

Longtemps inimaginable, l'idée d'un vaccin anticancer ne s'est imposée que depuis le début du xxi^{e} siècle. Les obstacles apparus sur le chemin sont en passe d'être surmontés.

Éric Tartour



Le 18 juin 2021, la société BioNTech a injecté la première dose d'un vaccin à l'un des 120 patients enrôlés dans un essai de phase 2. Le produit consiste, entre autres, en un ARN messager et la cible est... le cancer de la peau, le mélanome, à un stade avancé. Ainsi, la technologie développée avec succès par la même entreprise contre le SARS-CoV-2 trouverait-elle des applications en cancérologie? Et, plus largement, des vaccins seraient-ils pertinents contre des cancers?

L'association peut paraître inattendue tant les vaccins ont gagné leurs lettres de noblesse dans la lutte contre de nombreuses maladies infectieuses, comme la variole, la rougeole, le tétanos... et, bien sûr, le Covid-19. De fait, ce lien entre vaccination et maladies infectieuses est historique : Edward Jenner conceptualisa le principe de vaccin contre la variole à la fin du xviii^{e} siècle et Louis Pasteur se rendit célèbre à la fin du xix^{e} siècle pour sa découverte du vaccin contre la rage. Cependant, même si elle est plus récente, l'idée d'un vaccin anticancer est riche de promesses, nous le verrons, entretenues par diverses découvertes et études nouvelles particulièrement encourageantes.

Les premiers travaux sur le sujet ne datent que de la fin du xx^{e} siècle. En effet, si le rôle du système immunitaire dans la lutte contre les agents pathogènes est connu de longue date, son implication dans le contrôle des tumeurs a fait l'objet de débats, finalement clos par des travaux

pionniers. D'abord, Robert Schreiber, de l'université de Washington, a montré que des souris avec un système immunitaire déficient développaient plus souvent des cancers. Puis Thierry Boon, de l'université catholique de Louvain, et Steve Rosenberg, de l'institut américain de cancérologie, à Bethesda, ont apporté la preuve que les cellules du système immunitaire reconnaissent bien des molécules exprimées par les tumeurs. Dès lors, l'immunosurveillance des cancers était établie.

DES VIRUS ONCOGÉNIQUES

À partir de ce moment, il apparaissait logique de penser que la stimulation du système immunitaire par des vaccins aiderait au contrôle des tumeurs, qu'ils soient préventifs (comme celui de Jenner), quand la tumeur n'est pas encore détectable, ou bien thérapeutiques (celui de Pasteur) lorsque le cancer est déjà installé. Les premiers sont particulièrement indiqués pour les cancers dus à un agent infectieux, même si un vaccin préventif anticancer a aussi été envisagé pour d'autres indications chez certaines populations à risque comme les fumeurs. Ainsi, l'antigène Muc1 (une protéine des mucus) a fait l'objet de plusieurs études, dont une menée par notre équipe, mais les résultats n'ont pas été à la hauteur des attentes.

Environ 15% des cancers sont associés à des virus. Ainsi les papillomavirus (HPV) dits

«oncogéniques» sont responsables de plus de 650 000 cancers dans le monde chaque année dont plus de 90% des cancers du col de l'utérus, 30% des cancers des voies aérodigestives supérieures, 90% des cancers de l'anus... Quant au virus de l'hépatite B, il fait plus de 800 000 morts par an, essentiellement dus à une maladie cirrhotique et au cancer du foie. Le virus d'Epstein Barr serait à l'origine de 1 à 2% de tous les cancers dont celui du nasopharynx, certains lymphomes et un sous-groupe de cancers de l'estomac.

Or des vaccins contre les papillomavirus les plus oncogéniques et le virus de l'hépatite B existent et sont efficaces. En 2020, Jiayao Lei, de l'institut Karolinska, à Stockholm, et ses collègues ont ainsi montré que les adolescentes vaccinées contre le papillomavirus développaient moins de lésions précurseuses (ou prénéoplasiques) et de cancers du col de l'utérus. Elles échappent ainsi aux traitements de ces tumeurs, lourds et d'une efficacité modérée. En novembre 2020, au vu de l'efficacité de ces vaccins, l'OMS a lancé un programme d'éradication du cancer du col de l'utérus dans le monde d'ici à 2030 par une vaccination de masse des adolescentes. En France, 6300 cancers liés aux HPV et un millier de décès seraient évités grâce à la vaccination, mais la couverture, estimée entre 35 et 40% de la population visée, est encore insuffisante. Les femmes ne sont pas les seules concernées : la Haute autorité de santé (HAS) recommande depuis janvier 2021 la vaccination contre les HPV à tous les garçons de 11 à 14 ans.

Pour le cancer du foie, de grandes campagnes de vaccination de la population taïwanaise contre le virus de l'hépatite B a réduit de plus d'un tiers la fréquence de la maladie dans ce

— En bref —

- > Stimuler le système immunitaire par des vaccins aiderait au contrôle des tumeurs, comme c'est déjà le cas pour les cancers d'origine infectieuse.
- > Dans ce domaine, la technique de l'ARN messager apparaît prometteuse.
- > Pour ce faire, il s'agit d'identifier les bons antigènes à cibler : leur origine se situe dans des mutations de gènes, dans celles de l'ADN non codant, dans les bactéries nichées au cœur des tumeurs...
- > Il importe également de déjouer les mécanismes par lesquels les cancers échappent aux assauts du système immunitaire.

pays. Pourquoi un tiers seulement ? Parce que le cancer du foie a des causes multiples, le virus n'étant que l'une d'elles. Néanmoins, les résultats obtenus démontrent la faisabilité et la pertinence de démarches de santé publique de ce type pour prévenir l'apparition de cancers. En France, il faut se réjouir de l'élargissement de la couverture vaccinale qui est de l'ordre de 50% à l'âge de 11 ans et atteint pour les nourrissons près de 90%. Dans les décennies à venir, on peut espérer un impact positif sur l'incidence de ce cancer alors qu'elle a augmenté ces dernières années (10 500 cas recensés en 2018 contre 1 800 en 1980).

Efficace face aux cancers liés à un agent infectieux, la vaccination est une autre affaire dans les autres cas. Il s'agit cette fois de stimuler une réponse immunitaire. Mais laquelle ? Les vaccins préventifs contre les maladies infectieuses reposent sur l'induction d'anticorps neutralisants, des protéines produites par des lymphocytes B, qui empêchent l'agent pathogène d'entrer dans la cellule en bloquant en général sa liaison à son récepteur. Lorsque cet agent pathogène infecte déjà des cellules ou dans le cas de cellules tumorales, la réponse immunitaire s'appuie cette fois sur les lymphocytes T. On distingue les lymphocytes T CD8 qui, cytotoxiques, éliminent directement les cellules infectées ou tumorales et les lymphocytes T CD4 qui aident à la différenciation des lymphocytes B et des CD8.

Ces derniers exercent leur cytotoxicité par différents mécanismes, comme la sécrétion de molécules qui déclenchent l'autodestruction des cellules tumorales ou l'expression de protéines membranaires qui, de la surface des CD8, interagissent avec d'autres exposées sur la cellule cible