



**DÉPISTAGE
DESCANCERS**
Centre de coordination
Grand-Est



Vaccination et cancer : prévention, traitement, où en sommes-nous ?

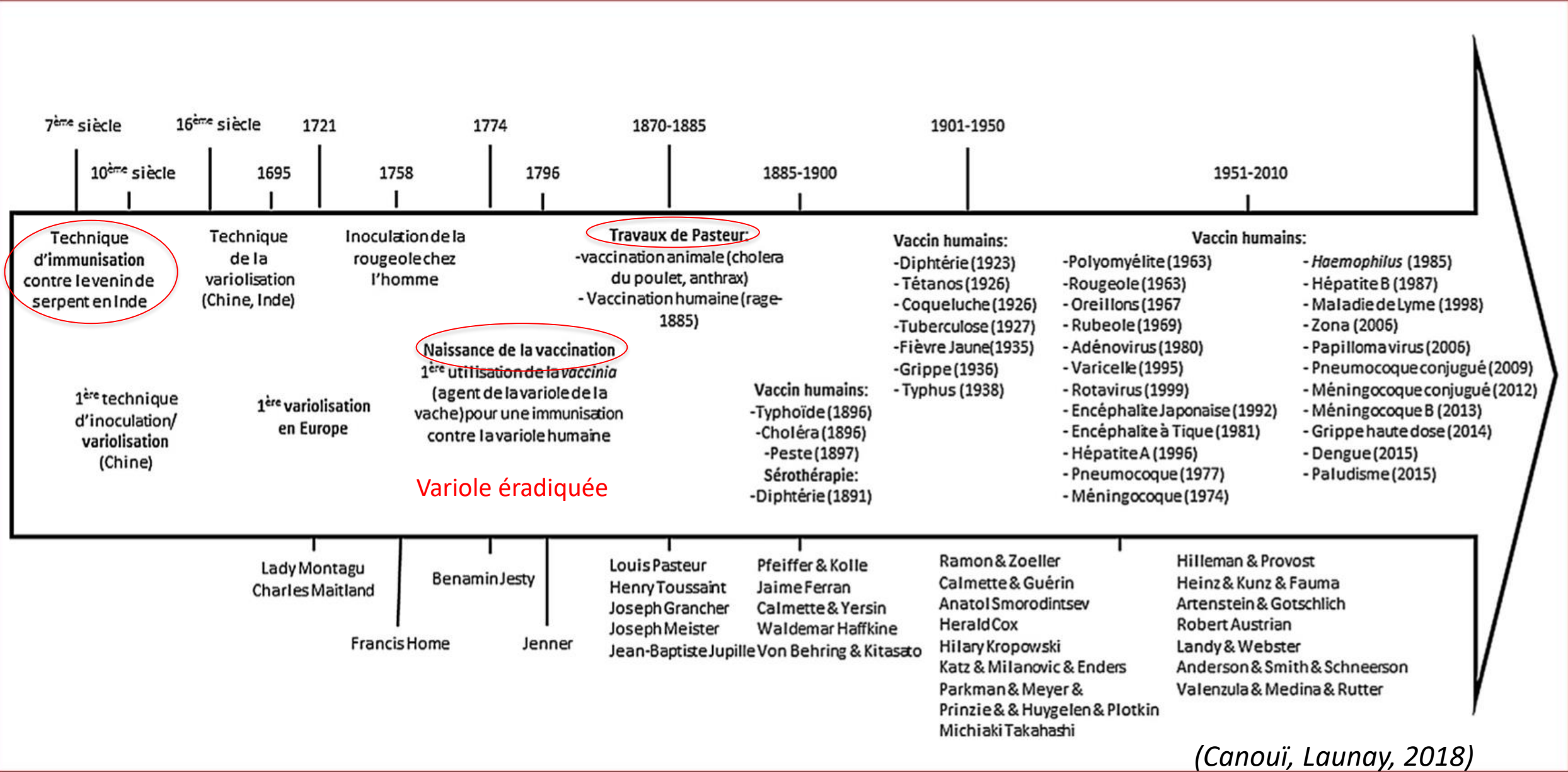
Pr Christine CLAVEL CRAVOISIER
CHU Reims, INSERM UMRS 1250

Forum du Cancéropôle Est, 8 décembre 2023, Strasbourg

Introduction et rappels

***Exemples de vaccins anti-cancers :
prophylactiques
thérapeutiques***

Introduction - Principe de la vaccination



Introduction - Principe de la vaccination

- **une des découvertes majeures de la médecine : prévention des maladies infectieuses**

→ bactéries, virus, parasites, champignons

→ interactions entre immunité innée puis l'immunité acquise

→ mais l'immunité naturelle n'est pas toujours efficace...

• **but** : produire une réponse immune rapide, intense, ciblée, efficace, durable (effet mémoire) et sécuritaire (le système doit savoir s'arrêter et ne pas abîmer les autres tissus)

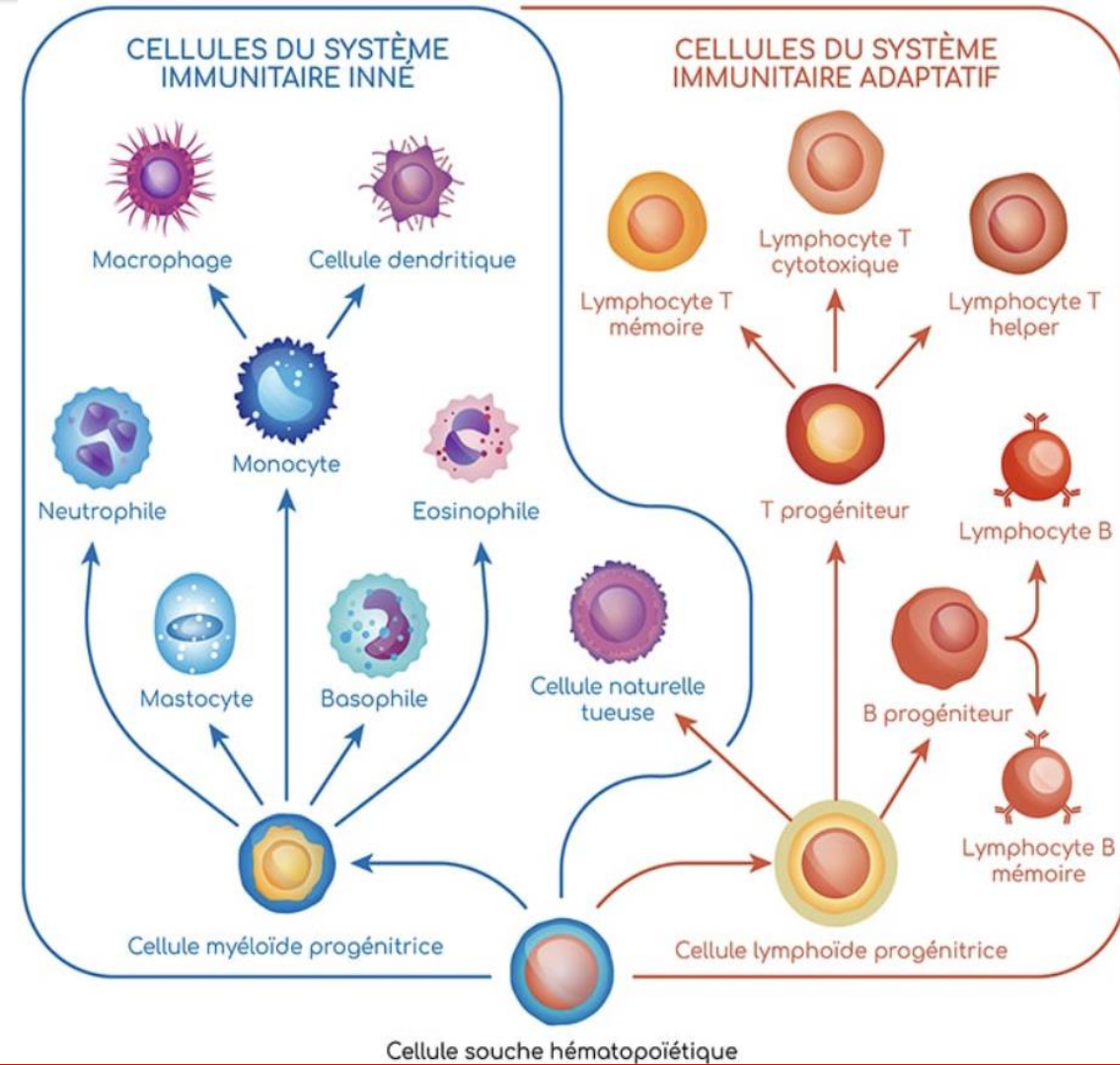
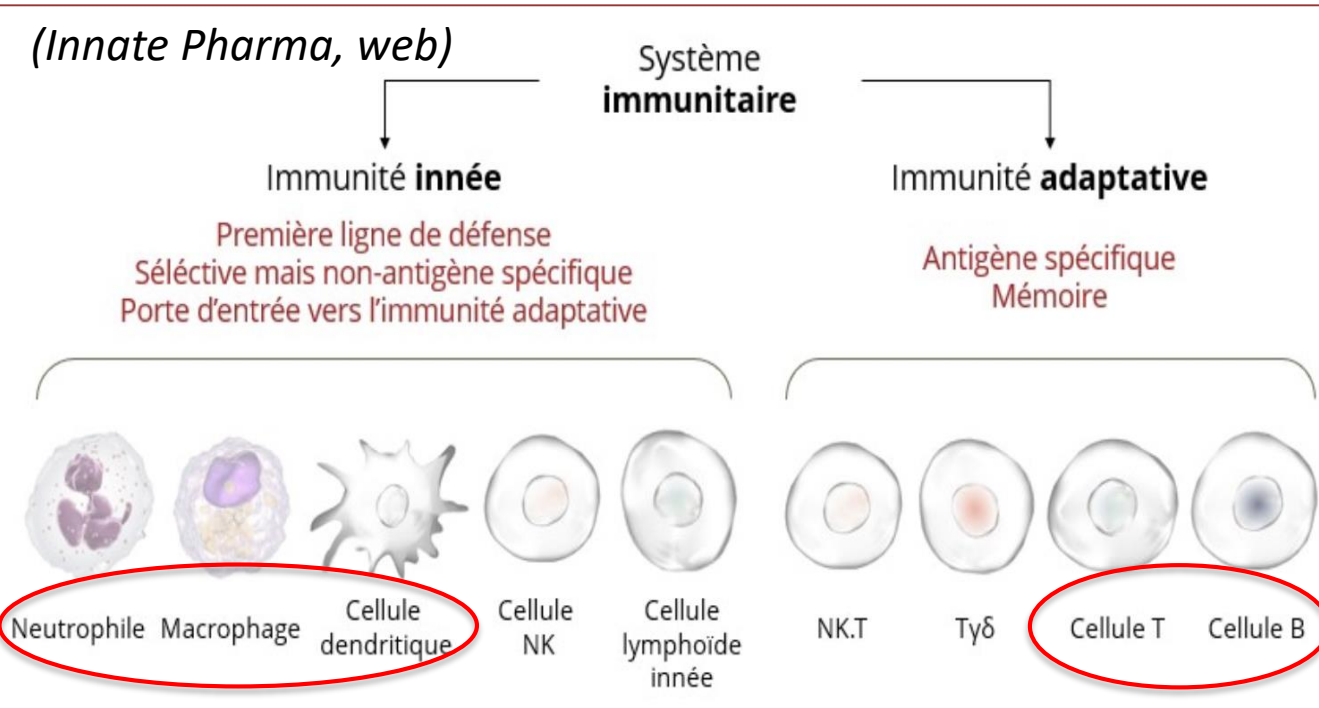
→ **éduquer le système immunitaire** (production d'anticorps...)

