testables et un falsificateur décisif.

Les affirmations principales du cadre sont mécanistiques et au niveau de la conception, plutôt que probantes à l'échelle populationnelle. La thèse convergente est ancrée dans le mécanisme (Section 4.5) et dans le schéma négatif des essais modernes (Section 2). La conception du protocole (Section 6) découle du mécanisme. Les prédictions (Section 7) spécifient la manière dont la conception devrait être mise à l'épreuve.

### **8.2 Ce que ce cadre n'est pas**

Le cadre n'est pas une preuve d'efficacité. Aucun essai clinique du protocole intégré n'a été conduit, et le corpus de preuves soutenant les composants individuels varie substantiellement. Le mécanisme du stress thermique fébrile dans l'orchestration immunitaire est bien caractérisé au niveau moléculaire ; la contribution de l'intégration multi-composant à la réponse clinique durable demeure une hypothèse. Le cadre est proposé comme contribution à la conception d'essais à l'initiative de l'investigateur, non comme recommandation thérapeutique.

Le cadre n'est notamment pas une recommandation pour qu'un patient individuel poursuive une thérapie de type Coley en dehors d'un essai clinique approprié. L'immunothérapie bactérienne sous supervision médicale inadéquate peut produire des événements indésirables graves, et la pratique historique et contemporaine en contextes non régulés a documenté des nuisances aux côtés des succès documentés.

La conception de protocole spécifiée ici requiert une supervision institutionnelle, une capacité de gestion du syndrome de relargage cytokinique et une infrastructure de surveillance adéquate ; elle n'est pas délivrable dans des contextes ambulatoires de cabinet sans supervision médicale appropriée.

### 8.3 Limitations honnêtes

Plusieurs limitations du cadre, et de l'implémentation synthétique en particulier, méritent une reconnaissance explicite. La limitation la plus fondamentale est la plus importante à énoncer clairement : **cet article présente une hypothèse. Il ne présente pas de validation expérimentale, ni de corpus de preuves cliniques suffisant pour soutenir le cadre comme recommandation thérapeutique.** Les affirmations centrales du cadre sont testables et falsifiables, comme articulé à la Section 7, mais elles n'ont pas encore été testées sous la forme intégrée proposée. Les composants individuels ont été étudiés isolément ; la configuration intégrée ne l'a pas été. Le cadre est proposé comme hypothèse pour guider l'investigation future, non comme description d'une pratique médicale établie.

Au-delà de cette limitation fondamentale, plusieurs limitations plus spécifiques méritent également une reconnaissance explicite.

**Le protocole intégré complet n'a pas été testé.** Aucune étude clinique publiée n'a testé l'intégration multi-composant proposée ici comme thérapie anticancéreuse dérivée de Coley. Les composants individuels ont été étudiés séparément et par paires ; le protocole intégré complet n'a pas été déployé. Le test préclinique dans des modèles animaux constitue l'étape préalable nécessaire avant toute évaluation clinique de la configuration intégrée.

**La composition du cocktail synthétique est provisoire.** Les agonistes et les doses spécifiques proposés à la Section 5.3 sont des candidats initiaux raisonnables sur la base de la littérature actuelle, de la calibration adjuvante AS04 pour le MPLA, et des doses cliniques pour les autres composants. Ils ne résultent pas d'une optimisation computationnelle sur la combinaison complète des récepteurs, et les proportions relatives ne résultent pas d'une titration préclinique empirique. La première phase de toute investigation sérieuse de l'implémentation synthétique consisterait en une optimisation préclinique du cocktail, qui en réviserait probablement substantiellement la composition.

**La variabilité inter-patient de la réponse cytokinique est réelle et requiert une titration.** Les patients individuels diffèrent dans la force de leur réponse à une dose donnée d'un immunostimulant donné. La configuration en cocktail seul dépend de la titration de dose dans les séances initiales pour trouver la dose induisant la fièvre chez chaque patient. Cela ajoute de la complexité opérationnelle dans les premières semaines de traitement et peut requérir une escalade de dose au-delà des estimations initiales chez certains patients. La configuration augmentée par HCE élimine cette variabilité au prix d'exiger un équipement spécialisé ; l'arbitrage dépend du contexte clinique et de la question de savoir si la population de patients inclut des individus à réponse cytokinique émoussée.

