



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.

Les antibiotiques, mal utilisés, favorisent l'apparition de résistances chez les bactéries. De même, des vaccins facilitent parfois l'évolution d'agents pathogènes qui échappent alors à tout contrôle. Bonne nouvelle, on a la solution !

102

Lutter contre l'échappement vaccinal

Melinda Wenner Moyer

Passer plus de temps dans la nature. C'était la motivation d'Andrew Read quand il décida de devenir chercheur. Il n'imaginait pas que cette nature puisse être... un élevage industriel de poulets ! Pourtant, ce jour-là, l'écologue de l'université d'État de Pennsylvanie et son assistant Chris Cairns errent dans un hangar humide, chaud et à l'odeur âcre, où grouillent 30 000 jeunes poulets, au fin fond de la campagne pennsylvanienne. Protégés de la tête aux pieds, les deux hommes s'arrêtent régulièrement et s'accroupissent afin de collecter dans de petits tubes en plastique de la poussière, faisant fuir à toutes pattes les oiseaux piaillant.

Avec ses collègues, Andrew Read étudie comment l'herpèsvirus responsable de la maladie de Marek – un cancer du système lymphatique d'origine virale, hautement contagieux, paralysant et à terme mortel – évolue en réponse au dernier vaccin en date. La maladie de Marek, décrite pour la première fois en 1907, touche les poulets du monde entier particulièrement depuis les années 1960 et l'essor des grands poulaillers. De fait, les oiseaux se contaminent en inhalant de la poussière chargée de particules virales dispersée par les plumes de leurs congénères.

Le premier vaccin fut introduit en 1970, quand la maladie faisait des ravages. Il était efficace, mais en dix ans il a mystérieusement cessé de l'être et des épidémies de maladie de Marek ont repris dans des élevages de poulets pourtant vaccinés. Un second vaccin autorisé en 1983 a, lui aussi, graduellement cessé de fonctionner. Aujourd'hui, l'industrie de la volaille en est à son troisième vaccin. Il est certes encore efficace, mais pour combien de temps ? Et il n'y a à ce jour

— En bref —

> Certains vaccins favorisent l'évolution d'agents pathogènes qui leur résistent et deviennent plus dangereux.

> Ce phénomène, étudié depuis peu, concerne par exemple le vaccin contre les pneumocoques, la coqueluche, l'hépatite B, le paludisme...

> C'est particulièrement le cas avec une catégorie de vaccins qui empêchent la maladie, mais pas l'infection d'autres hôtes.

> En comprenant les ressorts de cette « vaccino-résistance », les scientifiques sont plus à même de lutter contre, voire de la détourner à l'avantage des malades.

pas de quatrième vaccin en réserve. Pire, depuis quelques années, le virus est devenu plus mortel.

Selon plusieurs chercheurs, dont certains du département américain de l'Agriculture, le virus de la maladie de Marek a évolué de façon à échapper aux vaccins précédents. La question est de savoir si les vaccins induisent directement ces changements ou si les causes sont à chercher ailleurs. Andrew Read, lui, est assez convaincu du rôle des vaccins. En 2015, son équipe a vacciné 100 poulets sur un groupe de 200, puis a infecté l'ensemble avec des souches de l'herpèsvirus dotées de virulences différentes. Toute leur vie, les oiseaux non vaccinés propageaient plus facilement les souches les moins virulentes à l'inverse des oiseaux vaccinés. Ainsi, le vaccin contre la maladie de Marek encourage la prolifération des virus les plus dangereux. Avec cette virulence accrue, les virus surmontaient les réponses immunitaires des oiseaux entraînés par le vaccin et contaminaient des élevages vaccinés.

COMME LES ANTIBIOTIQUES

Le grand public a entendu parler de la résistance aux antibiotiques, mais moins de celle aux vaccins. L'une des raisons est que l'antibiorésistance est un problème majeur de santé publique : elle tue chaque année près de 25 000 personnes aux États-Unis et en Europe, et au moins deux fois plus en Inde. Les microbes rétifs aux vaccins ne sont pas – encore – préoccupants. Ce ne sera peut-être jamais le cas, et de fait, dans le monde entier, les programmes de vaccination ont été et continuent d'être particulièrement efficaces pour prévenir les infections et sauver des vies.