

peptides particuliers ont déclenché des réponses lymphocytaires T et empêché le développement de tumeurs. Ce type d'antigènes a plusieurs avantages par rapport à ceux résultant de gènes mutés, dont celui d'être potentiellement partagé par de nombreuses tumeurs y compris par celles ayant peu de mutations.

Très récemment, Yardena Samuels, de l'institut Weizmann, à Rehovot, en Israël, et ses collègues ont découvert une nouvelle classe d'antigènes inédite associés aux tumeurs : il s'agit de peptides dérivés de bactéries constituant le microbiote des tumeurs. En effet, on sait depuis peu que les tumeurs constituent des niches écologiques où prolifèrent des bactéries, parfois à l'intérieur même des cellules, qui influent sur la réponse immunitaire et sur celle des patients aux traitements. Les biologistes ont mis en évidence, dans le cas du mélanome, près de 300 antigènes d'origine bactérienne exposés par les HLA de classe I et II. Plus de 40 espèces de microorganismes étaient représentées ! De possibles applications pour la mise au point de vaccins anticancer sont d'ores et déjà imaginées.

Quel que soit le type d'antigènes retenu pour la conception d'un vaccin, il importe avant tout de savoir s'il est essentiel à la survie de la cellule tumorale : si oui, cette dernière ne trouvera pas une parade pour contrecarrer le système immunitaire. Reste ensuite à administrer le vaccin.

Pour ce faire, différentes plateformes vaccinales ont été évaluées et, parmi elles, l'ARN apparaît comme une approche séduisante. D'ailleurs, elle a d'abord été évaluée dans les vaccins anticancer avant d'être testée avec succès pour les vaccins anti-Covid. Le groupe d'Uğur Şahin,

celui qui a développé le vaccin anti-Covid-19 de BioNTech/Pfizer, a montré récemment qu'un ARN codant des antigènes du groupe « cancer/testis » induit chez des patients atteints de mélanomes métastatiques des lymphocytes CD4 et CD8.

LE CANCER SE REBIFFE

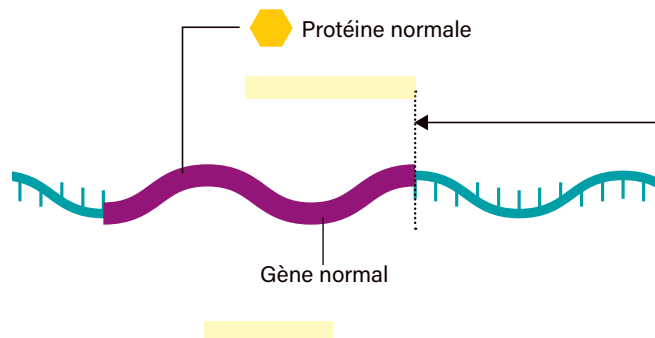
Il y a cependant loin de la coupe aux lèvres, car contrairement aux vaccins préventifs ou anti-infectieux, les vaccins anticancer sont confrontés à différents mécanismes d'échappement mis en place par les cellules tumorales pour se protéger des anticorps et des lymphocytes T. Ainsi, on sait qu'autour de la cellule tumorale, le microenvironnement, composé de cellules ou de molécules dérivées du système immunitaire, est immunosuppresseur et forme ainsi une sorte de bouclier. Tout se passe comme si la cellule tumorale cooptait à son avantage le système immunitaire pour inhiber la réponse antitumorale. Pour cette raison, les vaccins anticancer sont de plus en plus associés à des molécules capables de vaincre cet environnement réfractaire.

D'autres mécanismes, notamment dans les tumeurs métastatiques, ont été observés, comme la diminution de l'expression d'antigènes ou de molécules du HLA : de la sorte, la cellule tumorale se fait « discrète » et est moins reconnue par le système immunitaire.