**Les critères de sélection des patients sont restrictifs.** Le cadre prédit une

réponse uniquement chez les patients à fonction immunitaire préservée et à infiltrat immunitaire tumoral de référence adéquat. Cela exclut la population lourdement prétraitée et immunocompromise typiquement recrutée dans les essais de première administration à l'humain. Un essai du protocole intégré devrait être conçu dans un contexte où les patients moins prétraités sont appropriés, tels que la maladie métastatique de ligne précoce ou la thérapie adjuvante à haut risque. C'est une caractéristique plutôt qu'un défaut du point de vue du cadre, mais cela complique le recrutement de l'essai.

**La biologie de la signalisation combinatoire est incomplètement comprise.**

La pré-activation du STING supprime les réponses TLR9 ultérieures (Gehrcken et coll. 2025). D'autres antagonismes par paires entre voies PRR ont été documentés. Le paysage complet des synergies et des antagonismes à travers les six récepteurs engagés par le cocktail proposé n'est pas entièrement cartographié. Certaines compositions séduisantes sur le papier pourraient sous-performer en pratique, et certaines apparemment sous-optimales pourraient surprendre.

**Le cadre pourrait être erroné de manières qui rendent la substitution synthétique sans objet.** Si le cadre Neo-Coley v2 est incorrect quant aux caractéristiques du protocole de Coley qui ont compté, alors aucune substitution — synthétique ou autre — pour ces caractéristiques ne produira le résultat attendu. L'implémentation synthétique hérite de toutes les questions empiriques ouvertes du cadre parent, et la proposition de substitution synthétique ajoute les siennes propres.

**Les données historiques sont limitées de manières qui contraignent le cadre.**

Les archives de Coley présentent des limitations méthodologiques importantes inhérentes à une pratique clinique du XIX<sup>e</sup> siècle : critères diagnostiques non standardisés, absence de témoins contemporains, biais de sélection inhérent aux archives cliniques, et standards de rapport de résultats qui ne se transposent pas directement dans les conventions modernes. Le cadre ne dépend pas de la magnitude précise des taux de réponse rapportés par Coley, mais il repose sur l'observation selon laquelle des réponses durables sont survenues à un taux suffisant pour motiver quatre décennies de pratique. Si cette observation est elle-même fausse — si les archives de Coley surestiment substantiellement le taux de réponse au-delà de ce qu'autoriserait la lecture historique la plus indulgente — alors la motivation centrale du cadre est plus faible qu'elle ne le paraît.

Ces limitations n'invalident pas le cadre. Elles spécifient le travail qu'il faudrait accomplir pour l'évaluer.

## **8.4 Déclarations relatives à l'auteur et à la méthode**

L'auteur n'a aucune affiliation académique et aucune formation médicale. La motivation pour entreprendre cette synthèse est née de quinze années d'engagement personnel avec la littérature de l'immunothérapie bactérienne après le diagnostic de cancer du sein triple négatif de stade IIA, haut grade, avec composante métaplasique, posé chez un membre proche de la famille en 2011. Le contexte personnel est mentionné pour expliquer la motivation et l'engagement prolongé de l'auteur sur ce

sujet ; il ne pèse pas sur l'argumentation scientifique, qui tient ou tombe sur la base des éléments cités et des prédictions spécifiées.

Cette déclaration est fournie ici ainsi que dans la Déclaration relative à l'utilisation de l'intelligence artificielle au début de ce manuscrit, conformément à la prise de position du COPE sur l'IA dans la publication scientifique. Le travail d'intégration bibliographique, de rédaction, de mise en forme et de traduction associé à ce cadre a été assisté par IA (Claude, d'Anthropic). La base d'observation, la direction conceptuelle, les jugements de synthèse, les prédictions spécifiques et la conception du protocole sont ceux de l'auteur. L'auteur a relu et édité l'ensemble des productions assistées par IA et assume la pleine responsabilité du contenu de cette publication.

