

1980

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



Gary Reherford 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 *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.

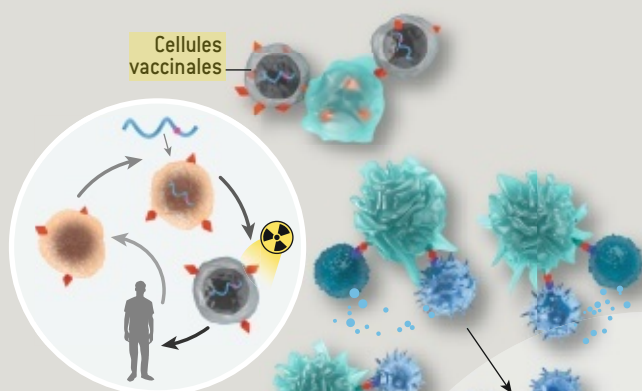
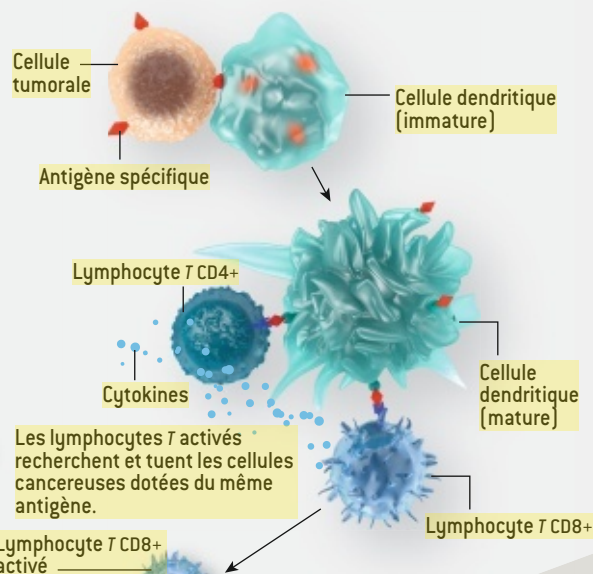
Les cellules immunitaires ne recevant d'ordres que de la part d'autres cellules immunitaires génétiquement identiques, les cellules dendritiques doivent être prélevées chez chaque patient, exposées à l'antigène, puis cultivées pour qu'elles se multiplient et réinjectées. Un traitement complet coûte environ 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

TROIS STRATÉGIES POUR UN VACCIN THÉRAPEUTIQUE

Le système immunitaire n'identifie pas facilement les cellules cancéreuses comme des agents dangereux, comme il le fait avec les microbes. Des biologistes renforcent les défenses immunitaires en inondant l'organisme de cellules immunitaires nommées lymphocytes T, prélevées, puis modifiées et cultivées en dehors de l'organisme. Toutefois, les chercheurs préféreraient développer un vaccin thérapeutique, qui apprendrait au système immunitaire à attaquer vigoureusement les tumeurs. Trois des approches utilisées sont décrites ici.

Réponse immunitaire normale aux cellules tumorales

Une cellule immunitaire dite dendritique ingère une cellule tumorale, puis en présente des fragments nommés antigènes (en rouge) à deux autres types de cellules immunitaires : les lymphocytes T CD4+ et CD8+. Les premiers libèrent des cytokines, qui contribuent à l'activation des seconds. Les lymphocytes T CD8+ attaquent alors les cellules portant le même antigène. Malheureusement, cela ne suffit pas toujours à éliminer la tumeur.

