

**1980**

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



Garf, Rehderford 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*4+ et celle de lymphocytes *TC*8+. 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 *TC*4+ et *CD*8+, 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 *CD*8+ ; 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