### **8.5 La plateforme de simulation en open source**

Une plateforme de simulation computationnelle open source implémentant les prédictions du cadre est disponible sur le dépôt public GitHub associé à ce travail, avec un DOI permanent via Zenodo. La plateforme permet le test *in silico* du schéma protocolaire sous des choix paramétriques variés, et est proposée comme outil pour les investigateurs envisageant la conception d'un essai. Elle est référencée dans les prédictions pertinentes de la Section 7 mais n'est pas nécessaire pour évaluer le cadre tel qu'articulé dans ce document.

### **8.6 Clôture**

Les questions auxquelles ce cadre s'attaque ne sont pas nouvelles. Hobohm articule des versions de ces questions depuis plus de deux décennies. Ce qui est nouveau dans cet article, c'est la thèse convergente (Section 3), l'intégration des développements depuis 2018 (Section 4), la considération explicite des trois options d'implémentation incluant l'argument opérationnel pour la substitution synthétique (Section 5), la conception de protocole modulaire avec le Composant F comme ajout original (Section 6), et les seize prédictions falsifiables plus le test décisif (Section 7). Le cadre est proposé pour être testé, modifié ou réfuté, dans le même esprit que les travaux antérieurs d'Hobohm : comme une tentative sérieuse d'articuler les raisons pour lesquelles les résultats historiques de Coley n'ont pas été reproduits à l'ère moderne, et ce qu'il faudrait faire pour tester s'ils peuvent l'être.

Le mécanisme que le cadre propose comme étant celui que Coley exploitait — engagement multi-récepteur de l'appareil de reconnaissance de motifs du système immunitaire inné, avec stress thermique systémique amplifiant la réponse immunitaire — peut en principe être reproduit aujourd'hui en utilisant des agonistes synthétiques à composition définie de TLR2, TLR3, TLR4, TLR7/8, TLR9 et STING, dose titrée selon le même critère fébrile que Coley utilisait. La réponse pyrogène du cocktail pourrait délivrer la composante thermique par la voie pyrogène endogène ; l'hyperthermie corporelle entière externe est disponible comme complément optionnel chez les patients dont la réponse cytokinique individuelle se trouve insuffisante, mais elle n'est pas requise par le cadre tel que proposé. Les vaccins personnalisés contre les néo-antigènes à ARN messenger fournissent la direction spécifique de la tumeur. La redirection multi-rappel par ARN-LNP (Composant F) fournit une couche d'amplification optionnelle exploitant l'immunité de rappel

préexistante. Chaque composant existe aujourd'hui sous forme de médicament homologué, de composant adjuvant vaccinal homologué, ou d'agent actif au stade de l'essai clinique. La synthèse est nouvelle ; les composants ne le sont pas. La question de savoir si la synthèse proposée fonctionne comme intervention clinique est une question empirique qui n'a pas encore été testée.

L'avantage pratique principal de la substitution synthétique est opérationnel plutôt que théorique. Le problème de fabrication de la préparation bactérienne, qui a limité les essais modernes dérivés de Coley, est traité par l'approche synthétique. Des voies réglementaires existent pour chaque composant individuellement. La composition est ajustable à mesure que la science évolue. Et la configuration en cocktail seul du protocole pourrait en principe être délivrable dans n'importe quelle clinique en mesure d'administrer des injections sous-cutanées et de surveiller les patients pendant plusieurs heures, sans exiger d'infrastructure spécialisée en hyperthermie.

Cet article est un article d'hypothèse. Son but est d'articuler un cadre testable et un ensemble de prédictions, non d'affirmer que le cadre a été validé. La question de savoir si le cadre est correct est une question empirique qui requiert une investigation clinique correctement conçue et conduite. Les prédictions de la Section 7 et le falsificateur décisif spécifient ensemble ce qui constituerait des éléments pour ou contre la proposition. L'article est proposé pour être testé, modifié ou réfuté par les chercheurs en position de le faire.

---

## Remerciements

L'auteur remercie les travaux publiés fondateurs du Professeur Uwe Hobohm et de ses collaborateurs à l'Université des sciences appliquées THM de Giessen (Hobohm 2001, 2009 ; Hobohm, Stanford et Grange 2008 ; Orange, Reuter et Hobohm 2016 ; Reuter, Oettmeier et Hobohm 2018), qui constituent la principale fondation théorique et empirique du cadre présenté ici. Les données cliniques de sécurité publiées par Reuter, Oettmeier et Hobohm (2018) — 523 inductions de fièvre chez 131 patients — constituent la référence empirique centrale pour les caractéristiques opérationnelles des protocoles d'induction soutenue de fièvre utilisant des médicaments contenant des PAMP homologués.

