

# 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 ?

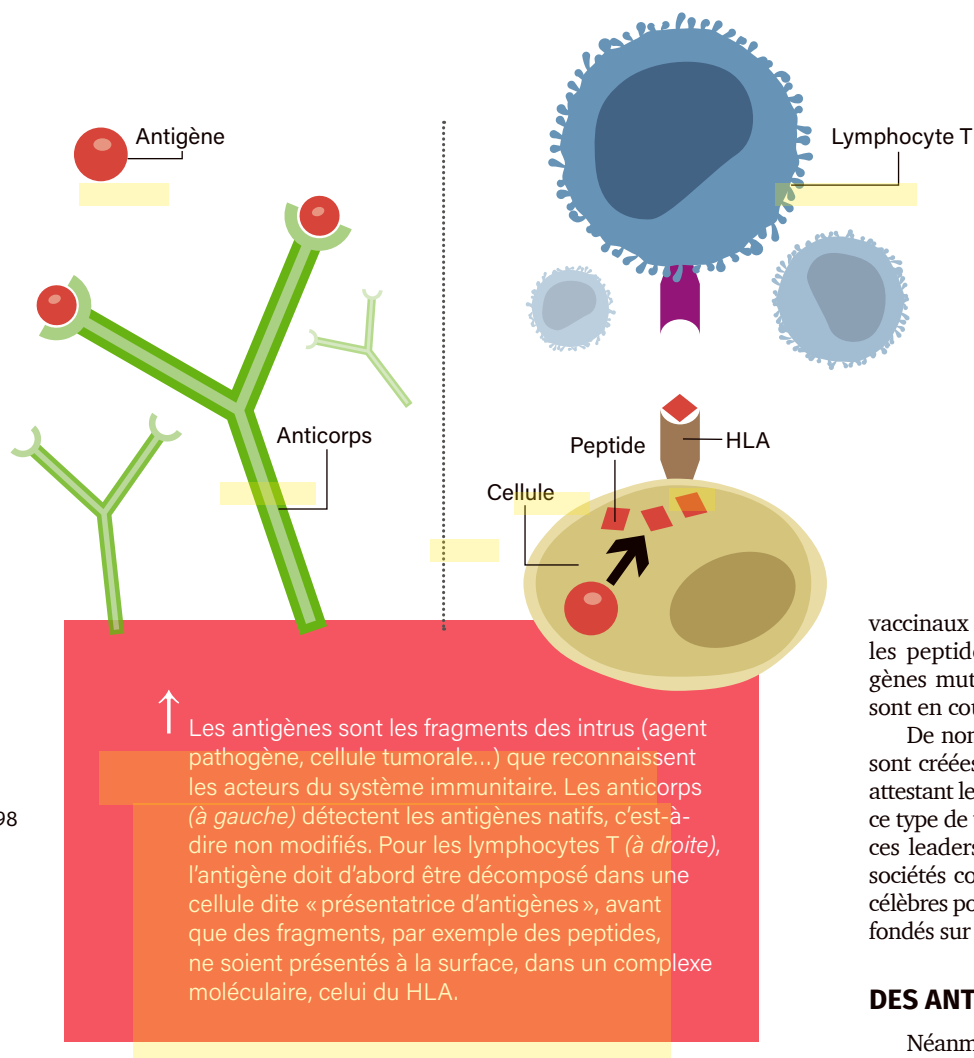
## LA QUÊTE DE L'ANTIGÈNE

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



98

fréquence de ces mutations varie selon les tissus, ceux ayant la plus élevée étant les mélanomes, les cancers du poumon, les cancers de la vessie et un sous-groupe de cancers du côlon. Les protéines codées par ces gènes mutés ne sont pas reconnues comme des marqueurs du soi par le système immunitaire et en tant qu'antigènes induisent donc de plus fortes réponses immunitaires sans risque auto-immun. Désormais, des algorithmes déterminent les mutations qui seront les mieux reconnues par les lymphocytes T et donc à privilégier par le vaccin.

Différents groupes ont montré que ces peptides mutés déclenchent des réponses lymphocytaires T persistant pendant plusieurs années chez des patients atteints de mélanomes ou de gliomes (des tumeurs cérébrales). D'autres essais

vaccinaux fondés sur des néoépitoypes, c'est-à-dire les peptides issus des protéines codées par les gènes mutés et présentés par le complexe HLA, sont en cours pour de nombreux autres cancers.

De nombreuses sociétés de biotechnologies se sont créées autour de ce concept de néoépitoypes, attestant le dynamisme et le transfert en clinique de ce type de vaccins personnalisés. On retrouve dans ces leaders industriels de vaccins anticancer des sociétés comme BioNTech et Moderna, devenues célèbres pour leur vaccins anti-Covid-19, tous deux fondés sur la même technologie à base d'ARN.

## DES ANTIGÈNES INÉDITS

Néanmoins, des critiques sur l'utilisation d'antigènes issus de gènes mutés sont apparues, notamment de la part de Claude Perreault, de l'université de Montréal. En effet, son équipe a montré que parmi les peptides présentés par des molécules HLA à la surface des cellules tumorales, peu de mutations de gènes étaient représentées : 3 en moyenne sur les 500 mutations présentes dans le mélanome. En d'autres termes, les antigènes spécifiques des tumeurs ne sont pas à rechercher dans les gènes mutés. D'où viennent-ils alors ?

En fait, la majorité des peptides dériveraient de protéines aberrantes, issues de séquences normalement non codantes du génome (non traduites en protéines), et qui ont été néanmoins produites à la suite de mutations ayant eu lieu cette fois en dehors de la partie codante des gènes (voir la figure, page 100). D'autres peptides étaient dérivés de gènes insérés dans le génome et réduits au silence à la suite d'anciennes infections par des rétrovirus. Dans des modèles précliniques, ces