→ **réduire le risque de complications et de mortalité** lors d'une nouvelle exposition à cet élément infectieux

→ **augmenter l'immunité de groupe**

Introduction - Acteurs cellulaires de la vaccination

(Nutrixeal Info, web)



→ interaction entre **immunité innée** (non spécifique ; cell NK, phagocytes) : **rapide et non spécifique**

→ et **immunité acquise** (adaptative, dans les tissus lymphoïdes, surtout dans les ganglions et la rate → Ac, cell. T cytotoxiques) : **plus lente, mais spécifique** (protection à long terme)

LYMPHOCYTES T : éliminent les cell.infectées / bactéries, virus ou encore des cellules tumorales → ils s'activent et détruisent les cibles (réponse immunitaire cellulaire)

Introduction - Acteurs protéiques de la vaccination

- **Vaccins**

→ pls types de vaccins modulent différemment la réponse vaccinale

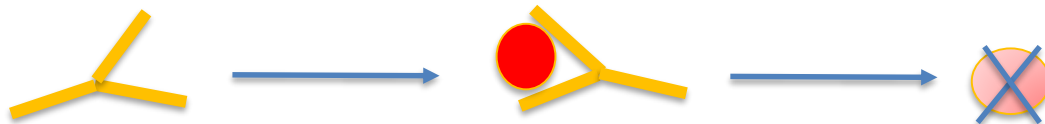
→ vaccins à partir de germes vivants atténués ou inactivés → **Ag** (ne causant pas la maladie)

* protéines présentes à la surface des cellules (bactéries, cellules tumorales) ou dans des cellules (toxines de bactéries) → puis reconnues par le système immunitaire

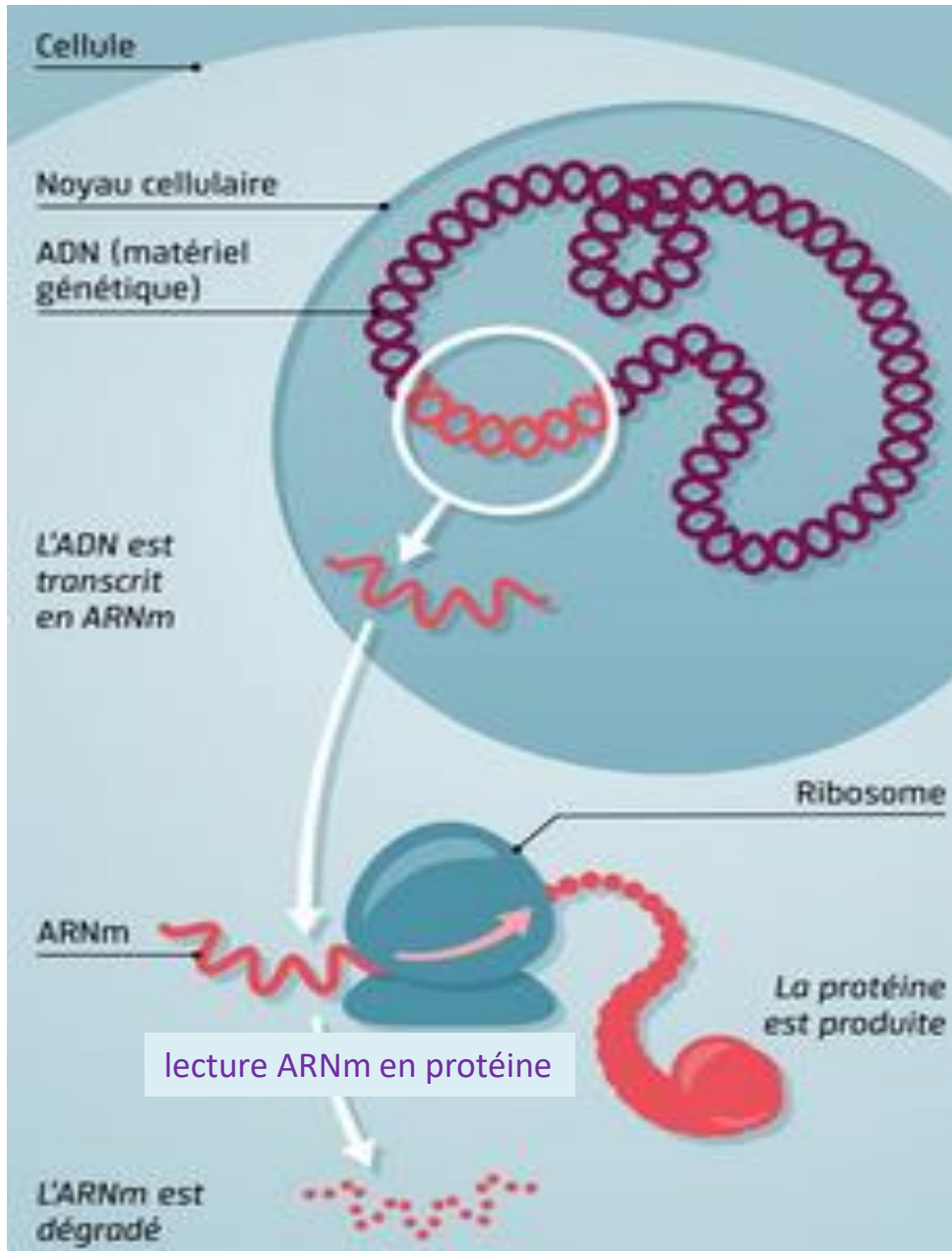
→ **Ag ou un épitope antigénique** (partie d'une molécule Ag) va déclencher une réponse immunitaire en produisant des **anticorps (Ac)**

* protéine fabriquée par le système immunitaire

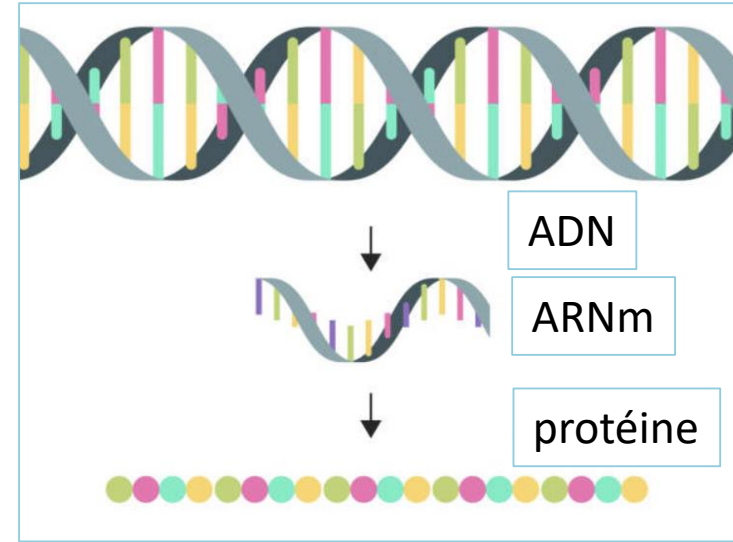
qui neutralise ou détruit une substance étrangère antigénique (virus...) pour combattre une maladie



Rappel cellule, ADN, ARNm et protéine

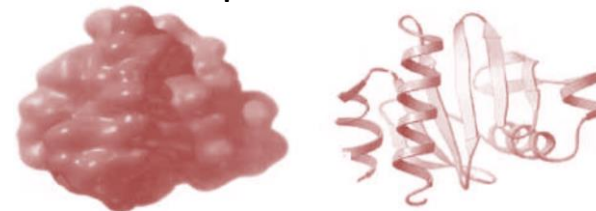


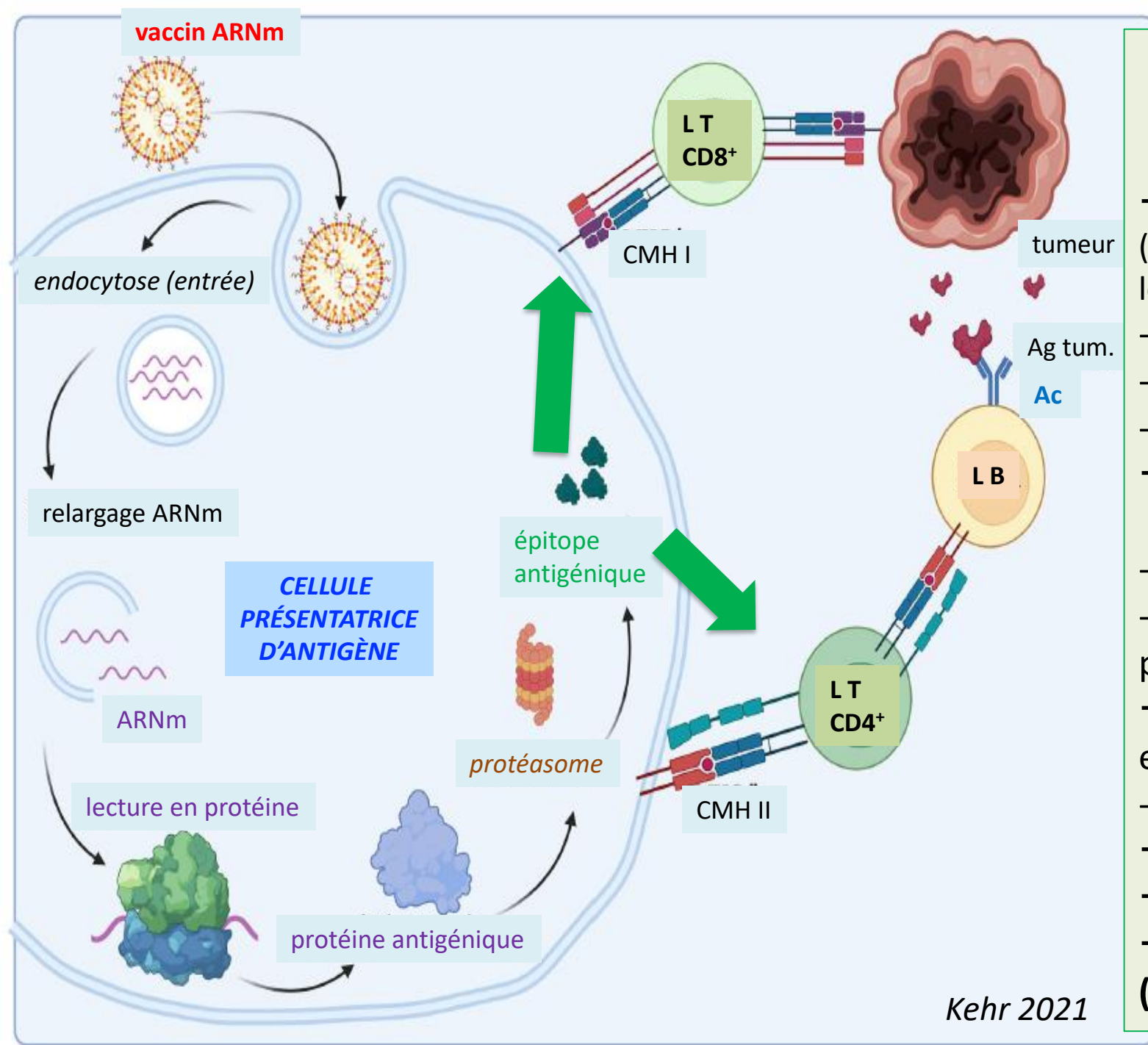
cf web : « SCNAT savoir » : ARNm



(istock web)

protéine en 3D





Cellule présentatrice d'antigène et réponse à un vaccin ARNm (vaccin anti-cancer)

→ **cellule présentatrice d'Ag** : cellules dendritiques (organes lymphoïdes, tissus), macrophages, leucocytes

- **ex d'un vaccin à ARNm**

- entrant dans la cellule (*endocytose*)

- ARNm relargué dans la cellule

→ synthèse d'une protéine antigénique

- nouvelle protéine reconnue étrangère

- dégradée en petits morceaux dans le protéasome (**épitope Ag**)

→ transportés par des complexes protéiques en surface cellulaire (CMH I et II)

