

«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

En France, 6 300 cancers liés aux papillomavirus et un millier de décès seraient évités grâce à la vaccination, mais la couverture vaccinale est encore insuffisante

et conduisent au même résultat. Différents travaux ont mis en évidence une corrélation entre la capacité à générer des lymphocytes T CD8 contre les cellules tumorales et l'efficacité des vaccins anticancer : plus l'organisme sait produire des CD8 plus un vaccin fonctionnera. Or si les stratégies vaccinales dont nous disposons sont bien validées pour l'induction d'anticorps, il n'en est pas de même pour celle de lymphocytes T CD8 dans l'organisme, un phénomène qu'il est encore difficile de déclencher. Les vaccins à ARN sur lesquels nous reviendrons changeront peut-être la donne. Quoi qu'il en soit, les anticorps et les lymphocytes T doivent reconnaître les cellules tumorales. De quelle façon ? En d'autres termes, quelles sont les cibles antigéniques des vaccins anticancer ?

LA QUÊTE DE L'ANTIGÈNE

Les anticorps reconnaissent les antigènes, c'est-à-dire les macromolécules protéiques, polysaccharidiques ou lipidiques caractéristiques de la cible, dans leur état natif, non modifié. Au contraire, les lymphocytes T reconnaissent des fragments d'antigène exposés à la surface des cellules dans des « présentoirs », les molécules HLA (voir la figure page suivante), les fragments résultant de la dégradation de l'antigène par une machinerie intracellulaire. Dans le cas d'antigène protéique, les fragments sont des peptides qui s'associent avec les HLA pour former un complexe HLA-peptide. La découverte de molécules spécifiques d'une tumeur et reconnues par les anticorps ou les lymphocytes T a été une longue quête. En dehors des protéines dérivées d'oncovirus discutées précédemment, ce n'est qu'en 1991 que

Pierre van der Bruggen, du groupe de Thierry Boon, a identifié le premier antigène reconnu par des lymphocytes T, en l'occurrence MAGE 1 (pour *Melanoma antigen 1*), associé à des cancers de la peau. De façon surprenante, cet antigène appartient à une famille de protéines nommées « cancer/testis antigens » (CT), car elles sont produites, d'une part dans les cellules germinales mâles et femelles chez qui elles ne suscitent pas de réaction immunitaire, mais aussi, d'autre part, par les cellules de plusieurs cancers (peau, donc, et foie, poumon, vessie...) : les cellules normales et non sexuelles en sont dépourvues. Selon des données récentes, des réponses immunologiques intéressantes sont possibles contre ce type d'antigènes.

D'autres familles d'antigènes reconnues par le système immunitaire sont surexprimées dans les tumeurs, mais le sont aussi, dans une moindre mesure, par les cellules normales. Une vaccination visant ces antigènes induira alors à la fois une réponse antitumorale et une autre dirigée contre ces cellules normales dans une sorte de phénomène auto-immun. Sur un plan immunologique, la découverte de ces antigènes a été une surprise, car classiquement, les lymphocytes sont éduqués (dans le thymus pour les T et la moelle osseuse pour les B) pour ne pas reconnaître des molécules du soi. Ici, ils seraient sensibles à une différence quantitative. Dans un tel contexte, la vaccination se doit donc d'être bien réfléchie pour ne pas déclencher d'effets secondaires trop rédhibitoires.

Enfin, grâce aux nouvelles techniques de séquençage de l'ADN, on accède rapidement au profil de la tumeur d'un individu, c'est-à-dire à l'ensemble des mutations qui la caractérisent. La