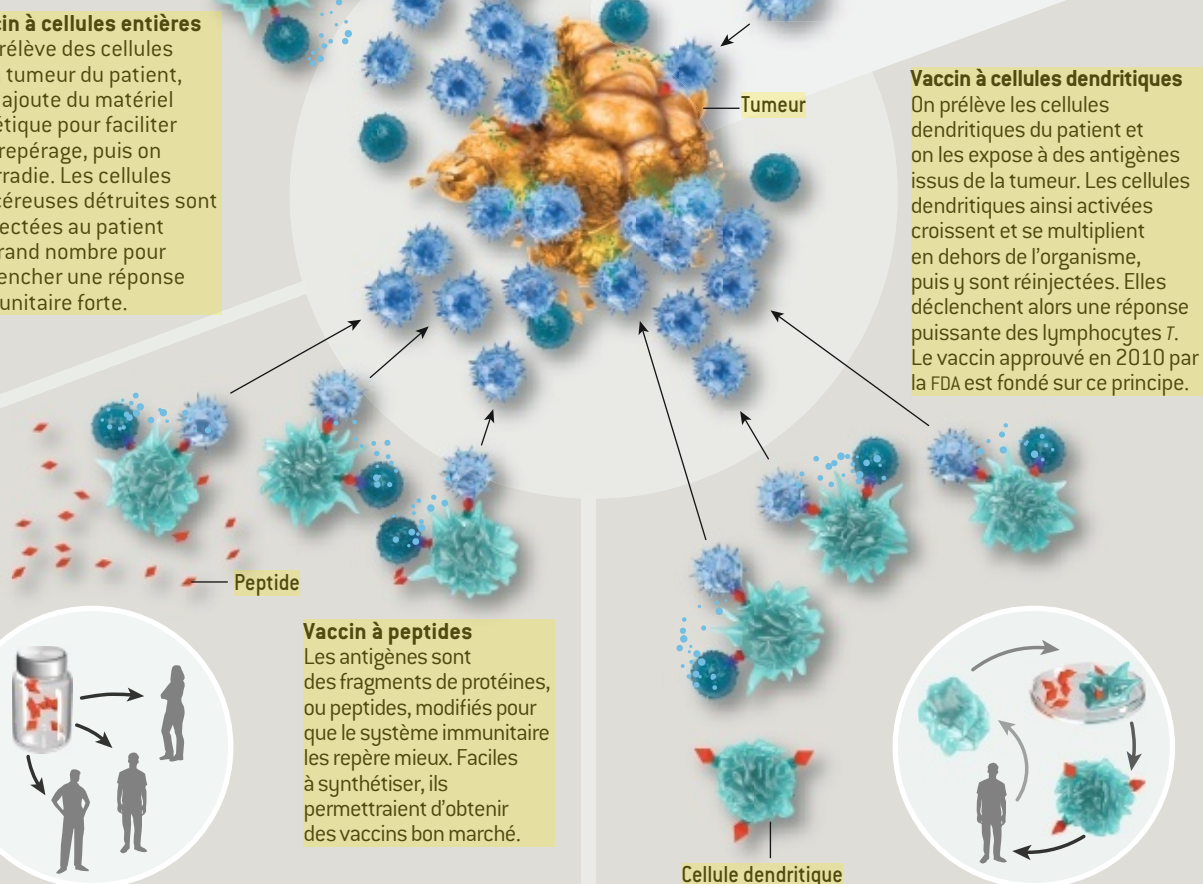


Vaccin à cellules entières

On prélève des cellules de la tumeur du patient, on y ajoute du matériel génétique pour faciliter leur repérage, puis on les irradie. Les cellules cancéreuses détruites sont réinjectées au patient en grand nombre pour déclencher une réponse immunitaire forte.

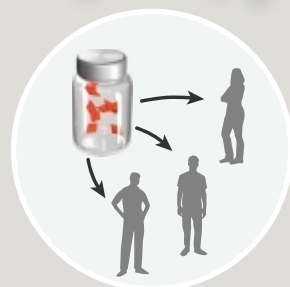
Vaccin à cellules dendritiques

On prélève les cellules dendritiques du patient et on les expose à des antigènes issus de la tumeur. Les cellules dendritiques ainsi activées croissent et se multiplient en dehors de l'organisme, puis y sont réinjectées. Elles déclenchent alors une réponse puissante des lymphocytes T. Le vaccin approuvé en 2010 par la FDA est fondé sur ce principe.



Vaccin à peptides

Les antigènes sont des fragments de protéines, ou peptides, modifiés pour que le système immunitaire les repère mieux. Faciles à synthétiser, ils permettraient d'obtenir des vaccins bon marché.



(26 mois au lieu de 22) lorsqu'ils sont traités avec *Provenge*.

L'approbation de *Provenge* par la FDA et les résultats préliminaires prometteurs des études cliniques sur divers autres produits suggèrent que le développement de vaccins contre le cancer entre dans une ère nouvelle. À mesure que les études s'accumulent, on s'aperçoit cependant que l'efficacité de la thérapie immunitaire ne doit pas être évaluée de la même façon que celle de la chimiothérapie et de la radiothérapie. Ces dernières agissent assez vite : en quelques semaines, on peut juger de leur succès ou de leur échec en regardant si les tumeurs ont diminué. En revanche, lors d'un traitement par un vaccin anticancéreux, il semble qu'il faille attendre, parfois jusqu'à un an, avant que la croissance tumorale ne soit freinée.

Ce temps de latence n'est pas surprenant, car le système immunitaire n'attaque pas facilement des cellules qui ressemblent aux cellules normales de l'organisme – bien plus que des bactéries ou des virus. Cette réticence à s'en prendre à des cellules de l'hôte est peut-être le plus grand obstacle à l'élaboration de vaccins thérapeutiques contre le cancer. Les tumeurs paraissent même augmenter parfois de taille après le traitement par des vaccins. Mais cette augmentation serait due à l'invasion de la tumeur par des cellules immunitaires et non à la division des cellules tumorales.

Quand administrer le vaccin ?