- **activation de lymphocytes T**

→ T CD8⁺ → **LT activés**

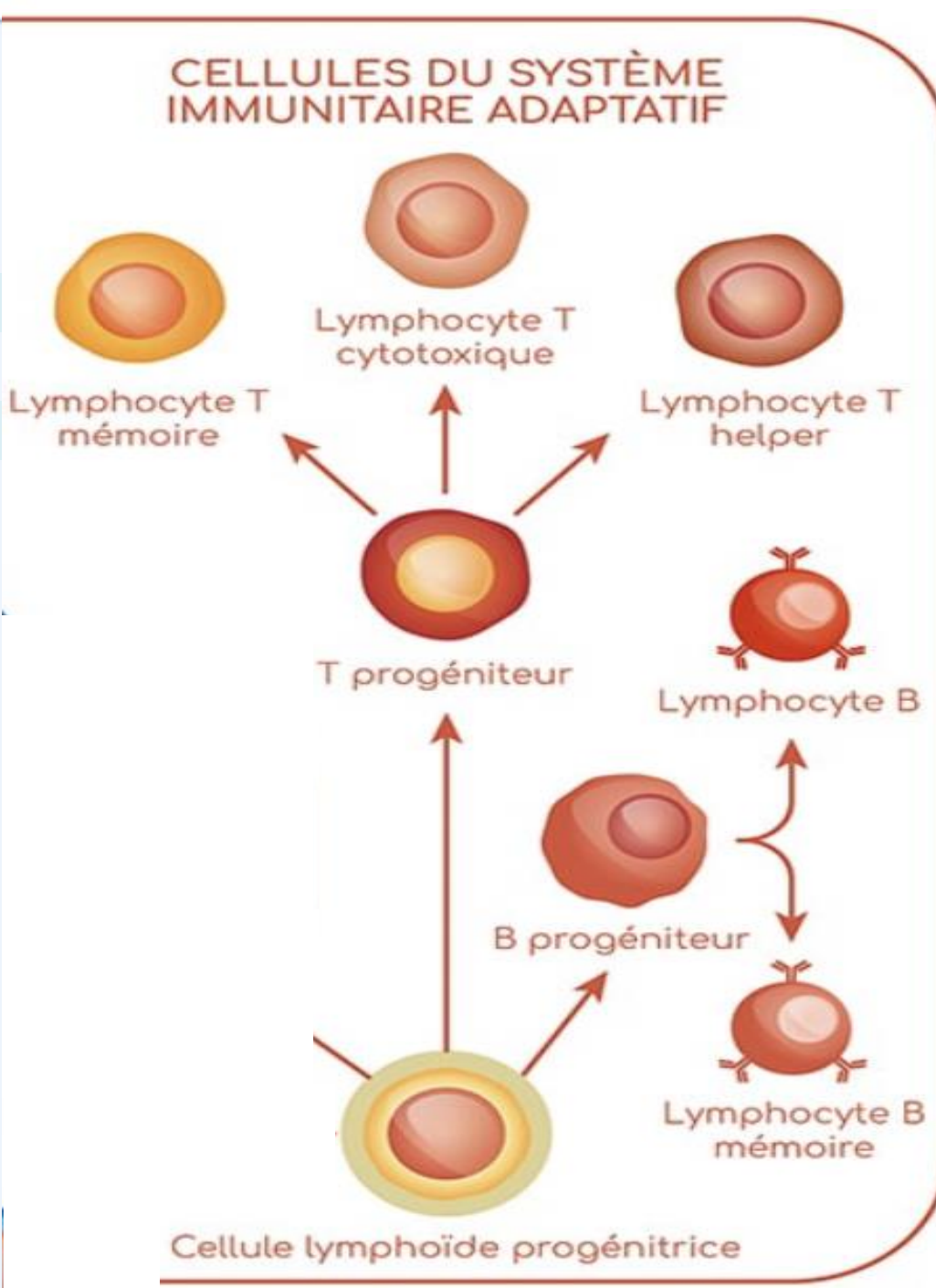
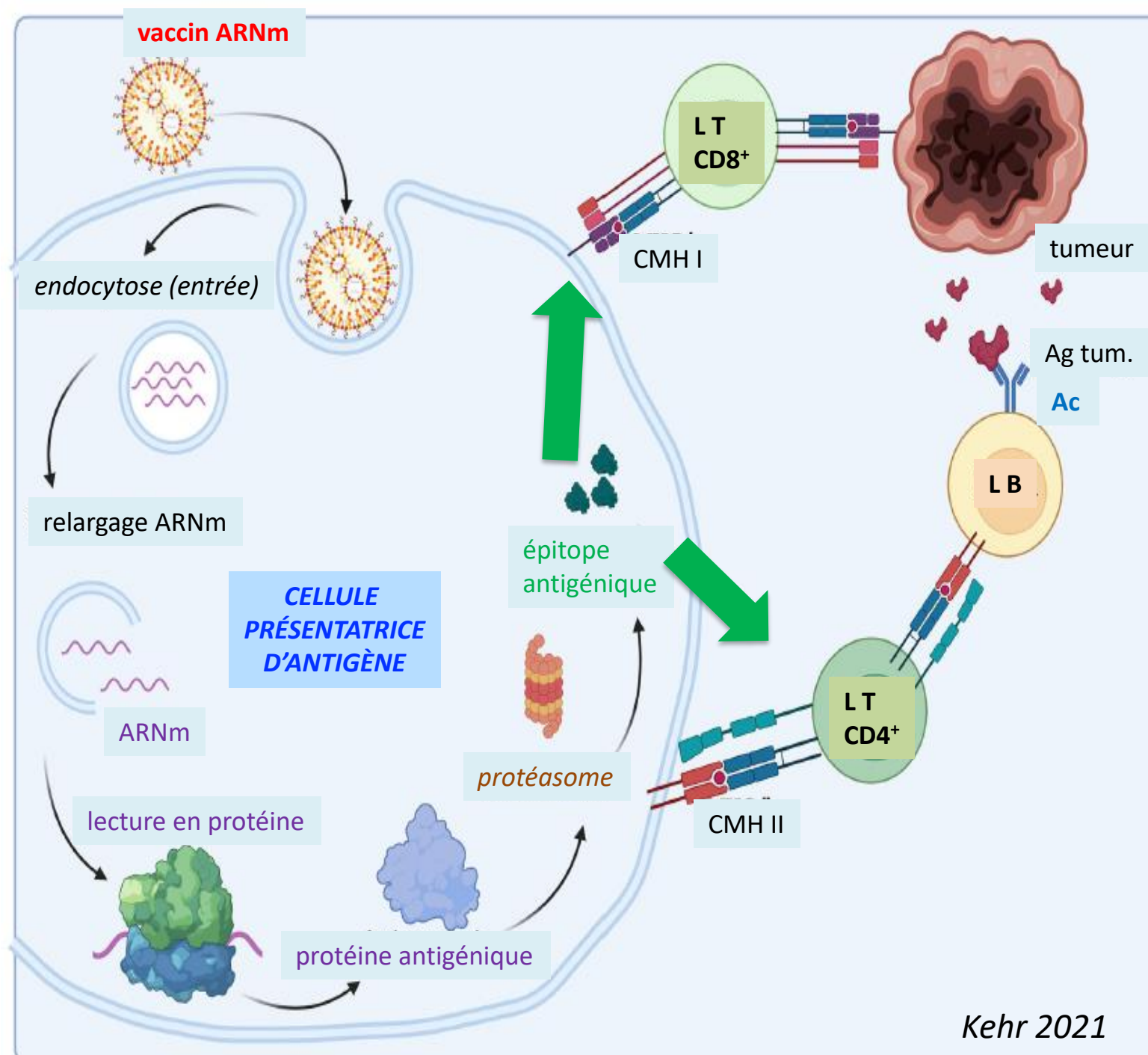
→ T CD4⁺ activant des **lymphocytes B**

→ lymphocytes B produisant des **Ac (+ LB mémoires)**

LT
CD8⁺

LT
CD4⁺

LB



Traitements des cancers et place des vaccins anti-cancers

- **Traitements directs de la tumeur** : chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie

- **Autres traitements :**

- **Thérapies ciblées** → ciblant une anomalie moléculaire présente → ITK, anticorps monoclonaux, contre cette cible précise, mais non valable pour beaucoup de tumeurs

- **Différentes stratégies indirectes d'immunothérapies** → régulant l'immunité

- **lever le frein immunitaire qu'exerce la cellule cancéreuse sur la cellule immunitaire :**

- en particulier les inhibiteurs de points de contrôles (*ICI : Immune Checkpoint Inhibitor*) → Ac ; mais tous les patients ne sont pas bons répondeurs...

- transferts cellulaires (récupération de cellules LT ... isolées, traités et re-injectées ; greffes de cellules souches → leucémies, lymphome, myélome..)

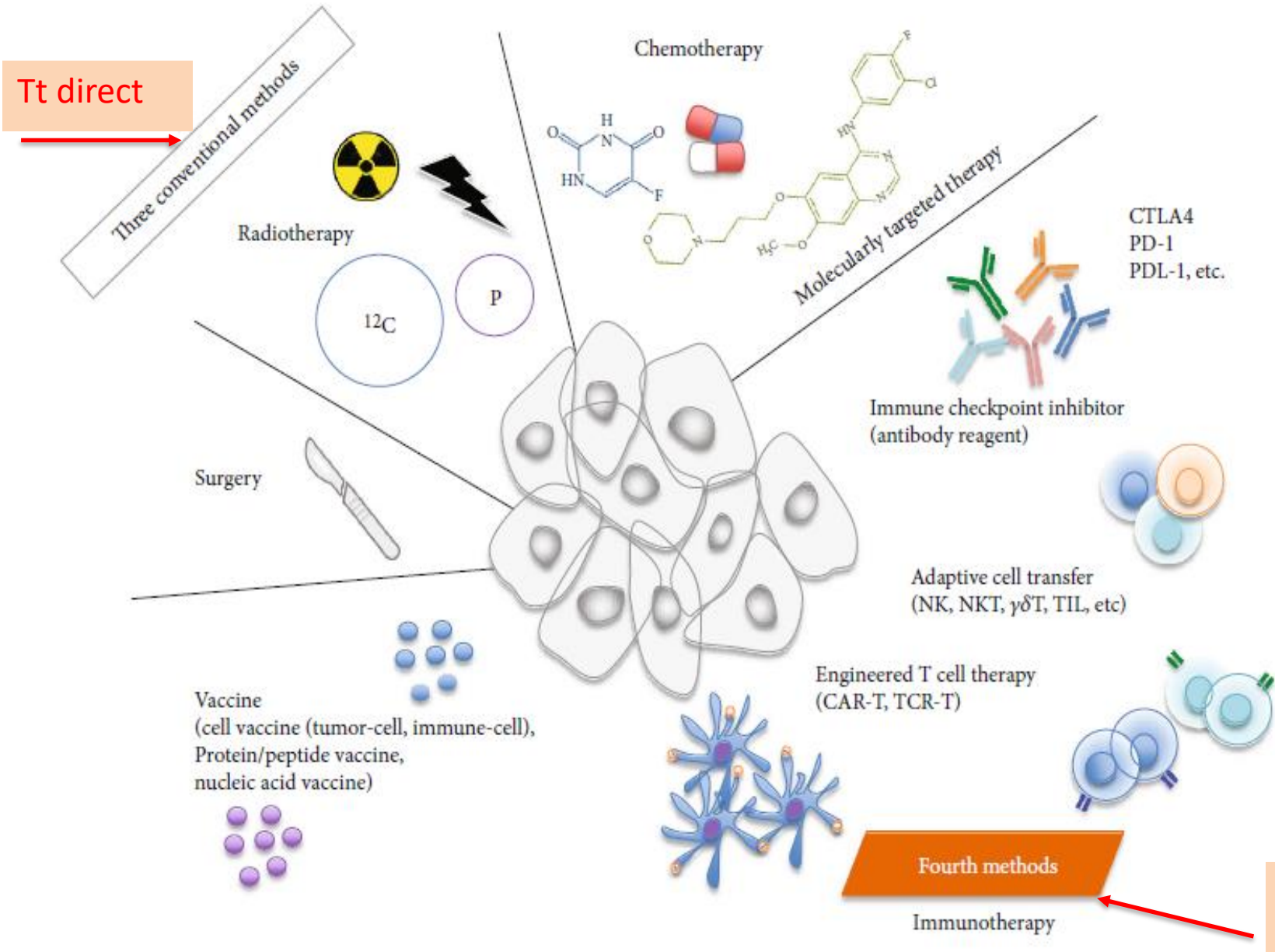
- thérapies cellulaires T (CAR-T ; TCR-T)

