



Dan Saelinger

gie, la chimiothérapie et la radiothérapie, avec des effets secondaires guère plus graves qu'un mauvais rhume.

Beaucoup d'entre nous se concentrent sur les vaccins thérapeutiques. Ceux-ci diffèrent de la plupart des vaccins usuels, dits préventifs, qui empêchent certaines infections dont les conséquences peuvent être graves (rougeole, hépatite B, poliomyélite, etc.). En effet, les vaccins thérapeutiques anticancéreux apprennent à l'organisme à reconnaître et à détruire les cellules tumorales présentes dans ses tissus.

La plupart des vaccins préventifs entraînent une simple réaction fondée sur les anticorps, efficace contre de nombreux types d'infections. Les anticorps sont des molécules qui se fixent sur les agents pathogènes, tels les virus de la grippe, et les empêchent d'infecter les cellules. Toutefois, de telles réactions ne sont en général pas assez puissantes pour détruire des cellules cancéreuses. Pour ce faire, le système immunitaire doit stimuler un groupe de cellules nommées lymphocytes T. Ces derniers se répartissent en deux types principaux, distingués par leurs récepteurs (des protéines situées sur leurs membranes externes). Les lymphocytes qui seraient les plus efficaces pour détruire les cellules cancéreuses présentent des récepteurs dits CD8 (on les nomme CD8+). Le second type est constitué des lymphocytes CD4+, qui portent des récepteurs CD4.

L'idée d'un vaccin contre le cancer n'est pas nouvelle. À la fin du XIX^e siècle, le chirurgien américain William Coley a cherché un tel vaccin, après avoir été informé de cas de rémissions ayant suivi des infections potentiellement mortelles chez des cancéreux. Pour simuler ces infections sans risque, Coley a chauffé un mélange de deux souches de bactéries mortelles, de façon à les tuer pour les rendre inoffensives, puis l'a injecté à des patients. La préparation déclenchait de fortes fièvres, que Coley prolongeait par des injections quotidiennes. Il constata que la survie à long terme était supérieure chez les cancéreux ayant reçu sa préparation.

Une idée qui remonte à plus d'un siècle

Il émit l'hypothèse que les fortes fièvres de ses patients suractivaient leur système immunitaire affaibli, de sorte qu'il reconnaissait et attaquait les tumeurs. Il avança, de façon en partie justifiée, que sa préparation était une sorte de vaccin contre le cancer.

On utilisa quelque temps cette préparation, qu'on nomma toxine de Coley, contre divers cancers. Mais dans les années 1950, des médecins ont commencé à obtenir de meilleurs résultats avec la chimiothérapie. La toxine de Coley cessa alors d'être employée et la recherche de vaccins contre le cancer connut un coup d'arrêt.

L'ESSENTIEL

■ Les traitements classiques du cancer (chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie) ont amélioré la survie des malades, mais beaucoup ne sont pas guéris.

■ On cherche à stimuler leur système immunitaire pour qu'il combatte les tumeurs, une technique nommée immunothérapie.

■ De nombreux essais ont échoué, mais une nouvelle génération de produits est en cours de développement. L'un d'eux est déjà commercialisé aux États-Unis.

Cependant, l'étude du système immunitaire et de son éventuel rôle dans le cancer s'est poursuivie. Le biologiste allemand Paul Ehrlich avait suggéré en 1909 que le système immunitaire surveille et détruit en permanence les nouvelles cellules cancéreuses et, peu à peu, les chercheurs ont accumulé des preuves en faveur de cette théorie, dite de la surveillance immunitaire. En particulier, dans les années 1960, ils ont montré que le nombre de mutations spontanées dans les cellules humaines devrait entraîner bien plus de tumeurs malignes qu'on ne l'observe. D'une façon ou d'une autre, l'organisme décèle et détruit régulièrement des cellules cancéreuses.

Les preuves d'une réaction immunitaire

Même lorsqu'une tumeur résistait à l'éradication et s'implantait, le système immunitaire semblait continuer à la combattre, mais avec moins d'efficacité. En outre, on constata que les tumeurs étaient souvent infiltrées par des cellules immunitaires. D'autres expériences ont montré qu'à mesure de sa croissance, une tumeur libérait de plus en plus de substances qui supprimaient les lymphocytes *T*. Dès lors, comment renforcer l'efficacité de ces lymphocytes, capables d'éradiquer la tumeur ?

