



**En éduquant le système immunitaire à reconnaître ses ennemis, les vaccins thérapeutiques anticancer ouvrent une nouvelle voie pour lutter contre la maladie.**

**D**epuis deux cents ans, la vaccination combat bon nombre de maladies infectieuses : variole, tétanos, poliomyélite, typhus... Autant de fléaux éradiqués ou en passe de l'être. Le principe de la vaccination est ingénieux. Il consiste à inoculer le virus, à faible dose et libéré de son pouvoir infectieux, pour entraîner les cellules du système immunitaire à reconnaître et tuer les microbes avant que la

maladie ne se déclare. Seulement, il n'est pas si simple de transposer ce principe pour créer des vaccins anticancer. Car s'il est assez facile de réveiller le système immunitaire pour affronter un envahisseur extérieur (un virus), il est beaucoup plus difficile de le mobiliser face à un ennemi qui vient de l'intérieur. Ce qui est le cas des tumeurs et leurs métastases, exception faite pour les cancers d'origine infectieuse touchant notamment l'estomac ou le col de l'utérus. Les troupes en charge de défendre notre organisme n'ont pas été préparées à lutter contre cet ennemi autochtone. Cependant, grâce à la découverte des marqueurs tumoraux (voir *Vivre* 330, juin 2006), la science développe des vaccins thérapeutiques avec des résultats prometteurs.

#### **Les lymphocytes T au cœur du combat**

Au cours du développement d'un cancer, le système immunitaire doit faire face à la prolifération de cellules malignes présentant à leur surface une signature particulière : les marqueurs tumoraux. Ces molécules, absentes des cellules saines, sont utilisées comme repère par certains acteurs du système immunitaire (les lymphocytes T) pour reconnaître la tumeur et la détruire. Ce processus, qui est naturel, se développe lente- ▶▶



Le principe de la vaccination concernant les maladies infectieuses est ingénieux. Les chercheurs travaillent à le transposer pour créer des vaccins anticancer.

## **VACCINS THÉRAPEUTIQUES UNE SOLUTION POUR L'AVENIR**

►► ment, les lymphocytes ayant besoin d'être éduqués pour y parvenir. Pendant ce temps, le cancer progresse et le système immunitaire se voit vite dépassé par le nombre grandissant de cellules à éliminer. D'où l'idée d'éduquer au préalable ces lymphocytes et de les multiplier afin d'augmenter la rentabilité du processus. C'est le principe de la vaccination thérapeutique, appelée aussi immunothérapie active.

### Les cellules dendritiques : des « présentatrices professionnelles »

Pour apprendre aux lymphocytes naïfs leur nouvelle tâche, plusieurs approches existent : « On injecte les marqueurs, appelés aussi antigènes,

## « Pour présenter les antigènes aux lymphocytes, on utilise des cellules dendritiques »

sous forme de protéines, de peptides ou de fragments d'ADN, explique le Dr Nathalie Labarrière, chercheur à l'institut de biologie de l'Inserm à Nantes. Une des méthodes les plus étudiées pour présenter ces antigènes aux lymphocytes consiste à utiliser des cellules dendritiques, qui sont de vraies cellules présentatrices professionnelles. » Elles sont en effet capables de digérer les débris de cellules cancéreuses et de faire migrer à leur surface les antigènes si précieux. Ces cellules, qui présentent aussi à leur surface de nombreuses molécules activatrices des lymphocytes T, vont alors présenter les antigènes dans un contexte particulièrement favorable à l'éducation de ces lymphocytes. Les lymphocytes

spécifiques ainsi avisés sont désormais armés pour reconnaître et éliminer les cellules tumorales qu'ils trouveront sur leur chemin.