- **Vaccination anti-tumorale :**

- **prophylactique (avant la maladie)**

- **thérapeutique (après la maladie)** → « re-éduquer » le système immunitaire

Tt direct



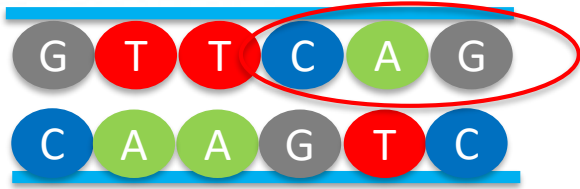
Tt indirect
régulant l'immunité

Vaccins anti-cancers - Particularités

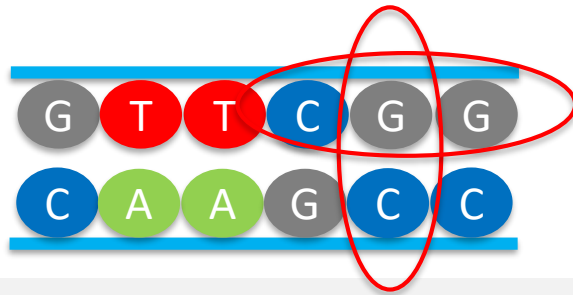
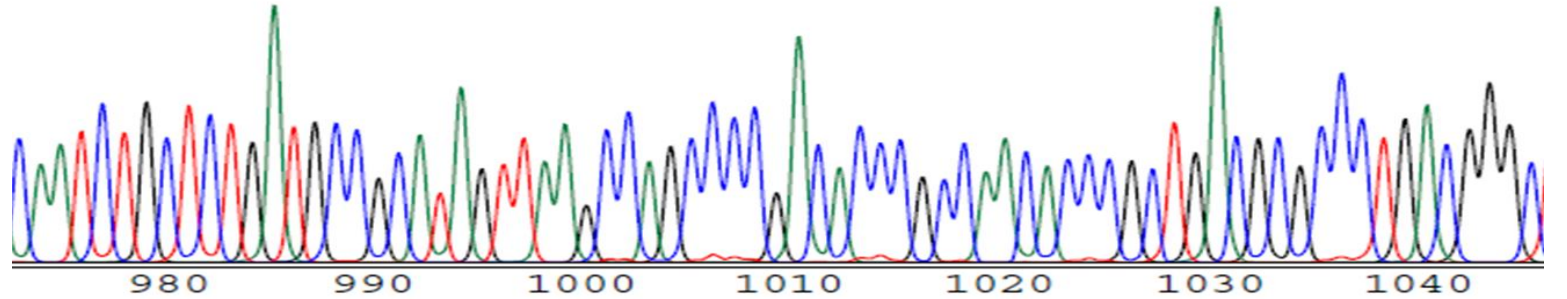
- Appliquer les connaissances vaccinales au niveau de tumeurs déjà existantes et de tailles variables (progrès en immunologie, biologie moléculaire → ADN, exome, génome, bioinformatique...)
- Origines diverses des tumeurs
- Environ 20% des cancers sont d'origine infectieuse
 - progrès en immunologie, biologie moléculaire (ADN, exome, génome, bioinformatique...)
- Les tumeurs ne sont pas des événements infectieux aigus
 - évolution lente « dans et avec » l'hôte
 - échappent au système immunitaire, jusqu'à devenir visibles cliniquement
 - de plus, les cellules tumorales acquièrent de nouvelles propriétés, survivent, se défendent
 - elles co-optent aussi d'autres cellules (rôle du microenvironnement tumoral), incluant les cellules immunitaires (rôle de l'infiltration tumorale)
- problème de la forte diversité tumorale → ADN tumoral différent (milliers de maladies différentes...)
 - très grand nombre d'anomalies moléculaires dans l'ADN tumoral (mutations)

Anomalies sur l'ADN

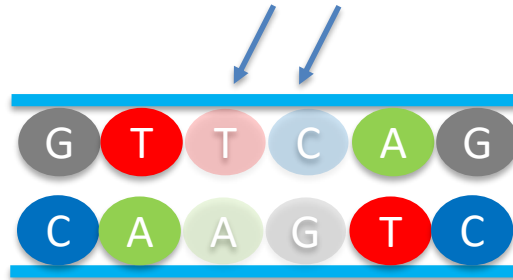
séquençage ADN, lecture d'un brin ou de millions de brins d'ADN



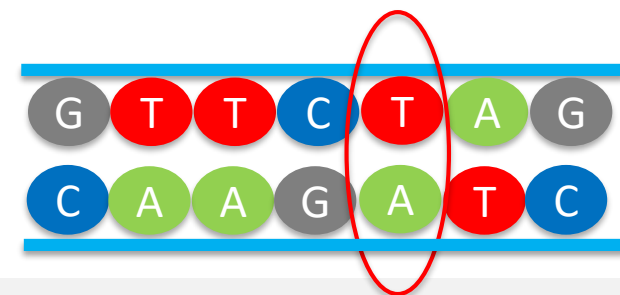
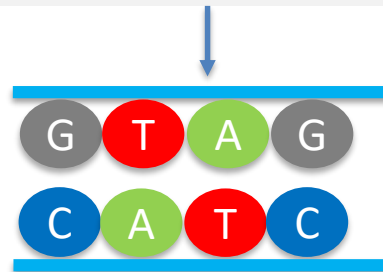
ADN : 2 brins
4 bases (acides nucléiques) : ATGC
A-T et G-C



altérations ADN : substitution (1)



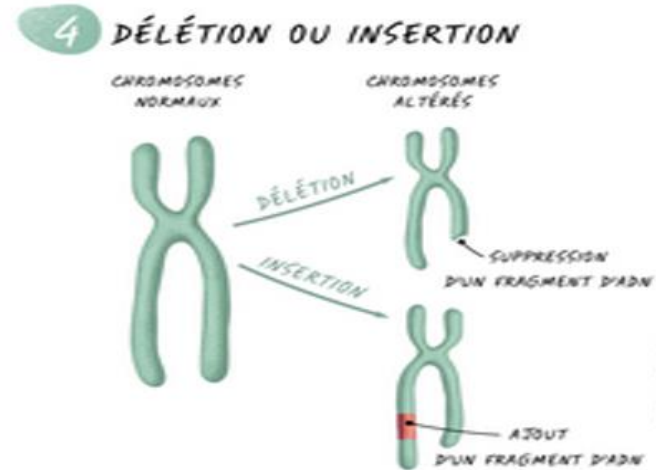
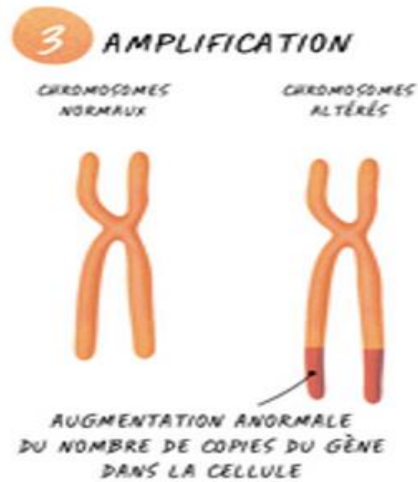
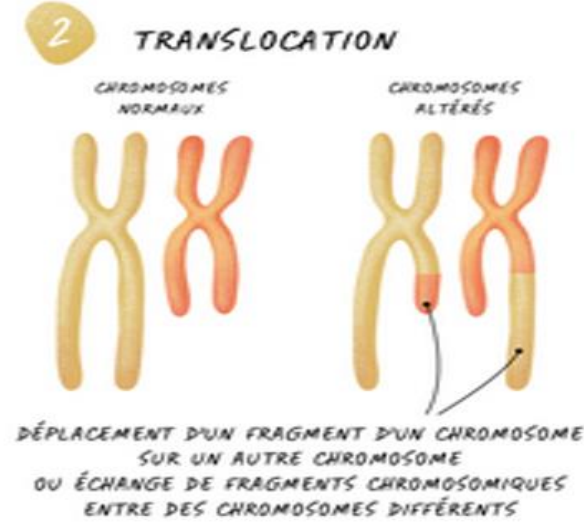
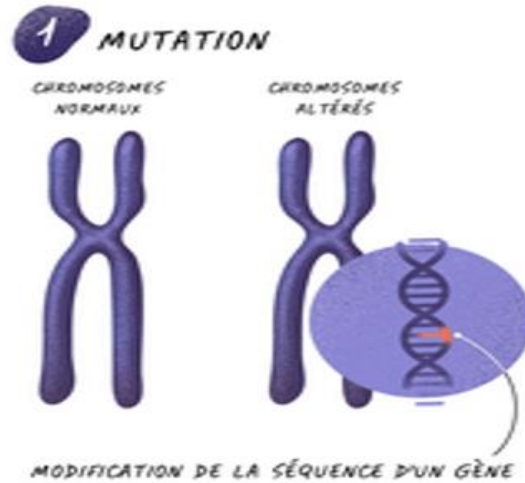
délétion (2)



insertion (1)

Anomalies sur les chromosomes

LES QUATRE DIFFÉRENTS TYPES D'ANOMALIE GÉNÉTIQUE



SI CES ANOMALIES APPARAISSENT UNIQUEMENT DANS LES CELLULES TUMORALES ET NE SONT PAS RETROUVÉES DANS LES AUTRES CELLULES DU CORPS, C'EST QU'ELLES NE SONT PAS HÉRÉDITAIRES. ELLES SONT ACQUISES. SI CERTAINES DE CES ANOMALIES SONT RETROUVÉES DANS LES CELLULES SAINES, ELLES FONT PARTIE DU PATRIMOINE GÉNÉTIQUE DU PATIENT ET PEUVENT ÊTRE TRANSMISES À LA GÉNÉRATION SUIVANTE. ELLES SONT CONSTITUTIONNELLES.

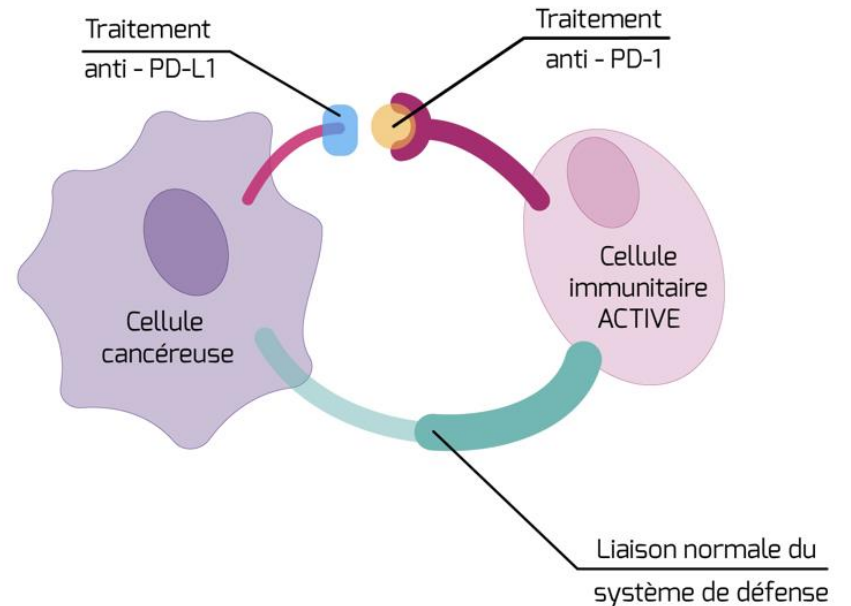
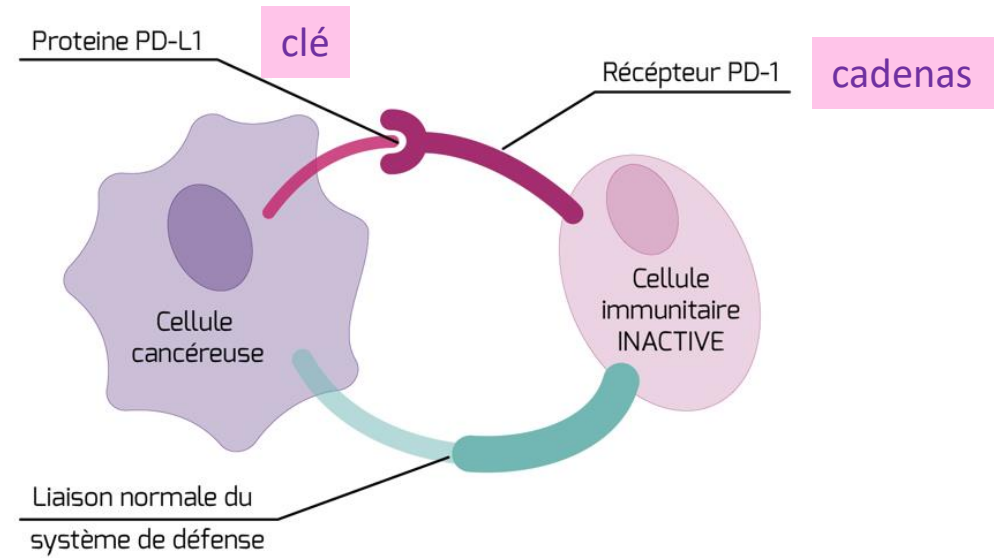
Echappement au système immunitaire