Plus encore, au contact des tumeurs, les lymphocytes T exprimant des récepteurs, comme PD-1, sont inactivés lorsque ces derniers se lient à

La majorité des
antigènes tumoraux
dériveraient de
protéines aberrantes,
issues de séquences
normalement non
codantes du génome

→ Parmi les antigènes tumoraux, certains résultent d'une mutation entraînant l'apparition d'une protéine différente de celle codée normalement. Les plus fréquents naissent d'une mutation dans des régions non codantes de l'ADN, c'est-à-dire d'ordinaire jamais traduites en protéines. Là, l'anomalie se traduit par la synthèse d'une protéine aberrante, reconnue par le système immunitaire.



des molécules (PD-L1 ou PD-L2) présentes sur les cellules tumorales inactivés. Le blocage de cette interaction par des anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1 est à l'origine des traitements modernes d'immunothérapie qui ont révolutionné la cancérologie et ont valu à James Allison et Tasuku Honjo, le prix Nobel de médecine en 2018.

UN BILAN D'ÉTAPE

Au vu de ces récents progrès, que peut-on retenir des premiers essais cliniques des vaccins anticancer ? D'abord, en monothérapie, ils n'ont un intérêt que sur des lésions tumorales de faible volume. Chez des patientes avec des lésions préneoplasiques du col de l'utérus de petite taille, un vaccin ciblant les protéines E6 et E7 des HPV (elles favorisent la cancérogenèse) a entraîné une régression de ces lésions dans plus de 80% des cas.

Chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à l'hormonothérapie, récidivant, mais peu symptomatiques, un vaccin ciblant le PSA (pour *prostate specific antigen*) a augmenté la survie de quatre mois. Enregistrés par la Food and Drug Administration (FDA), ces résultats étaient importants, car ils validaient le concept de vaccins anticancer en clinique. Néanmoins, sa conception complexe (on modifie des cellules dites « dendritiques » de façon qu'elles présentent le PSA aux lymphocytes T), son coût élevé et l'amélioration modeste de la survie des patients n'a pas entraîné son développement.

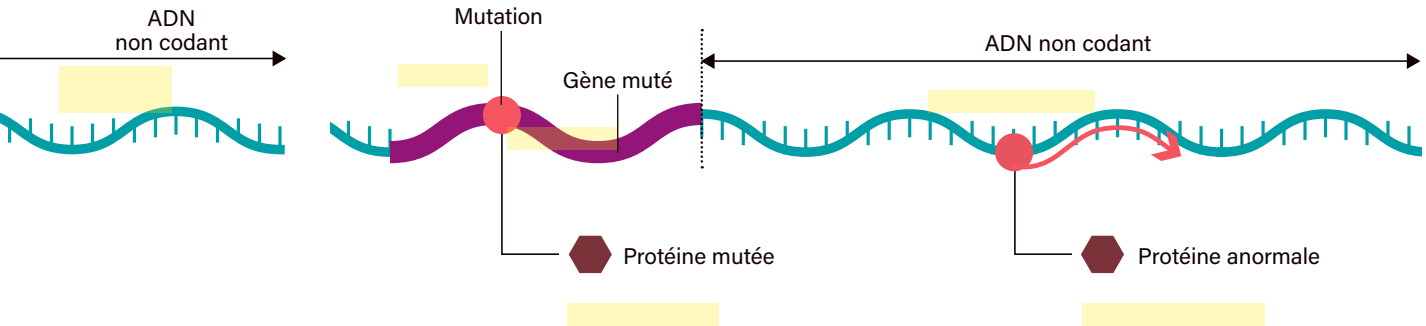
Concernant les tumeurs métastatiques, les vaccins anticancer associés à des traitements anti-PD-1/PDL-1 ont montré des premiers signes

d'efficacité. Ainsi, chez des patientes avec des cancers du col de l'utérus avancé, un vaccin à ADN ciblant là encore les protéines E6 et E7 associé à un anticorps anti-PD-1 a entraîné plus de 40% de réponses positives. Dans le groupe contrôle, avec uniquement l'immunothérapie, seules 14% des malades réagissaient bien.

Dans une autre étude, chez des patients avec des tumeurs associées à des HPV, essentiellement des tumeurs des voies aérodigestives supérieures, un taux de réponse de 33% a été observé en combinant des longs peptides dérivés des protéines E6 et E7 à un anti-PD-1. Dans ces indications, un anti-PD-1 seul n'entraîne qu'un taux de réponse entre 16 et 20%.