L'auteur remercie également le travail fondateur de William B. Coley (1862-1936) et le travail d'archivage d'Helen Coley Nauts au Cancer Research Institute, sans lesquels cette synthèse n'aurait aucune base historique.

**La responsabilité du cadre tel qu'articulé dans ce manuscrit — incluant la thèse convergente, la conception du protocole et l'ensemble des prédictions spécifiques — repose entièrement sur l'auteur. Les auteurs cités et leurs travaux publiés sont référencés comme partie intégrante de la littérature sur laquelle cette synthèse s'appuie ; le cadre tel que présenté ici ne saurait être tenu pour refléter leurs vues actuelles.**

---

## Conflits d'intérêts

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts. L'auteur n'a aucun intérêt financier dans, aucune relation d'emploi avec, aucune relation de conseil avec, et aucune participation au capital de toute entité commerciale en lien avec les méthodes, les composés ou les protocoles discutés dans ce manuscrit. L'auteur n'a reçu aucun financement d'aucune entreprise pharmaceutique, d'aucune entreprise de biotechnologie ou d'aucune autre entité commerciale en relation avec ce travail.

---

## Financement

Ce travail n'a reçu aucun financement externe. L'auteur est chercheur indépendant et a autofinancé le temps nécessaire à la conduite de la synthèse bibliographique présentée ici.

---

## Déclaration de disponibilité des données

Toutes les données référencées dans ce manuscrit proviennent de sources publiées précédemment et citées dans la section Références. Aucune nouvelle donnée expérimentale n'est rapportée. La plateforme de simulation computationnelle open source référencée à la Section 8.6 est disponible sur le dépôt GitHub associé à ce travail, avec un DOI permanent via Zenodo. La version de ce manuscrit et sa traduction française sont également archivées sur Zenodo pour référence permanente.

---

## Utilisation de l'intelligence artificielle

Ce manuscrit a été préparé avec l'assistance de Claude d'Anthropic (un grand modèle de langage) pour l'intégration bibliographique, la rédaction du document, la mise en forme, la traduction entre l'anglais et le français, et la relecture éditoriale. L'outil d'IA n'a pas généré ni fabriqué de données, de citations ou d'affirmations scientifiques. Le cadre conceptuel, la synthèse de la littérature citée, la conception du protocole, les prédictions spécifiques et l'ensemble des jugements scientifiques substantiels sont ceux de l'auteur. L'auteur a relu et édité l'ensemble des productions assistées par IA et assume la pleine responsabilité du contenu final de cette publication, conformément aux recommandations du COPE sur l'IA dans la publication scientifique.

---

---

## 9. Références

Basu, S. et Srivastava, P. K. 2003. « Fever-Like Temperature Induces Maturation of Dendritic Cells through Induction of Hsp90 ». *International Immunology* 15 (9) : 1053–



1061. DOI : 10.1093/intimm/dxg104. PMID : 12917257. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12917257/>.

Bhatnagar, S., Revuri, V., Shah, M., Larson, P., Shao, Z., Yu, D., Prabha, S., Griffith, T. S., Ferguson, D. et Panyam, J. 2022. « Combination of STING and TLR 7/8 Agonists as Vaccine Adjuvants for Cancer Immunotherapy ». *Cancers* 14 (24) : 6091. DOI : 10.3390/cancers14246091. <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/24/6091>.

Chamie, K., Chang, S. S., Kramolowsky, E., Gonzalgo, M. L., Agarwal, P. K., Bassett, J. C., Bjurlin, M., Cher, M. L., Clark, W., Cowan, B. E., David, R., Goldfischer, E., Guru, K., Jalkut, M. W., Kaffenberger, S. D., Kaminetsky, J., Katz, A. E., Koo, A. S., Sexton, W. J., Tikhonenkov, S. N., Trabulsi, E. J., Trainer, A. F., Spilman, P., Huang, M., Bhar, P., Taha, S. A., Sender, L., Reddy, S. et Soon-Shiong, P. 2023. « IL-15 Superagonist NAI in BCG-Unresponsive Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer ». *NEJM Evidence* 2 (1) : EVIDoa2200167. DOI : 10.1056/EVIDoa2200167. PMID : 38320011. <https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDoa2200167>.