- Normalement, pour éviter de fortes activations des LT (maladies auto-immunes) : les lymphocytes ont des « **points de contrôle** » (*checkpoint*), comme des **cadenas (PD1, réc)**. Si le cadenas est verrouillé par la bonne clé, le lymphocyte ne peut pas s'activer.
- certaines cellules tumorales inactivent les LT avec la **clé PDL1, PD1 étant le cadenas**.

→ Pour empêcher que les cellules tumorales ne « cadénassent » les lymphocytes → **immunothérapies par des anticorps anti-PD1 ou anti-PDL1** → clé-cadenas bloqués → les lymphocytes peuvent à nouveau s'activer contre la tumeur et la détruire. Ces **anticorps sont des inhibiteurs de checkpoint**.

* **Autres inhibiteurs de checkpoints** : anti-CTLA-4 ; arrivée des anti-Lag3...

L'exemple des anti-PD-1 ou anti-PD-L1 (nivolumab et pembrolizumab)



Vaccins anti-cancers - Néoantigènes

- cette forte diversité tumorale → nombreuses anomalies moléculaires dans l'ADN tumoral (mutations)

→ néoantigènes :

↓ nouveaux antigènes exprimés par les tumeurs à la suite de mutations de leur ADN, (absents avant la tumeur) → activation cellules T

Applications :

→ nouveaux vaccins optimisés → réponses immunitaires efficaces et persistantes contre la tumeur

- **Vaccin personnalisé**

→ **vaccin personnalisé** à base de **néoantigènes identifiés** pour une tumeur donnée et un individu donné : à partir de protéines ou peptides ou ADN ou ARN, vecteurs viraux, vecteurs cellulaires...

- **Vaccin universel**

→ trouver un mécanisme commun aux cellules tumorales

- **Combinaisons vaccin + autre thérapie anti-cancer**

Tt direct

Three conventional methods

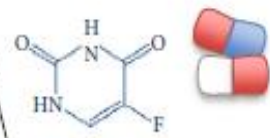
Radiotherapy



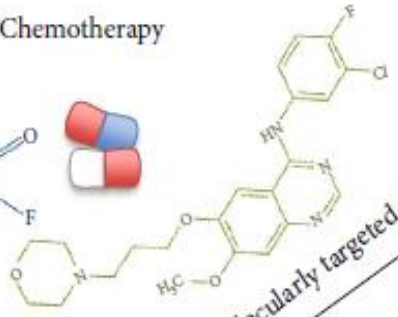
Surgery



Chemotherapy



Molecularly targeted therapy



CTLA4
PD-1
PDL-1, etc.

Immune checkpoint inhibitor
(antibody reagent)

Adaptive cell transfer
(NK, NKT, $\gamma\delta$ T, TIL, etc)

Engineered T cell therapy
(CAR-T, TCR-T)

Vaccine
(cell vaccine (tumor-cell, immune-cell),
Protein/peptide vaccine,
nucleic acid vaccine)

Fourth methods

Immunotherapy

Tt indirect
régulant l'immunité

Exemples de vaccins anti-cancers

1- prophylactiques

2- thérapeutiques

Vaccins anticancéreux prophylactiques - HBV

- **Hépatite B :**

- inflammation du foie pouvant être causée par certains virus (HBV, HCV...)
- une infection chronique par HBV peut entraîner un cancer du foie

- **Les vaccins anti-hépatite B (anti-HBV)**

- **inactivés, Ag de surface de l'hépatite B (protéine recombinante)**
- plasmide contenant le gène de l'HBsAg (Ag de surface de l'hépatite B) inséré dans la levure de boulanger classique, qui produit alors de l'HBsAg
- vaccin ne causant pas d'infection par le virus de l'hépatite B car aucun ADN viral ou aucune particule virale complète potentiellement infectieuses n'est produite lors de ce processus
- plusieurs vaccins sont disponibles (Engerix-B, Recombivax HB...)

Vaccins anticancéreux prophylactiques - HPV

- Infections à HPV :

- principalement 14 HPV à haut risque (oncogènes) : notamment les HPV 16 et 18

- infections à HPV = une IST : l'infection sexuelle la plus fréquente au monde

- infections le plus souvent transitoires éliminées dans 80 à 90% des cas

- si l'infection à HPV persiste > 1 an : ces infections peuvent se transformer en cancers

- cancers : col de l'utérus, vagin, vulve, canal anal, pénis, oropharynx (environ 6% des cancers H/F)

- Vaccins anti-papillomavirus humains (HPV) → VLP L1

- historiquement 3 vaccins : Gardasil, Cervarix et Gardasil 9 ; actuellement Gardasil 9^R

- vaccins sûrs et efficaces : profil bénéfique/risque hautement favorable à la vaccination HPV

- ✓ pas d'effet indésirable majeur

- **Cible première facile** : pré-adolescents filles et garçons 9-14 ans, du même groupe d'âge (meilleure immunogénicité chez les plus jeunes)

- Femmes vaccinées en post-conisation (en complément d'une conisation)

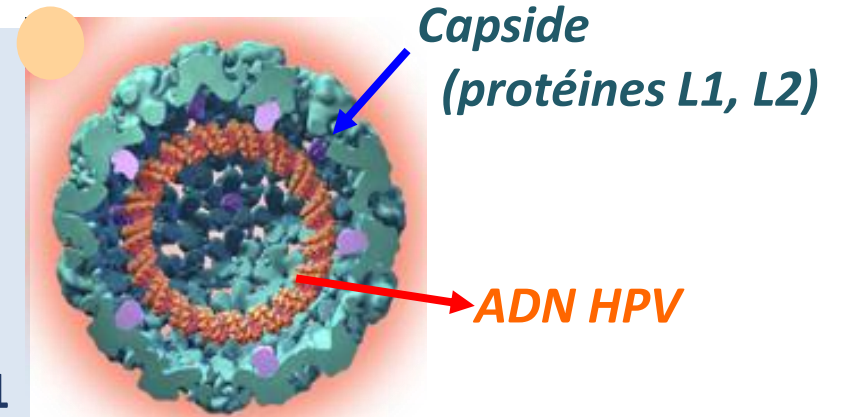
- Étendre possiblement la vaccination des femmes 25-50 ans

- Vaccination contre le cancer de l'oropharynx, surtout HPV 16+ (hommes et femmes)

- Vaccination contre les lésions précancéreuses (et cancéreuses) du cancer du canal anal (hommes / femmes)

Principe de la vaccination par anti-HPV VLP-L1

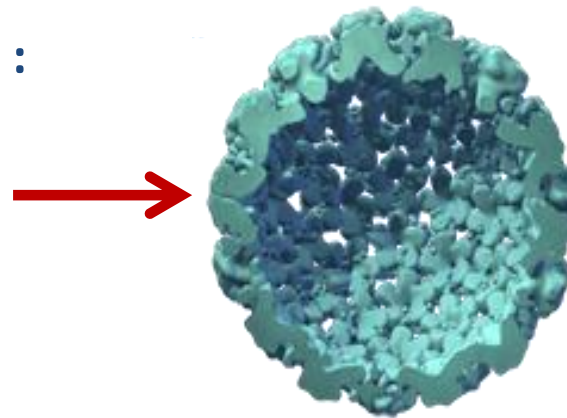
- **INFECTION NATURELLE A HPV (HPV 16, 18...)**
- faible quantité d'Ac sériques anti-L1 (pas de virémie HPV)
- Ac anti-HPV 16/18 synthétisés 6 à 12 mois après l'infection
- les Ac naturels et la réponse immune cellulaire contre HPV-L1 ne contrôlent pas l'infection établie ou l'évolution des lésions



- **VLP-L1 (synthèse artificielle de protéines L1) :**

- absence de matériel génétique

- absence de pouvoir carcinogène
- absence de pouvoir infectieux
- pouvoir immunogène important

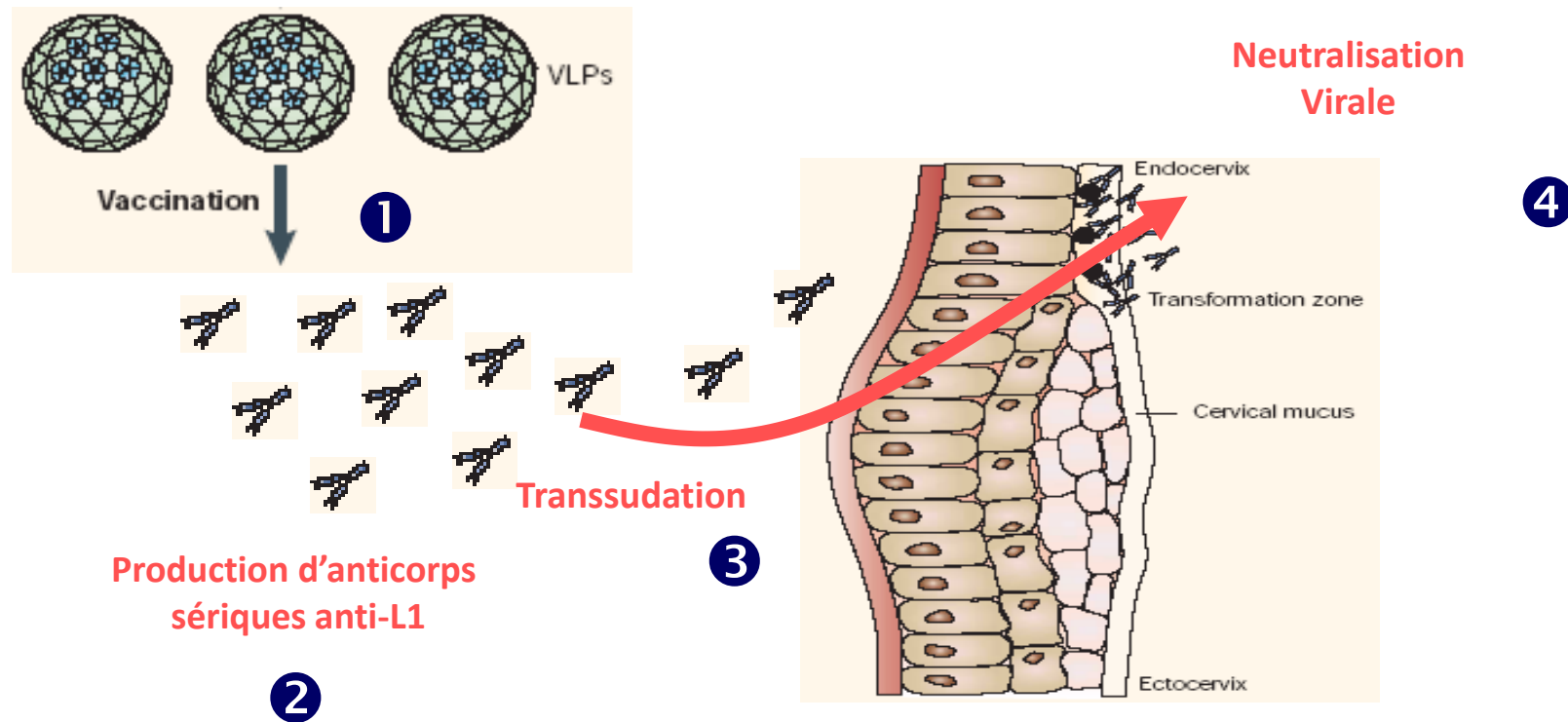


VLP :
Pseudo-Particule
Virale
(vaccin)

