L'**efficacité thérapeutique** de certains **vaccins anti-cancer** dépend de leur **voie d'administration**
: c'est ce que des chercheurs de l'équipe d'Eric Tartour (Université Paris Descartes, Inserm U970 PARCC, AP-HP), en collaboration avec des chercheurs du CNRS1, viennent de démontrer dans un article à paraitre le 13 février 2013 dans Science Translational Medicine. Pour les cancers dits muqueux, du poumon ou de la sphère ORL, l'administration du vaccin doit se faire directement via les muqueuses pour être efficace (administration intranasale par exemple). Le même vaccin administré par les voies conventionnelles d'immunisation, c'est-à-dire intramusculaire ou sous cutanée, est inefficace. Dans ce travail, les chercheurs ont également identifié une voie majeure de fonctionnement du vaccin contre ces tumeurs. Ces résultats auront un impact majeur dans la confection et l'efficacité des vaccins anti-cancer ciblant les tumeurs muqueuses.

Les vaccins thérapeutiques contre les cancers représentent une nouvelle voie de thérapie prometteuse. Ils ont pour objectif de stimuler certaines cellules du système immunitaire, dont les lymphocytes T-CD8, afin de faire régresser la tumeur. Ces types de vaccins suscitent beaucoup d'espoir. De nombreux essais sont en cours, mais certains essuient des échecs en phase clinique alors qu'ils sont efficaces sur les modèles animaux.

Pour mieux comprendre pourquoi, Eric Tartour et son équipe (Université Paris Descartes, Inserm U970 PARCC, AP-HP) ont testé, chez la souris, l'efficacité de deux voies d'administration différentes : la voie intra-musculaire d'une part, et la voie intranasale d'autre part. Ces tests ont été menés sur un candidat-vaccin contre les cancers muqueux oropharyngés mis au point en collaboration avec Ludger Johannes à l'Institut Curie.

Ils ont prouvé que seule une vaccination par voie muqueuse fait régresser une tumeur localisée dans le poumon ou dans la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL). Le même vaccin anti-cancer administré par les voies conventionnelles d'immunisation, c'est-à-dire intramusculaire ou sous cutanée, est inefficace.

« Nos résultats pourraient expliquer l'échec de vaccins anti-tumoraux visant à traiter les tumeurs muqueuses chez l'homme, et conduire à une modification des vaccins anti-cancer ciblant les tumeurs muqueuses », explique Eric Tartour, professeur à l’université Paris Descartes et médecin hospitalier à l’Hôpital Européen Georges Pompidou (AP-HP).

Afin d’expliquer cette différence d’efficacité, les chercheurs ont cherché à identifier quels étaient les mécanismes qui différaient selon le mode d’administration. Ils ont alors montré que la vaccination par voie muqueuse induit l’expression d’une protéine particulière (l’intégrine muqueuse CD49a) qui permet aux lymphocytes T-CD8 (dont la production est stimulée par l’administration du vaccin) de bien migrer dans la tumeur. Une fois sur le site tumoral, ces lymphocytes T-CD8 détruisent les cellules cancéreuses.

A l’inverse, le blocage de cette molécule réduit la pénétration des lymphocytes T dans la tumeur muqueuse et ainsi leur activité anti-tumorale. L’intégrine CD49a est essentielle dans la migration préférentielle des lymphocytes anti-tumoraux induits par vaccination dans les tumeurs pulmonaires et ORL et donc dans l’efficacité de la vaccination contre ces cancers muqueux.

Pour vérifier la pertinence de ces résultats chez l’homme, les chercheurs ont analysé des échantillons issus de patients atteints de cancer du poumon. Là encore, ils ont mis en évidence l’expression élevée de l’intégrine muqueuse CD49a sur les lymphocytes T-CD8 présents dans les tumeurs du poumon de patients2.

Ces résultats sont encourageants pour une future extrapolation de cette étude à l’homme.

1 Laboratoires impliqués : Unité de pharmacologie chimique et génétique et d’imagerie (CNRS/Université Paris Descartes/Inserm/Chimie ParisTech) ; Compartimentation et dynamique cellulaires (CNRS/Institut Curie/UPMC).

2 Travaux menés par Laurence Zitvogel, Unité immunologie des tumeurs et immunothérapie

(Université Paris-Sud/Inserm) ; Institut Gustave Roussy, Villejuif

Publication :
Mucosal imprinting of vaccine induced-CD8+T cells is crucial to inhibit the growth of mucosal tumors
F.Sandoval, M. Terme, M. Nizard, C. Badoual, M.F. Bureau, L. Freyburger, O. Clement, E.Marcheteau, A. Gey, G. Fraisse, C. Bouguin, N. Merillon, E. Dransart, T Tran, F. Quintin-Colonna, G. Autret, M. Thiebaud, M. Suleman, S. Riffault, T.C. Wu, O. Launay, C Danel, J.Taieb, J. Richardson, L. Zitvogel,