Coley, W. B. 1893. « The Treatment of Malignant Tumors by Repeated Inoculations of Erysipelas. With a Report of Ten Original Cases ». *American Journal of the Medical Sciences* 105 : 487-511. Réimprimé : *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1991 Jan;(262):3-11. PMID : 1984929. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1984929/>.

Evans, S. S., Repasky, E. A. et Fisher, D. T. 2015. « Fever and the Thermal Regulation of Immunity: The Immune System Feels the Heat ». *Nature Reviews Immunology* 15 (6) : 335-349. DOI : 10.1038/nri3843. <https://www.nature.com/articles/nri3843>.

Gehrcken, L., C. Deben, E. Smits et J. R. Van Audenaerde. 2025. « STING Agonists and How to Reach Their Full Potential in Cancer Immunotherapy ». *Advanced Science* 12 (17) : 2500296. DOI : 10.1002/advs.202500296. <https://advanced.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/advs.202500296>.

Gorbaslieva, I., Quisenbaerts, T., Bogers, J. J. P. M., Peeters, M., Saldien, V. et Ysebaert, D. 2025. « Temperature-Dependent Effects of Induced Hyperthermia, Including Whole-Body Hyperthermia, on the Hallmarks of Cancer: A Systematic Review ». *Cancers* 17 (23) : 3824. DOI : 10.3390/cancers17233824. <https://www.mdpi.com/2072-6694/17/23/3824>.

Hobohm, U. 2001. « Fever and Cancer in Perspective ». *Cancer Immunology, Immunotherapy* 50 (8) : 391-396. DOI : 10.1007/s002620100216. PMID : 11726133. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11726133/>.

Hobohm, U. 2009. « Healing Heat: Harnessing Infection to Fight Cancer ». *American Scientist* 97 (1) : 34-41. <https://www.americanscientist.org/article/healing-heat-harnessing-infection-to-fight-cancer>.

Hobohm, U., Stanford, J. L. et Grange, J. M. 2008. « Pathogen-Associated Molecular Pattern in Cancer Immunotherapy ». *Critical Reviews in Immunology* 28 (2) : 95-107. DOI : 10.1615/CritRevImmunol.v28.i2.10. PMID : 18540826. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18540826/>.

Karbach, J., Neumann, A., Brand, K., Wahle, C., Siegel, E., Maeurer, M., Ritter, E., Tsuji, T., Gnjjatic, S., Old, L. J., Ritter, G. et Jäger, E. 2012. « Phase I Clinical Trial of Mixed Bacterial Vaccine (Coley's Toxins) in Patients with NY-ESO-1 Expressing

Cancers: Immunological Effects and Clinical Activity ». *Clinical Cancer Research* 18 (19) : 5449-5459. DOI : 10.1158/1078-0432.CCR-12-1116. PMID : 22847809. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22847809/>.

Khattak, A., J. S. Weber, T. Meniawy, M. H. Taylor, G. Ansstas, K. B. Kim, M. McKean, G. V. Long, R. J. Sullivan, M. B. Faries et coll. 2023. « Distant Metastasis-Free Survival Results from the Randomized, Phase 2 mRNA-4157-P201/KEYNOTE-942 Trial ». *Journal of Clinical Oncology* 41 (17 Suppl.) : LBA9503. [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.17\\_suppl.LBA9503](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA9503).

Leventhal, D. S., Sokolovska, A., Li, N., Plescia, C., Kolodziej, S. A., Gallant, C. W., Christmas, R., Gao, J.-R., James, M. J., Abin-Fuentes, A., Momin, M., Bergeron, C., Fisher, A., Miller, P. F., West, K. A. et Lora, J. M. 2020. « Immunotherapy with Engineered Bacteria by Targeting the STING Pathway for Anti-Tumor Immunity ». *Nature Communications* 11 : 2739. DOI : 10.1038/s41467-020-16602-0. <https://www.nature.com/articles/s41467-020-16602-0>.