→ anticorps neutralisant les HPV (empêche la fixation et l'entrée d'HPV dans une cellule)

→ la vaccination génère un titre d'Ac 10 fois > à celui de l'infection naturelle

Principe de la vaccination par anti-HPV VLP-L1



Vaccins prophylactiques actuels

Gardasil 9^R (nonavalent)

- août 2018 en France
- **anti-HPV 6/11 et 16/18/31/33/45/52/58**
- protection augmentée



- ✓ 90-95% des CCU (*HPV 16/18 : 80% CCU ; HPV 31, 33, 45, 52 et 58 (5 à 20% des Kc génitaux)*)
- ✓ 80-90% précancers : CIN2/3
- ✓ ≈ 90% des cancers du canal anal
- ✓ ≈ 40-45% des cancers oropharyngés

Actuellement, depuis déc 2019, le Gardasil-9[®] est administré en 2 injections (M0, M6):

- ✓ **chez les jeunes filles et garçons (déc 2019) de 11 à 14 ans (en fait janv 2021)**
- ✓ **rattrapage en 3 injections (M0, M2 et M6) si > 15 ans jusque 19 ans**
- ✓ **il est également recommandé chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes jusqu'à 26 ans**
- ✓ **et chez les personnes immunodéprimées jusqu'à 19 ans...**
- ✓ **proposition actuelle d'étendre cette vaccination (remboursée jusque 26 ans)**

- **Profil de tolérance bien établi** : près de 130 pays et territoires ont introduit la vaccination HPV dans leurs programmes nationaux de vaccination depuis 2006 (PATH. Global HPV vaccine introduction overview. May 2020)

- **Le Comité Consultatif Mondial pour la Sécurité des Vaccins (GACVS/OMS)** a examiné à plusieurs reprises l'ensemble des données de sécurité des vaccins anti-HPV et conclut de façon très rassurante sur la sécurité des vaccins anti-HPV (rapport 2017)

Impact vaccination anti-HPV et âge – Lei, NEJM 2020

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer

Jiayao Lei, Ph.D., Alexander Ploner, Ph.D., K. Miriam Elfström, Ph.D.,
Jiangrong Wang, Ph.D., Adam Roth, M.D., Ph.D., Fang Fang, M.D., Ph.D.,
Karin Sundström, M.D., Ph.D., Joakim Dillner, M.D., Ph.D.,
and Pär Sparén, Ph.D.

Etude suédoise : 1,67 millions de femmes, 10-30 ans, 2016-17

→ vaccin (G4) et **risque de CC invasif** (ultime but) ;

→ efficacité en vie réelle avec <17 ans et 17-30 ans

→ registres suédois

→ CCU : chez 19 femmes vaccinées et 538 femmes non vaccinées

→ **Incidence rate ratio** après ajustement des co-variables (*comparaison de taux d'incidence*) :
réduction significative du CCU après vaccination :

- ✓ **de - 88%** vs non-vaccinées, si vaccination initiée **< 17 ans**
- ✓ **de - 53%** vs non-vaccinées, si vaccination **entre 17 et 30 ans**

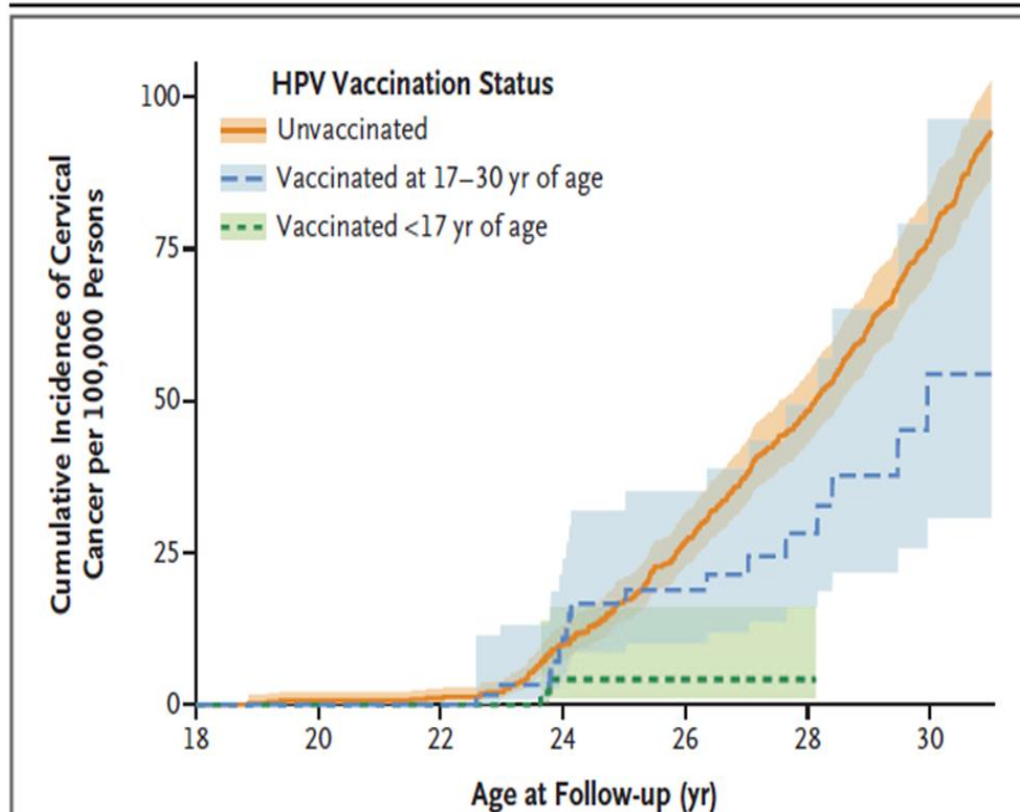


Figure 2. Cumulative Incidence of Invasive Cervical Cancer According to HPV Vaccination Status.

Age at follow-up is truncated in the graph because no cases of cervical cancer were observed in girls younger than 18 years of age.

Bonanni, 2020, WHO
 (→ soit des **Couvertures Vaccinales - CV** -
 ≈ de 2018)

Country	Monitored VCR	Pri
Turkmenistan	99%	F
Portugal	90% -94%	F
Belgium-Flanders [†]	91%	F
Iceland	91%	F
Malta	89%	F
Norway	88%	F
Sweden	84%	F
UK	84%	F
Spain	73%	F
Spain	85%	F
Ireland	72%	F

Finland	70%
Lithuania	65%
Austria	60%
	40%
Czech Republic	60%
	30%
Switzerland	60%
	17%
Denmark	58%
Luxembourg	56%
Luxembourg	62%
San Marino	52%
Italy	50%
	5%
Slovenia	50%
Israel***	48.8%***
Israel	59%
Latvia	48%
Estonia	47%

San Marino	52%
Italy	50%
	5%
Slovenia	50%
Israel***	48.8%***
Israel	59%
Latvia	48%
Estonia	47%
Netherlands	46%
Germany	45%
North Macedonia	45%
Belgium, Wallonia-Brussels [†]	36-50%
France	23.7%
Kazakhstan	15%
Armenia	8%
Bulgaria	4%

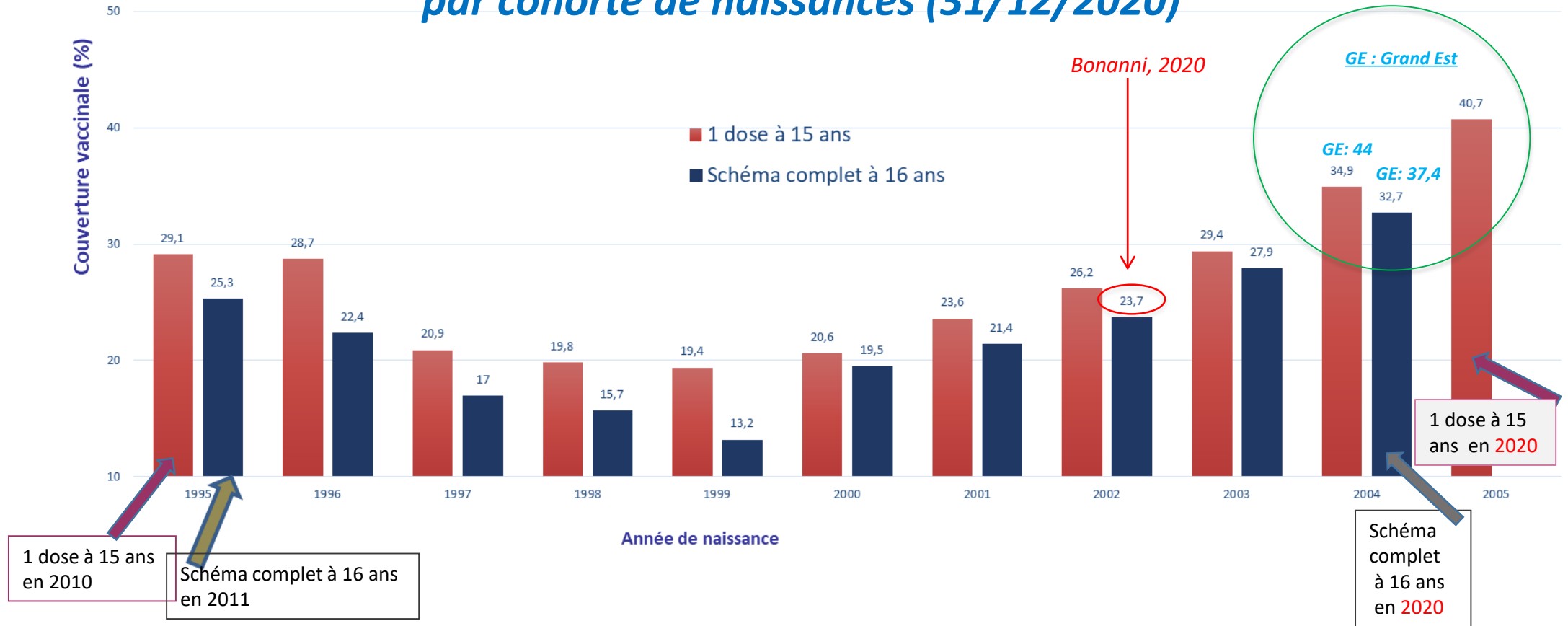
• **objectif en France en 2030 : CV de 80%**

• **amélioration CV actuelle malgré la chute de tous les vaccins (Covid 19)**

→ maintenir et améliorer mondialement



Couverture vaccinale actuelle des jeunes filles en France, par cohorte de naissances (31/12/2020)



→ Tendence globale à l'amélioration qui se maintient... puis Covid 19 ...

