Développement des vaccins thérapeutiques en oncologie : de l'activation immunitaire aux succès cliniques

Development of therapeutic vaccines in oncology: from immune activation to clinical successes

Caroline Fournier[1]
Jean-Pierre Delord[2]

[1]Inserm, UMR1037,
Université Paul Sabatier, CNRS,
Centre de recherches
en cancérologie de Toulouse (CRCT)
2, avenue Hubert Curien
31037 Toulouse
France
<caroline.fournier@inserm.fr>

[2]Professeur en oncologie
Directeur général de l'Institut Claudius Regaud à l'Institut universitaire du cancer de Toulouse (IUCT)-Oncopole
1, avenue Joliot-Curie
31059 Toulouse, cedex 9
France
<delord.jean-pierre@iuct-oncopole.fr>

Remerciements et autres mentions

Financements : aucun.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Tirés à part : C. Fournier

RÉSUMÉ

Le cancer demeure une cause majeure de mortalité mondiale, malgré les avancées thérapeutiques récentes. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ont marqué une avancée significative en oncologie, mais leur efficacité reste limitée à certains patients et types tumoraux. Les vaccins thérapeutiques anticancer, visant à stimuler spécifiquement le système immunitaire adaptatif du patient en ciblant les antigènes tumoraux, constituent une approche complémentaire prometteuse. Après des échecs cliniques initiaux, des progrès technologiques en séquençage génomique, bio-informatique, intelligence artificielle et formulations vaccinales ont redynamisé leur développement, permettant une efficacité clinique croissante. Toutefois, leur développement reste confronté à des défis majeurs, notamment la sélection des antigènes, la personnalisation des vaccins et le suivi des réponses immunitaires complexes, nécessitant des recherches et innovations continues pour maximiser leur impact clinique.

● Mots clés : vaccin anticancer, développement clinique, antigènes tumoraux, néoantigène, immunothérapie, lymphocytes T

ABSTRACT

Cancer remains a major cause of global mortality, despite recent therapeutic advances. Immune checkpoint inhibitors have marked a significant breakthrough in oncology, but their effectiveness remains limited to certain patients and tumour types. Therapeutic cancer vaccines, aimed at specifically stimulating the patient's adaptive immune system by targeting tumour antigens, represent a promising complementary approach. After initial clinical failures, technological advances in genomic sequencing, bioinformatics, artificial intelligence, and vaccine formulations have revitalised their development, leading to increasing clinical effectiveness. However, their development still faces major challenges, including antigen selection, vaccine personalisation, and monitoring complex immune responses, requiring continuous research and innovation to maximise their clinical impact.

● *Key words: cancer vaccine, clinical development, tumour antigens, neoantigens, immunotherapy, T lymphocytes*

Le développement de vaccins thérapeutiques contre le cancer repose sur un principe fondamental : l'activation du système immunitaire du patient afin qu'il reconnaisse et détruise spécifiquement les cellules tumorales. Cette stratégie s'inscrit dans le cadre plus large de l'immunothérapie antitumorale, qui vise à exploiter la capacité du système immunitaire à détecter les anomalies cellulaires et à rétablir une surveillance immunitaire efficace contre les tumeurs

Pour citer cet article : Fournier C, Delord J-P. Développement des vaccins thérapeutiques en oncologie : de l'activation immunitaire aux succès cliniques. *Innov Ther Oncol* 2026 ; 12 (2) : 93-109. doi : 10.1684/ito.2026.575

doi: 10.1684/ito.2026.575

Copyright © 2026 JLE. Téléchargé par MME BERENGERE BRUN le 28/05/2026.

Copyright © 2026 JLE. Téléchargé par MME BERENGERE BRUN le 28/05/2026.

[1-3]. L'essor des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) a marqué un tournant majeur dans le traitement de certains cancers, en montrant qu'il était possible d'obtenir des réponses durables en réactivant des lymphocytes T (LT) épuisés [4-6]. Ces succès ont ravivé l'intérêt pour d'autres approches visant à stimuler l'immunité antitumorale, dont la vaccination thérapeutique.