Lin, C., Zhang, Y., Zhang, K., Zheng, Y., Lu, L., Chang, H., Yang, H., Yang, Y., Wan, Y., Wang, S., Yuan, M., Yan, Z., Zhang, R., He, Y., Ge, G., Wu, D. et Chen, J. 2019. « Fever Promotes T Lymphocyte Trafficking via a Thermal Sensory Pathway Involving Heat Shock Protein 90 and  $\alpha 4$  Integrins ». *Immunity* 50 (1) : 137-151.e6. DOI : 10.1016/j.immuni.2018.11.013. PMID : 30650373. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30650373/>.

Lukácsi, S., Munkácsy, G. et Győrffy, B. 2024. « Harnessing Hyperthermia: Molecular, Cellular, and Immunological Insights for Enhanced Anticancer Therapies ». *Integrative Cancer Therapies* 23 : 15347354241242094. DOI : 10.1177/15347354241242094. PMID : 38818970. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38818970/>.

Luke, J. J., S. A. Piha-Paul, T. Medina, C. F. Verschraegen, M. Varterasian, A. M. Brennan, R. J. Riese, A. Sokolovska, J. Strauss, D. L. Hava et F. Janku. 2023. « Phase I Study of SYN1891, an Engineered E. coli Nissle Strain Expressing STING Agonist, with and without Atezolizumab in Advanced Malignancies ». *Clinical Cancer Research* 29 (13) : 2435-2444. DOI : 10.1158/1078-0432.CCR-23-0118. <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/29/13/2435/727359>.

MacAdam, D. H. 2018. *The Reinvention of Coley's Toxins*. Auto-édition. ISBN-13 : 9780995921825. <https://www.amazon.com/The-Reinvention-of-Coleys-Toxins/dp/0995921822>.

McCarthy, E. F. 2006. « The Toxins of William B. Coley and the Treatment of Bone and Soft-Tissue Sarcomas ». *Iowa Orthopaedic Journal* 26 : 154-158. PMID : 16789469. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16789469/>.

Meric-Bernstam, F., R. F. Sweis, F. S. Hodi, W. A. Messersmith, R. H. I. Andtbacka, M. Ingham, N. Lewis, X. Chen, M. Pelletier, X. Chen, J. Wu, T. W. Dubensky, S. M. McWhirter, T. Müller, N. Nair et J. J. Luke. 2022. « Phase I Dose-Escalation Trial of MIW815 (ADU-S100), an Intratumoral STING Agonist, in Patients with Advanced/Metastatic Solid Tumors or Lymphomas ». *Clinical Cancer Research* 28 (4) : 677-688. DOI : 10.1158/1078-0432.CCR-21-1963. <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/28/4/677/678101>.

Mitchell, D. A., K. A. Batich, M. D. Gunn, M.-N. Huang, L. Sanchez-Perez, S. K. Nair, K. L. Congdon, E. A. Reap, G. E. Archer, A. Desjardins, A. H. Friedman, H. S. Friedman, J. E. Herndon, A. Coan, R. E. McLendon, D. A. Reardon, J. J. Vredenburgh, D. D. Bigner et J. H. Sampson. 2015. « Tetanus Toxoid and CCL3 Improve Dendritic Cell Vaccines in Mice and Glioblastoma Patients ». *Nature* 519 (7543) : 366-369. DOI : 10.1038/nature14320. PMID : 25762141. <https://www.nature.com/articles/nature14320>.

Nauts, H. C., Fowler, G. A. et Bogatko, F. H. 1953. « A Review of the Influence of Bacterial Infection and of Bacterial Products (Coley's Toxins) on Malignant Tumors in Man: A Critical Analysis of 30 Inoperable Cases Treated by Coley's Mixed Toxins, in which Diagnosis was Confirmed by Microscopic Examination, Selected for Special Study ». *Acta Medica Scandinavica Supplementum* 276 : 1-103. PMID : 13039964. (Monographie fondatrice de la série Helen Coley Nauts du Cancer Research Institute, comprenant 18 monographies publiées entre 1953 et 1990.) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13039964/>.

Orange, M., Reuter, U. et Hobohm, U. 2016. « Coley's Lessons Remembered: Augmenting Mistletoe Therapy ». *Integrative Cancer Therapies* 15 (4) : 502-511. DOI : 10.1177/1534735416649916. PMID : 27207233. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27207233/>.