→ Covid 19 : - 45% de vaccination HPV en mars 2020, puis - 10% en août 2020, - 35% en nov 2020

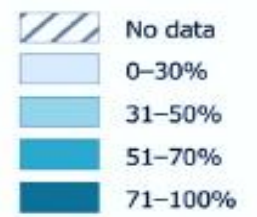
→ en 2021 : filles 15 ans avec CV de 45,8 % (1^{ère} dose) contre 6% chez les garçons (selon SPF-Santé Publ France-)

→ en 2022 : filles 16 ans avec CV de 47,8% (1 dose), 41,5 % (sch complet) contre 12,8% (1 dose) chez les garçons

Couvertures vaccinales HPV en Europe

1- Taux de CV HPV très dépendants des programmes de vaccination mis en place et de leurs modalités d'application

HPV VCR for 1 dose(*) or complete schedule, from 2010-2017:



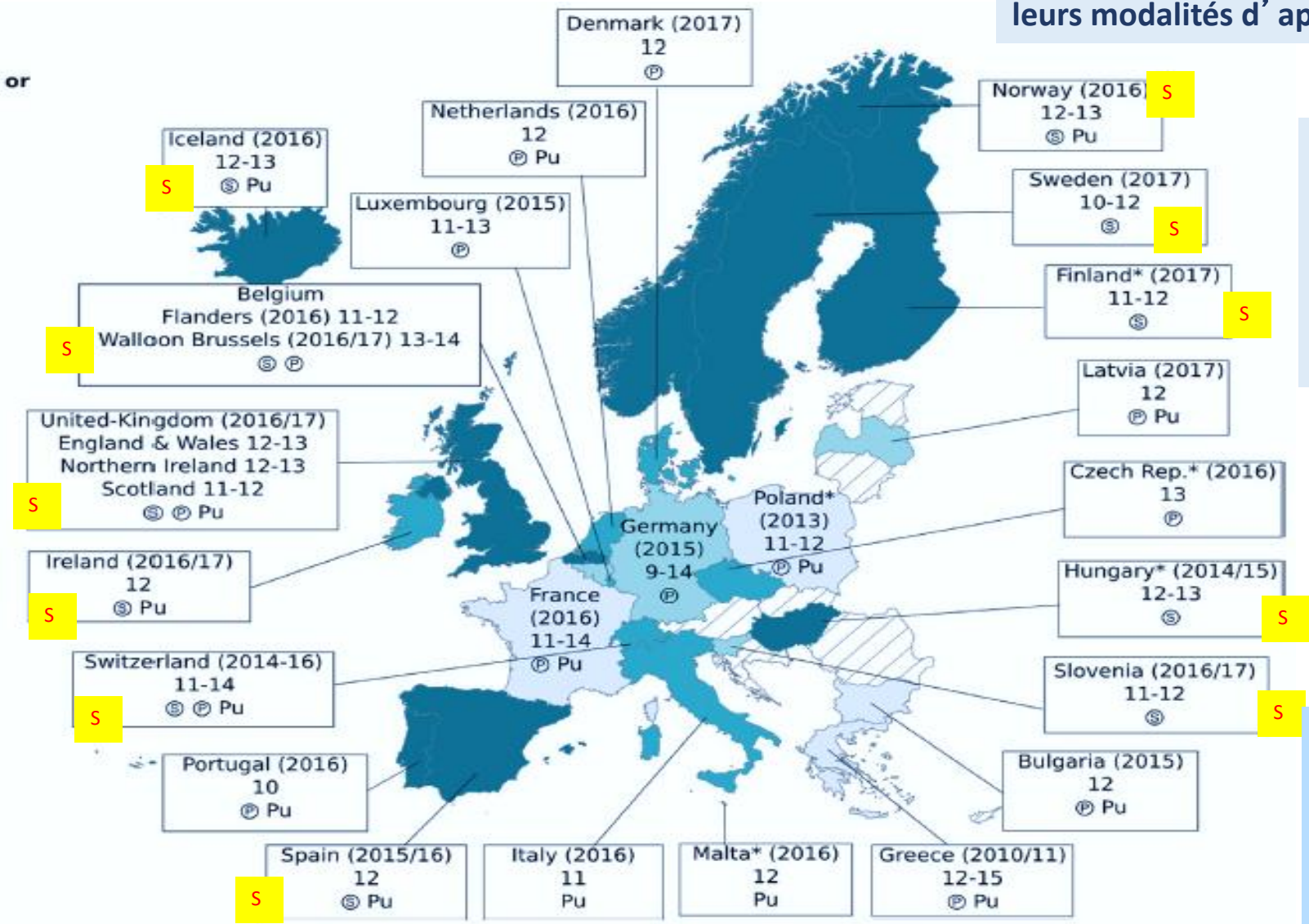
(Year of VCR)

Target age (years) recommendation for female vaccination

Vaccination settings:
 Ⓢ School immunisation
 Ⓟ Private practice
 Pu Public or community health clinics

S = school / école

P = privé
 Pu = public



2- Taux de CV HPV élevés si :

- programme structurés , gratuits (invitation +rappel)
- accès facilité à la vaccination (doses disponibles, vaccination scolaire...)



Sept 2023 : vaccination volontaire au collège en classe de 5^{ème} (prise de position claire de l'Etat) + élargissement des compétences vaccinales

Fig 3. Human Papillomavirus vaccination coverage rates (HPV VCR) in target agegroups in females and vaccination settings in European countries, 2010-2017.

Exemples de vaccins anti-cancers

1- prophylactiques

2- thérapeutiques

Différents vaccins thérapeutiques



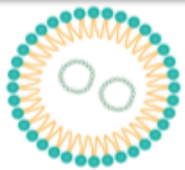
Vaccins moléculaires

Utiliser des **néoantigènes** en tant que molécule (ADN, ARNm codant des Ag tumoraux) ou protéines/peptides (→ épitopes d'intérêt), afin d'identifier et tuer des cellules tumorales

Vaccins à partir de protéines / peptides

Vaccins à partir d'ADN

Vaccins à partir d'ARNm



DNA vaccine



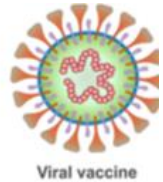
mRNA vaccine

Vaccins à partir de vecteurs

Utiliser des microorganismes naturellement immunogéniques ou modifiés, pour exprimer et/ou délivrer des antigènes tumoraux (transgènes) au système immunitaire

Vaccins : vecteurs viraux principalement

Vaccins à base de :
bactéries vivantes atténuées ;
levures



Viral vaccine



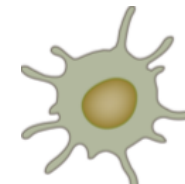
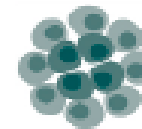
Vaccins cellulaires

Utiliser des cellules tumorales totales ou des cell. immunitaires, soit comme source d'Ag ou comme délivrant des Ag

Vaccins : cellules tumorales totales

Vaccins : cell. tumorales génétiquement modifiées

Vaccins : cellules dendritiques (chargées avec des Ag variés)



Dendritic cell vaccine

Cell-based vaccines



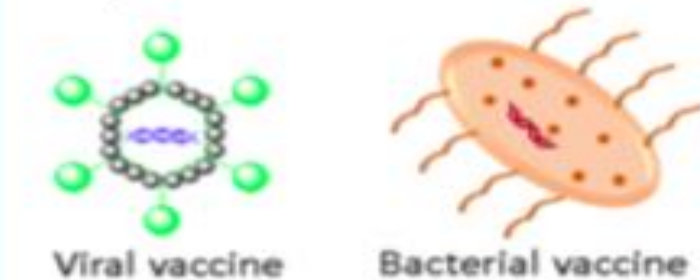
- + : forte immunogénicité
- contrôle de la présentation Ag
- : difficile à produire
- coûteux

Protein/peptide-based vaccines



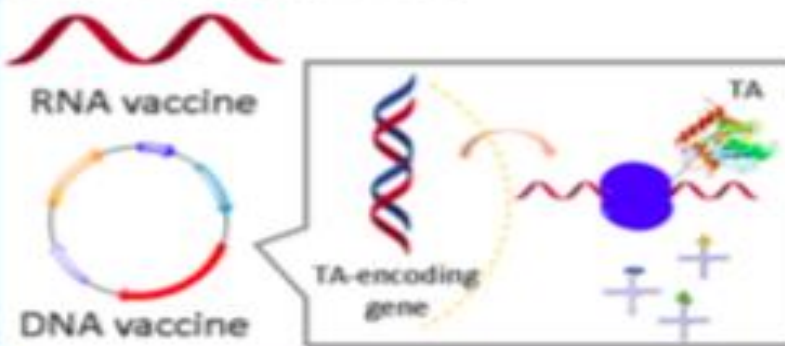
- + : faible toxicité, faciles à produire
- : immunogénicité modérée,
- dépend du sous-type HLA,
- vaccins protéiques coûteux

Viral/bacterial-based vaccines



- + : forte immunogénicité
- facile à produire
- : risques : de toxicité,
- d'infections indésirables,
- de réactions immunitaires / vecteur

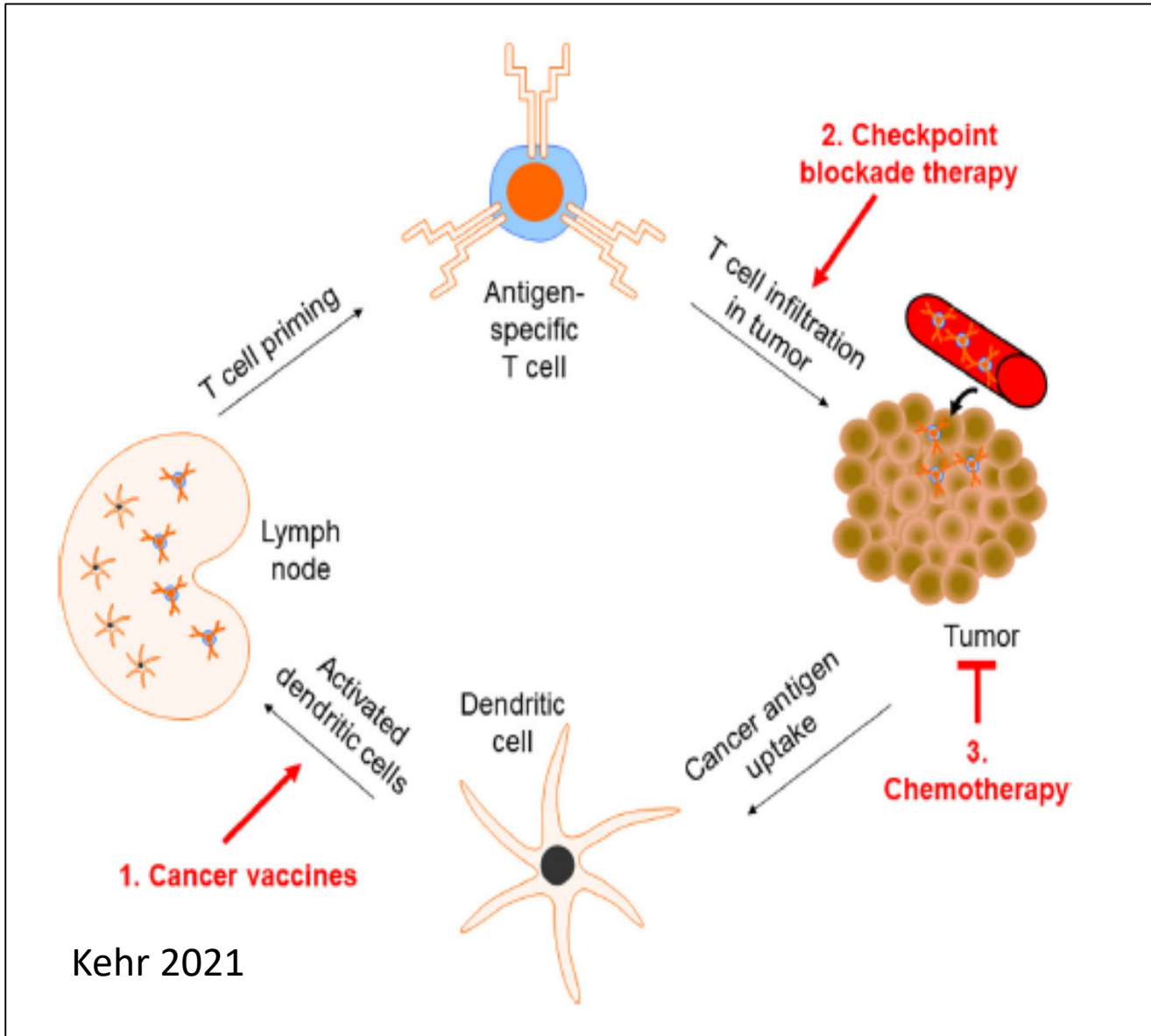
Gene-based vaccines



- + : facilité de délivrer multi-Ag faciles à délivrer,
- induction d'immunité T et B
- non restreint à un type HLA
- : * vaccins ARN : transport spécifique des ARNm, pb du stockage
- * vaccins ADN, ARN : moins ou peu immunogènes chez l'homme