Une équipe de l'Institut américain du cancer (NCI, ou *National Cancer Institute*) a trouvé un début de réponse en 2002 : elle a montré que les lymphocytes *T* du type CD4+ sont essentiels pour que la réponse anticancéreuse soit efficace. Ce sont un peu les généraux du système immunitaire : ils donnent les ordres aux fantassins, qui, dans ce scénario, sont les lymphocytes *T* de type CD8+, chargés de détruire les cellules tumorales.

L'équipe américaine, dirigée par Steven Rosenberg, a prélevé des lymphocytes *T* des deux types chez 13 patients présentant un mélanome avancé (un cancer de la peau ou des muqueuses), dont les tumeurs s'étaient développées dans tout l'organisme. Les chercheurs ont « activé » sélectivement les lymphocytes prélevés, en leur présentant des fragments de cellules de mélanome, pour qu'ils attaquent ces cellules. Ils ont ensuite cultivé de grandes quantités de ces lymphocytes, puis les ont réinjectés aux patients. Cette

Les recherches sur la stimulation du système immunitaire pour lutter contre le cancer ont commencé il y a plus de 120 ans.

Les années 1890

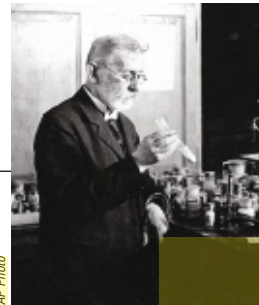
William Coley stimule le système immunitaire de patients cancéreux en leur injectant des mélanges de bactéries détruites.

1975

On crée des anticorps dits monoclonaux, capables de reconnaître précisément des fragments de pathogènes ou de tumeurs.

1909

Paul Ehrlich suggère que le système immunitaire peut empêcher le développement de tumeurs.



AP Photo

approche, nommée immunothérapie adoptive, est une sorte d'autotransplantation

de cellules immunitaires, artificiellement modifiées hors du corps ; elle diffère de la vaccination, qui suppose la création par le système immunitaire de ses propres cellules sélectives au sein de l'organisme.

Les traitements antérieurs d'immunothérapie adoptive, qui n'utilisaient que des lymphocytes CD8+, avaient échoué, mais l'ajout de lymphocytes CD4+ au mélange a conduit à la régression des tumeurs chez six malades. La plupart des patients ont ressenti des symptômes grippaux temporaires dus à leur traitement. Quatre d'entre eux ont aussi souffert d'une réaction auto-immune complexe, ayant dépigmenté en partie la peau.

Les résultats ont montré qu'il est possible de stimuler artificiellement une réponse immunitaire exploitant les lymphocytes *T*, de façon à détruire des tumeurs. Le nombre de cellules immunitaires clonées nécessaires dans cette expérience était énorme : plus de 70 milliards de lymphocytes CD8+ par patient. Mais au moins la communauté scientifique croyait-elle désormais que la thérapie immunitaire contre le cancer pouvait être efficace. L'étape suivante consistait à obtenir le même résultat de façon plus simple, c'est-à-dire sans devoir prélever des cellules du corps, les cultiver en grandes quantités et les réinjecter par la suite. Il fallait donc que l'organisme produise lui-même la plupart des cellules dont il a besoin.

Avec mes collègues de la Société *Antigen Express*, nous avons émis la même hypo-

■ L'AUTEUR

Eric VON HOFÉ dirige la Société *Antigen Express*, à Worcester, aux États-Unis.

■ SUR LE WEB

Entretien avec Eric von Hofe : ScientificAmerican.com/oct2011/cancervaccine-podcast

1980

Des chercheurs font produire en masse une molécule immunostimulante nommée interféron à des bactéries, qu'ils ont modifiées génétiquement.



Garf Retherford Photo Researchers, Inc.

1998

La FDA autorise l'anticorps *Herceptin* pour le traitement de certains cancers du sein.



Photo Researchers, Inc.

2002

Des chercheurs montrent que des lymphocytes *T* peuvent lutter contre le cancer. Deux types de lymphocytes *T* sont nécessaires : les CD8+ (en jaune, en train d'attaquer une cellule cancéreuse) et les CD4+.

1986

L'administration compétente américaine (la FDA) autorise l'interféron pour traiter la leucémie dite à tricholeucocytes. C'est la première immunothérapie contre le cancer validée.

1997

La FDA approuve le premier traitement par anticorps contre le cancer. Commercialisé sous le nom de *Rituxan* (*MabThéra* en France), il concerne une forme de cancer du système lymphatique.