Reed, S. G., Orr, M. T. et Fox, C. B. 2013. « Key Roles of Adjuvants in Modern Vaccines ». *Nature Medicine* 19 (12) : 1597-1608. DOI : 10.1038/nm.3409. PMID : 24309663. <https://www.nature.com/articles/nm.3409>.

Reuter, U. R. M., Oettmeier, R. et Hobohm, U. 2018. « Safety of Therapeutic Fever Induction in Cancer Patients Using Approved PAMP Drugs ». *Translational Oncology* 11 (2) : 330-337. DOI : 10.1016/j.tranon.2018.01.019. PMC : PMC5884214. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5884214/>.

Ribas, A., Medina, T., Kirkwood, J. M., Zakharia, Y., Gonzalez, R., Davar, D., Chmielowski, B., Campbell, K. M., Bao, R., Kelley, H., Morris, A., Mauro, D., Wooldridge, J. E., Luke, J. J., Weiner, G. J., Krieg, A. M. et Milhem, M. M. 2021. « Overcoming PD-1 Blockade Resistance with CpG-A Toll-Like Receptor 9 Agonist Vidutolimod in Patients with Metastatic Melanoma ». *Cancer Discovery* 11 (12) : 2998-3007. DOI : 10.1158/2159-8290.CD-21-0425. <https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/11/12/2998/674694>.

Sakamoto, J., S. Teramukai, H. Nakazato, Y. Sato, J. Uchino, T. Taguchi, Y. Ryoma et Y. Ohashi. 2002. « Efficacy of Adjuvant Immunochemotherapy with OK-432 for Patients with Curatively Resected Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Centrally Randomized Controlled Clinical Trials ». *Journal of Immunotherapy* 25 (5) : 405-412. DOI : 10.1097/00002371-200209000-00004. PMID : 12218778. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12218778/>.

Selvanesan, B. C., Chandra, D., Quispe-Tintaya, W., Jahangir, A., Patel, A., Meena, K., Da Silva, R. A. A., Friedman, M., Gabor, L., Khouri, O. et coll. et Gravekamp, C. 2022. « Listeria Delivers Tetanus Toxoid Protein to Pancreatic Tumors and Induces Cancer Cell Death in Mice ». *Science Translational Medicine* 14 (637) : eabc1600. DOI : 10.1126/scitranslmed.abc1600. <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abc1600>.

[lmed.abc1600](#).

Srivastava, P. 2002. « Roles of Heat-Shock Proteins in Innate and Adaptive Immunity ». *Nature Reviews Immunology* 2 (3) : 185–194. DOI : 10.1038/nri749. <https://www.nature.com/articles/nri749>.

Weber, J. S., M. S. Carlino, A. Khattak, T. Meniawy, G. Ansstas, M. H. Taylor, K. B. Kim, M. McKean, G. V. Long, R. J. Sullivan, M. Faries, T. T. Tran, C. L. Cowey et coll. 2024. « Individualised Neoantigen Therapy mRNA-4157 (V940) Plus Pembrolizumab versus Pembrolizumab Monotherapy in Resected Melanoma (KEYNOTE-942): A Randomised, Phase 2b Study ». *The Lancet* 403 (10428) : 632–644. PMID : 38246194. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38246194/>.

Xue, Y., X. Hou, Y. Zhong, Y. Zhang, S. Du, D. D. Kang, L. Wang, C. Wang, H. Li, S. Wang, Z. Liu, M. Tian, K. Guo, D. Cao, B. Deng, D. W. McComb, et coll. et Y. Dong. 2025. « LNP-RNA-Mediated Antigen Presentation Leverages SARS-CoV-2-Specific Immunity for Cancer Treatment ». *Nature Communications* 16 (1) : 2198. DOI : 10.1038/s41467-025-57149-2. PMID : 40038251. <https://www.nature.com/articles/s41467-025-57149-2>.

Zhao, G., Vasilakos, J. P., Tross, D., Smirnov, D. et Klinman, D. M. 2014. « Combination Therapy Targeting Toll Like Receptors 7, 8 and 9 Eliminates Large Established Tumors ». *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2 : 12. DOI : 10.1186/2051-1426-2-12. PMID : 24982761. <https://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/2051-1426-2-12>.

---

*Fin de l'article de position.*