(Lopes, 2019, Shahnazari 2020)

Combinaisons thérapeutiques



Cellules dendritiques présentent les Ag aux LT
→→ site tumoral → mort cellulaire

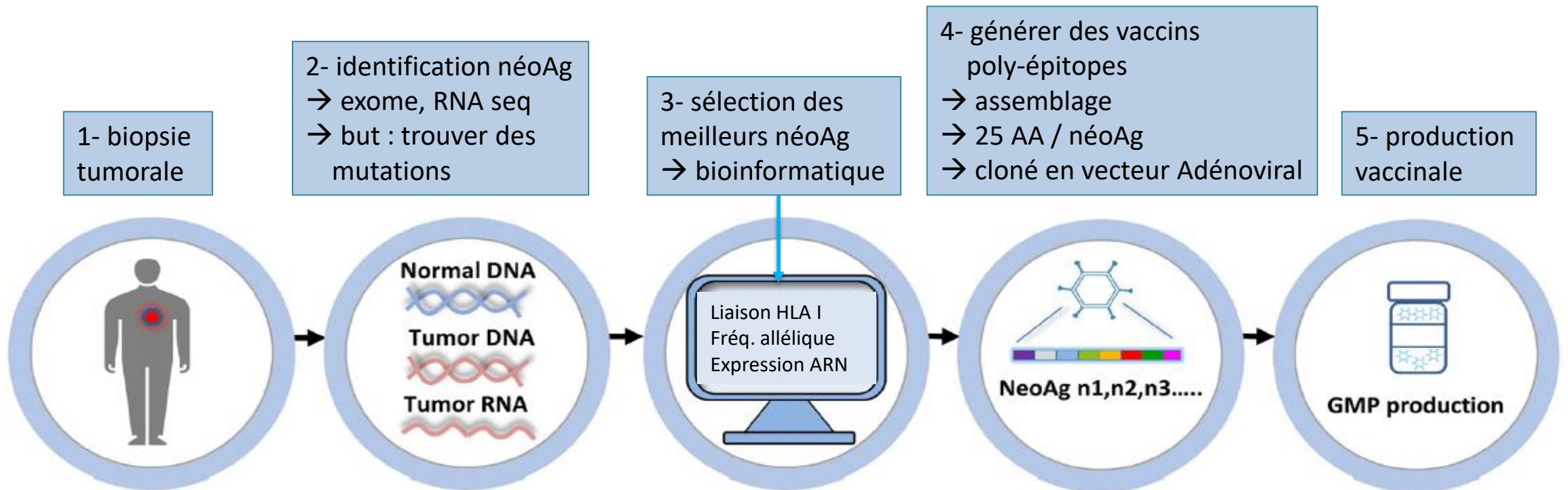
1- Les vaccins anti-cancers facilitent le processus de présentation Ag aux DC en fournissant une source initiale d'Ag tumoraux. Les LT reconnaissant ces Ag tumoraux sont activés et migrent vers le site tumoral

2- Bcp de cellules tumorales empêchent l'activation des LT en bloquant les points de contrôles
→ **combiner les vaccins avec des inhibiteurs de points de contrôles devrait augmenter l'efficacité anti-tumorale**

3- Les chimiothérapies peuvent aussi augmenter l'effet de ces vaccins, en réduisant la concentration des T régulateurs immunosuppresseurs (délétères dans le cancer) au niveau du microenvironnement tumoral, accentuant ainsi la réponse vaccinale T cytotoxique.

Vaccins anti-cancers - Néoantigènes

→ Identification de néoantigènes (ex ici en vecteur viral → adénovirus, vaccine...)



Mélanomes : vaccin ARNm personnalisé + immunothérapie

Révolution thérapeutique en cours

→ essais thérapeutiques en cours depuis début 2023 (AACR 2023, ASCO 2023) :

Vaccin thérapeutique à **ARN messenger personnalisé associé à une immunothérapie anti-PD1 (augmentant l'activité anti-tumorale)**, MODERNA essai de phase 2B dans le mélanome à haut risque de récurrence (stade 3 ou 4)

→ vaccin totalement personnalisé : **ARN codant pour une trentaine de néoantigènes** : synthétisé puis injecté en intramusculaire au patient (production du vaccin en moins de 2 mois)

- ✓ grâce à un pls doses de vaccin + immunothérapie standard (pembrolizumab : Ac anti-PD1) pdt un an, versus immunothérapie seule
- ✓ réduction de 44% de récurrence chez des patients opérés à un stade avancé mais qui n'ont plus de métastases visibles au scanner
- ✓ **résultat sur les risques de développer des métastases** : au bout de 18 mois, 24% des patients traités par immunothérapie seule avaient développé des métastases et seuls 8% des patients traités par la combinaison avec le vaccin présentaient des métastases
- ✓ pas d'effet indésirable majeur (publi scientifique à venir)
- ✓ annonce d'une phase 3 lancée fin 2023

Cancers pancréas - vaccin ARNm + immunothérapie

BioNTech, Roche (Rojas 2023)

patients après une opération chirurgicale, ont reçu une **chimiothérapie intensive, l'injection répétée du cocktail d'ARN vaccinal personnalisé associée à une immunothérapie anti-PD1** → différents types de lymphocytes T s'activant et se multipliant

- **BioNTech**, essai phase I : **résultats inédits avec une** réaction immunitaire forte et durable chez huit des seize patients touchés par un cancer du pancréas ayant participé à un essai de phase 1
- survie sans progression de la maladie se sont révélées remarquables : 50 % de patients ont été définitivement guéris soit plus qu'avec les méthodes habituelles
- les patients qui ne répondent pas à la vaccination (pas d'expansion de LT) ont des récurrences après 13,4 mois en moyenne : aucune récurrence après 18 mois de suivi chez les patients répondeurs

Cancer poumon (NSCLC) : TAAs → immunothérapie T

Vaccin innovant OSE2101 (TEDOPI, Ose Immunotherapeutics) :

→ à base d'épitopes antigéniques ciblant 5 Ag associés à la tumeur

→ **immunothérapie T spécifique administrée en monothérapie (TAA)**, prête à l'emploi activant des LT spécifiques (chez des patients HLA-A2 positifs)

→ nouvelle stratégie de stimulation immunitaire autre que anti-PD1 /PDL1

➤ étude internationale **ATALANTE-1, résultat de phase III randomisée du vaccin Tedopi**

➔ **contre les cancers du poumon (NSCLC) de stades avancés ou métastatiques**, ayant progressé après chimiothérapie et avec une résistance secondaire aux inhibiteurs de points de contrôle (IPC)

➔ randomisée évaluant l'efficacité et la sécurité de ce vaccin vs chimiothérapie standard

➤ Vaccin = **5 antigènes associés à la tumeur (TAAs) : HER-2/neu, CEA, MAGE 2, MAGE 3 et p53**

➔ **permettant l'activation de LT cytotoxiques (CTLs) spécifiques de la tumeur** → T CD8+ spécifiques et possiblement une réponse globale avec les CD4+

➤ OSE2101 augmente la survie globale (diminution de 41% de décès), avec une meilleure tolérance et sécurité que la chimiothérapie ; pour les patients en échec de traitement. D'autres évaluations sont nécessaires (Besse, 2023)

Cancer poumon, gliomes - vaccin therap. universel UCPVax

Vaccin thérapeutique peptidique UCPVax cible la télomérase (laboratoire RIGHT), mise au point par l'équipe du Pr Olivier Adotévi (CHU Besançon)

→ **UCP : Universal Cancer Peptide, vaccin peptidique (2 peptides)**

→ **Télomérase** : enzyme impliquée dans le renouvellement cellulaire, responsable des divisions illimitées des cellules cancéreuses → TERT : sous-unité de la télomérase, enzyme maintenant la longueur des télomères dans les cellules se divisant (mécanisme important)

→ UCPVax active le système immunitaire pour détecter et détruire les cellules cancéreuses porteuses de la télomérase par les **lymphocytes T helper (T CD4 helper de type 1 → TH1)**

→ des données récentes suggèrent que **seuls les peptides helper dérivés d'antigènes de tumeur sont capables d'induire une immunité anti-tumorale effective chez l'homme**

→ ces TH1 sont aussi capables de créer un microenvironnement immunitaire propice pour l'action des cellules effectrices (CD8, NK, macrophages) et défavorables pour les cellules immunosuppressives

- ✓ début des premières phases cliniques il y a 6 ans, son efficacité est démontrée
- ✓ innocuité, de sa bonne tolérance et de son efficacité.
- ✓ selon les protocoles, son action est testée soit seule, soit combinée à celle de chimiothérapies ou d'immunothérapies par anti-PD1 ou anti-PD-L1

(Adotevi 2022)

- **cancer du poumon** : l'utilisation du vaccin seul permet d'activer une réponse immunitaire efficace chez 80% des patients vaccinés, permettant ainsi de prolonger la survie de ces patients
- **l'utilisation du vaccin est actuellement déclinée pour le traitement des glioblastomes, des cancers de l'utérus, du canal anal et des voies ORL (provoqués par le *papillomavirus*) et du cancer du foie**
 - essais cliniques actuellement en cours ou se terminent
 - patients traités par le vaccin UCPVax inclus dans une dizaine de centres hospitaliers en France (la pharmacie du CHU de Besançon fabriquant et distribuant le vaccin)

Cancers ORL, HPV+ anogénitaux - Vaccins à vecteur viral atténué

Vaccin Transgene TG 4050 : cancer ORL « tête et cou », HPV16-induit (ASCO juin 2023) :

- cancers de la gorge, langue, pharynx : pas de traitement satisfaisant actuellement, pour patients opérés risquant de rechuter après l'opération
- n'empêche pas la maladie mais le but est d'empêcher ou de retarder la rechute
- **Emploi de vecteurs viraux optimisés : souches virales atténuées**, incapables de se répliquer dans des cellules saines et dont le profil de sécurité est reconnu
 - **version affaiblie du virus de la vaccine** (affectant bovidés et équidés, inoffensif pour l'homme) ; vaccin propre à chaque malade élaboré à Strasbourg
 - **dans le génome de ces virus est intégré un véritable arsenal thérapeutique (néoAg)**

- patients opérés, tumeur enlevée ; traitement par chimiothérapie
- récupération d'un morceau de la tumeur, recherche des mutations génétiques → **créer un vaccin personnalisé (identifier 30 mutations les plus à risques pour le malade, sur 3 000 possibles / IA)**
- ces immunothérapies administrées seules ou pouvant être combinées avec d'autres traitements
- Essais phase I : vaccin donné 1) soit après opération (tous ont fait une réaction immunitaire sans rechute) ; 2) soit après rechute (donc pas de vaccin après l'opération, avec qqs rechutes)
- prochains essais cliniques en cours (phase II, puis phase III, n=1000)
- vaccin disponible aux environs 2028

Conclusion

- **études multidisciplinaires nécessaires**
- vaccins prophylactiques
- vaccins thérapeutiques seuls ou combinés à d'autres thérapeutiques
- vaccins universels
- **la vaccination thérapeutique est une forme d'immunothérapie : visant à induire ou à activer l'immunité adaptative dirigée contre les cellules tumorales**
 - développement de plateformes vaccinales en cours
 - développement du génie génétique
 - développement des data centers
 - développement de l'intelligence artificielle (IA) pour brasser ces nombreuses données