2010

La FDA approuve *Provenge*, premier vaccin stimulant le système immunitaire contre des tumeurs existantes. Il combat le cancer de la prostate.

thèse que le groupe de S. Rosenberg, à savoir qu'un vaccin contre le cancer devra stimuler à la fois la production de lymphocytes *TC*D4+ et celle de lymphocytes *TC*D8+. L'élaboration d'un tel vaccin passe par trois étapes. La première nécessite d'identifier une structure moléculaire associée à la tumeur maligne que le système immunitaire puisse identifier comme étrangère et, par conséquent, comme cible à détruire; on nomme antigène une telle structure déclenchant une réponse immunitaire. La deuxième étape consiste à présenter l'antigène au système immunitaire, afin de l'activer contre les cellules cancéreuses pour qu'il les attaque efficacement. Enfin, lors de la troisième étape, il faut décider quels patients traiter et à quel stade de la maladie administrer le vaccin.

Quels antigènes pour le vaccin ?

Les mutations génétiques responsables de la prolifération incontrôlée des cellules cancéreuses entraînent aussi une production élevée de certaines protéines. Celles-ci sont donc susceptibles de jouer le rôle d'antigènes. Durant les dernières années, les biologistes ont examiné une large gamme de ces molécules, ainsi que des fragments de protéines (nommés peptides). À l'issue de cette phase, environ dix sociétés, dont la nôtre, ont sélectionné divers peptides, qui pourraient être directement injectés dans l'organisme. D'autres préparations ont aussi été étudiées, tels des fragments de matériel génétique codant des protéines

de cellules cancéreuses, voire des cellules cancéreuses entières (préalablement irradiées pour les détruire).

Dans la perspective d'un vaccin synthétisable facilement et en grande quantité, les peptides ont de multiples atouts : ils sont petits, bon marché et faciles à manipuler. En outre, les peptides identifiés sont présents chez de nombreuses personnes ayant différents types de cancer, de sorte qu'ils pourraient être les antigènes d'un vaccin polyvalent. Les médecins n'auraient pas à composer des vaccins individualisés pour chaque patient. Enfin, tous les vaccins à base de peptides testés jusqu'ici ont des effets secondaires assez légers, tels qu'une irritation passagère au niveau du site d'injection et parfois de la fièvre ou d'autres symptômes grippaux.

Il y a dix ans, des chercheurs de notre société ont modifié un peptide utilisé dans un vaccin expérimental contre le cancer du sein. Nommé HER2, ce peptide est aussi la molécule permettant au médicament ciblé *Herceptin* de reconnaître les cellules tumorales, qu'il combat grâce à un anticorps. Ce médicament est efficace contre certains types de cancer du sein. L'ajout de seulement quatre acides aminés à HER2 augmente notablement sa capacité à stimuler les lymphocytes *T* CD4+ et CD8+, qui attaquent les cellules cancéreuses produisant ce peptide. En 2011, une autre équipe a publié des données préliminaires comparant notre vaccin à deux autres, aussi fondés sur des peptides et stimulant uniquement les

cellules CD8+ ; ces données suggèrent que nous sommes sur la bonne voie.

Certaines sociétés, telle *Dendreon* (le fabricant de *Provenge*, récemment approuvé par la FDA), ont parié sur d'autres solutions. Elles insèrent l'antigène dans un type de cellules immunitaires nommées cellules dendritiques. Disséminées dans

L'AJOUT DE QUATRE ACIDES AMINÉS au peptide HER2 augmente notablement sa capacité à stimuler les lymphocytes.

tout le corps, notamment dans les tissus en contact avec le monde extérieur (telles la peau ou la muqueuse du système digestif), les cellules dendritiques sont les sentinelles du système immunitaire. Elles comptent parmi les premiers défenseurs de l'organisme et alertent les lymphocytes *T* lorsqu'elles détectent un intrus : en leur présentant les antigènes, elles leur apprennent à reconnaître l'ennemi.

Les cellules immunitaires ne recevant d'ordres que de la part d'autres cellules immunitaires génétiquement identiques, les cellules dendritiques doivent être prélevées chez chaque patient, exposées à l'antigène, puis cultivées pour qu'elles se multiplient et réinjectées. Un traitement complet coûte environ 70 000 euros. Parmi les effets secondaires, on note de la fièvre, des maux de tête et, plus rarement, un accident vasculaire cérébral. Une étude clinique a montré que des sujets atteints de cancer de la prostate à un stade avancé vivent en moyenne quatre mois de plus