### Des tests encourageants

Cette approche ne nécessite pas de traitement lourd et contraignant pour le patient. En effet, une injection sous-cutanée ou intradermique de quelques millilitres suffit à disséminer plus de quarante millions de cellules dendritiques. Cette immunothérapie active est actuellement expérimentée sur des patients atteints de mélanome, cancer pour lequel les chercheurs connaissent bien les antigènes. Avec quels résultats ? Selon le Dr Nathalie Labarrière, il est trop tôt pour répondre précie-

**G Une injection sous-cutanée ou intradermique de quelques millilitres suffit à disséminer plus de quarante millions de cellules dendritiques.**

### UN VACCIN CONTRE LE CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Un vaccin qui protège de l'infection virale responsable de ce cancer sera mis sur le marché d'ici quelques mois. La cible : le papillomavirus qui provoque des lésions du col de l'utérus pouvant dégénérer en cancer. Cette vaccination préventive, et non pas thérapeutique, a été mise au point par les laboratoires pharmaceutiques GlaxoSmithKline, Merck et Sanofi Pasteur MSD.



### UNE AUTRE APPROCHE : L'IMMUNOTHÉRAPIE PASSIVE

L'équipe de Francine Jotereau, de l'institut de biologie de l'Inserm à Nantes, se penche sur un autre procédé prometteur. Plutôt que d'injecter les antigènes afin d'inciter le système immunitaire à réagir, les chercheurs prélèvent les lymphocytes naïfs du patient, les éduquent et les multiplient *in vitro* avant de les réinjecter. Ce traitement d'immunothérapie passive a l'avantage de court-circuiter la phase d'apprentissage de l'organisme. L'action est immédiate mais toutefois transitoire, car les lymphocytes ont une durée de vie limitée. Et ils ne s'éduquent pas les uns les autres ! Il n'y a donc pas d'effet mémoire. Malgré ces inconvénients, ce traitement a livré des résultats éloquentes. En collaboration avec l'équipe Inserm, le Pr Dreno du CHU de Nantes l'a testé sur 44 personnes atteintes d'un mélanome débutant soigné (l'envahissement tumoral localisé ayant été éliminé par intervention chirurgicale). Seuls 30 % des malades traités avec l'immunothérapie passive ont rechuté. Ce chiffre est à comparer aux 70 % de rechute constatés pour les patients non traités. Si ces résultats se confirment sur les essais de phase III entrepris il y a quelques mois avec les centres de Grenoble et de Montpellier, il faudra encore quelques années pour obtenir une autorisation de mise sur le marché.

**A Chaque type de cancer se caractérise par un ou plusieurs antigènes spécifiques qui nécessitent la mise au point de vaccins appropriés à chaque cas.**

sément à cette question. « Un protocole de phase I sur seize patients est en cours, explique la biologiste. Six d'entre eux présentent une activation et une multiplication des lymphocytes T significatives. » Encourageant, donc, même si ce type d'essai se heurte au dilemme entre éthique de la recherche clinique et conditions de réussite du candidat thérapeutique. Car l'éthique exige que ce traitement, qui doit faire ses preuves, soit d'abord testé avec des

patients déjà soignés par des thérapies référencées et n'ayant plus d'autres alternatives. Or, de tels patients sont tous dans un stade avancé de la maladie. « Le risque est alors que le système immunitaire soit débordé par la masse tumorale, précise la scientifique. Alors que ce traitement serait nettement plus efficace lorsque la maladie débute. Mais nous n'avons pas le choix. »

### Vers des vaccins à la carte ?

Chaque type de cancer se caractérise par un ou plusieurs antigènes spécifiques. Il faut donc mettre au

point des vaccins appropriés à chaque cas. Pour le mélanome, les cancers du rein et du pancréas, les antigènes sont connus. La science est, pour ces pathologies, suffisamment mûre pour initier des protocoles de tests, ce qui n'est pas le cas pour d'autres cancers, comme celui du sein par exemple. Les biologistes cherchent encore à définir les antigènes qui pourraient être reconnus par les lymphocytes de façon efficace. La science avance et la vaccination thérapeutique est sans nul doute une solution d'avenir pour traiter le cancer. ■ STÉPHANIE DELAGE