La lenteur avec laquelle le système immunitaire semble répondre aux vaccins anticancéreux en cours de développement a deux conséquences importantes. D'abord, ces vaccins seront probablement plus efficaces aux premiers stades de la maladie, quand les tumeurs ne sont pas assez volumineuses pour affaiblir le système immunitaire et que ce dernier dispose d'assez de temps pour déclencher une réponse puissante. En second lieu, lorsque la maladie est à un stade avancé, il faudra probablement réduire les tumeurs par un traitement classique avant d'administrer le vaccin. Cela facilitera le travail du système immunitaire, car les tumeurs sont d'autant mieux armées qu'elles sont grosses et anciennes. Elles contiennent alors davantage de cellules libérant des substances immunosuppressives, lesquelles sont plus variées et relâchées en plus grande quantité. Toutefois, le cancer risque d'être incurable

Combattre sur tous les fronts

Une des difficultés pour mettre au point des vaccins thérapeutiques anticancéreux est que les tumeurs humaines sont très différentes de celles des souris utilisées lors des études précliniques. En effet, pour ces études, on greffe des tumeurs aux souris, ce qui entraîne une inflammation et la libération d'une grande quantité d'antigènes. Les tumeurs humaines, quant à elles, croissent sans endommager les tissus environnants et ont une structure (notamment vasculaire) différente. La situation est en train de changer : au cours des dernières années, plusieurs études ont été publiées sur des souris modifiées génétiquement qui développent « spontanément » des tumeurs. Elles devraient permettre de tester les vaccins de façon plus fiable.

Autre difficulté, le système immunitaire considère une tumeur comme un tissu quasi normal : les mécanismes de régulation (d'inhibition) qui l'empêchent de s'en prendre à l'organisme qu'il doit défendre freinent alors les réponses immunitaires antitumorales. Au cours des deux dernières années, plusieurs équipes ont inhibé certains de ces mécanismes et montré que cela favorisait la survie des patients atteints de certains types de tumeurs.

Une autre piste prometteuse est née de l'observation – controversée – que le système immunitaire est stimulé par certains médicaments utilisés en chimiothérapie. Lorsqu'elles sont éliminées par de l'anthracycline, par exemple, les cellules tumorales semblent relâcher des substances qui activent les lymphocytes T.

Dès lors, on cherche à associer tous les types de thérapies, pour renforcer l'efficacité du traitement : les chimiothérapies et les thérapies ciblées détruisent les cellules tumorales, qui libèrent alors des antigènes. En parallèle, des vaccins thérapeutiques apporteraient des antigènes artificiels encore plus efficaces et des substances inhibitrices empêcheraient les mécanismes de régulation négative du système immunitaire de bloquer l'attaque contre les tumeurs. Les nouveaux modèles précliniques de souris devraient permettre un premier tri dans les multiples combinaisons thérapeutiques à tester, avant de passer aux essais cliniques chez l'homme.

Olivier Lantz,
Laboratoire d'immunologie,
Institut Curie, Paris

au stade terminal, quand les cellules cancéreuses sont trop nombreuses.

Malgré les obstacles, on sait maintenant que le système immunitaire d'un patient peut être mis à contribution pour combattre le cancer. Ce constat a ravivé les espoirs des chercheurs, tant dans les universités que dans l'industrie. De précédentes études cliniques, considérées comme des échecs, sont réexaminées et l'on vérifie qu'une réponse immunitaire n'est pas passée inaperçue. De fait, un vaccin potentiel contre le cancer de la prostate (*Prostvac*) a été partiellement réhabilité : bien que le composé n'ait pas atteint son objectif initial en matière de réduction des tumeurs, on a constaté qu'il augmentait la survie des patients. Cette découverte a eu lieu après la faillite de la petite société de biotechnologie ayant développé *Prostvac*. Heureusement, une autre société avait acquis les droits sur le médicament.

Des années de résultats frustrants nous ont appris à ne pas faire trop de promesses. Cependant, les avancées récentes poussent de plus en plus de chercheurs à croire aux vaccins thérapeutiques contre le cancer. Aux côtés de la chirurgie, de la chimiothérapie et de la radiothérapie, ils pourraient jouer un rôle important pour traiter certains cancers au cours de la décennie à venir. ■

■ BIBLIOGRAPHIE

J. Brahmer *et al.*, Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer, *The New England Journal of Medicine*, vol. 366, pp. 2455-2465, 2012.

M. DuPage *et al.*, Expression of tumour-specific antigens underlies cancer immunoediting, *Nature*, vol. 482, pp. 405-409, 2012.

M. Vergati *et al.*, Strategies for cancer vaccine development, *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, vol. 2010, 2010.

S. Perez *et al.*, A new era in anticancer peptide vaccines, *Cancer*, vol. 116 [9], pp. 2071-2080, 2010.