Enfin, chez des patients atteints de mélanomes résistants aux anti-PD-1, un vaccin à ARN incluant des antigènes du groupe « cancer/testis » associé à un anti-PD-1 a obtenu un taux de 35% de réponses cliniques objectives (le vaccin aide à lever la résistance), contre 12% avec le vaccin en monothérapie.

La combinaison d'un vaccin avec un bloqueur de l'axe PD-1/PD-L1 offre donc déjà des résultats prometteurs. Le groupe de James Gulley, de l'institut américain de cancérologie, à Bethesda, lors du dernier congrès de la société américaine de cancérologie (Asco) en 2021, a présenté des données cliniques où cette combinaison est associée à d'autres agents levant l'immunosuppression, comme un inhibiteur de TGF alpha et une cytokine activatrice (IL12). Sur 25 patients atteints de cancers avancés liés à l'HPV, cette triple combinaison a conduit à une réponse favorable durable chez 55% des patients dont la moitié était résistante aux anti-PD-1 seuls.



Ces divers résultats encourageants seront sans doute suivis par d'autres qui s'appuieront sur de nouvelles découvertes. Ainsi, notre groupe, en collaboration avec Ludger Johannes, de l'institut Curie, à Paris, a récemment identifié parmi les lymphocytes T CD8, une sous-population particulière, les «lymphocytes T CD8 résidents mémoires», que l'on retrouve préférentiellement au contact des cellules cancéreuses. Ils joueraient un rôle important dans le contrôle de la croissance tumorale et leur présence est associée à un bon pronostic dans de nombreux cancers. Nous avons montré qu'ils sont surtout induits par des voies d'immunisation muco-sales, c'est-à-dire que le vaccin est administré par voie nasale, orale... plutôt que classiques, soit intramusculaire ou sous-cutanée. Ces résultats reproduits par d'autres équipes devraient conduire à de nouveaux protocoles cliniques de vaccins anticancer.

UN RÉSERVOIR DE PISTES

Autre résultat porteur d'espoir, la thérapie cellulaire reposant sur l'administration de lymphocytes T modifiés pour exprimer des fragments d'anticorps (on parle de cellules CAR-T, ou en anglais *CAR T cells*) reconnaissant des antigènes membranaires associés aux tumeurs hématologiques a remporté des succès cliniques importants contre des tumeurs du sang (lymphome, leucémie, myélome...). L'une des limites de cette approche est la faible durée de vie des cellules CAR-T dans l'organisme pouvant conduire à un échappement clinique. On peut toutefois y remédier avec des vaccins anticancer qui amplifient *in vivo* ces cellules CAR-T.

Au final, l'absence de toxicité de ces vaccins anticancer associée à de nouvelles pistes d'amélioration (nouveaux antigènes tumoraux, vaccins à ARN, combinaisons thérapeutiques...) concourt à un dynamisme important dans le champ de cet axe thérapeutique. Il reste maintenant à transformer ces espoirs en une réalité. Les 109 essais cliniques en cours dans le monde vont s'y employer.

— L'auteur —

> **Éric Tartour**

est chef du service d'immunologie biologique à l'hôpital européen Georges-Pompidou, à Paris, et directeur de l'équipe Immunothérapie et traitement anti-angiogénique en cancérologie de l'Inserm, à l'université de Paris.

— À lire —

> **S. Kalaora et al.**, Identification of bacteria-derived HLA-bound peptides in melanoma, *Nature*, vol. 592(7852), pp. 138-143, 2021.

> **Z. Hu et al.**, Personal neoantigen vaccines induce persistent memory T cell responses and epitope spreading in patients with melanoma, *Nature Medicine*, vol. 27, pp. 515-525, 2021.

> **M. Platten et al.**, A vaccine targeting mutant IDH1 in newly diagnosed glioma, *Nature*, vol. 592, pp. 463-468, 2021.

> **U. Sahin et al.**, An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma, *Nature*, vol. 585, pp. 107-112, 2020.