Contrairement aux vaccins prophylactiques destinés à prévenir les maladies infectieuses, les vaccins thérapeutiques ont pour but d'induire une réponse immunitaire chez des patients déjà atteints de cancer, en particulier une réponse lymphocytaire T cytotoxique ciblant des antigènes exprimés par les cellules tumorales. Leur développement repose principalement sur le choix d'antigènes tumoraux adaptés au type de cancer et à ses caractéristiques moléculaires, ainsi que sur la sélection de formulations vaccinales efficaces pour délivrer ces antigènes et déclencher une réponse immunitaire spécifique [7].

Les antigènes ciblés se distinguent par leur origine et leur spécificité : les antigènes partagés, exprimés dans plusieurs types de tumeurs (comme les antigènes de différenciation, les antigènes *cancer-testis* ou viraux), et les antigènes « privés », ou néoantigènes (néoAg), issus de mutations somatiques propres à chaque tumeur. Ces derniers, absents du soi normal, sont particulièrement prometteurs car ils échappent à la tolérance centrale et sont donc fortement immunogènes [7]. Leur identification repose sur les technologies de séquençage de nouvelle génération (*next generation sequencing*, NGS) et des algorithmes bio-informatiques permettant de prédire les épitopes les plus susceptibles d'être présentés par les molécules HLA du patient. Le choix de la cible antigénique doit être complété par la sélection d'une plate-forme vaccinale appropriée, permettant de délivrer efficacement les antigènes et d'optimiser les chances d'efficacité du vaccin. De nombreuses stratégies sont à l'étude, incluant les vaccins à base de peptides, d'ADN, d'ARN messager (ARNm), les vecteurs viraux ou encore les vaccins cellulaires [7]. Chaque approche présente des avantages et des limites en termes d'immunogénicité, de complexité de production, d'exigences liées au stockage et au transport, de coût, ainsi que de sécurité d'emploi.

Historiquement, le développement des vaccins thérapeutiques a été marqué par des résultats cliniques souvent décevants : malgré plusieurs décennies de recherche, les premiers essais n'ont pas permis de démontrer une efficacité marquée, en partie en raison d'une compréhension encore incomplète des mécanismes immunitaires et d'une sélection parfois sous-optimale des cibles et des formulations, contrastant ainsi avec le succès rapide des IPCI. La mise sur le marché du vaccin cellulaire sipuleucel-T en 2010 a constitué une étape importante, bien que son utilisation ait été limitée par des contraintes techniques et une efficacité discutée [8]. Depuis, les progrès réalisés en infectiologie et en oncologie, notamment l'essor des plates-formes à ARNm accéléré lors de la pandémie de Covid-19, ont profondément transformé le domaine [9, 10]. Des acteurs majeurs, tels que BioNTech, Moderna, Transgene ou Gritstone, avancent rapidement dans des essais cliniques évaluant des vaccins basés sur des technologies variées, souvent en association avec les IPCI. Après des années de résultats mitigés, la vaccination thérapeutique anticancéreuse montre ainsi des signes convaincants de maturité scientifique et de potentiel clinique.

L'objectif de ce travail est d'analyser les fondements immunologiques et les stratégies de conception des vaccins thérapeutiques contre le cancer, d'explorer les différents types d'antigènes tumoraux pouvant être ciblés, et de présenter les principales approches vaccinales en développement, à travers une lecture critique des avancées cliniques récentes.

Bases immunologiques de la réponse antitumorale

Le développement de vaccins thérapeutiques contre le cancer repose sur la capacité à mobiliser efficacement la réponse immunitaire adaptative (RIA) du patient, en particulier les cellules spécialisées que sont les LT. Comprendre les mécanismes fondamentaux qui régissent l'émergence, l'activation et la régulation de cette réponse est indispensable pour concevoir des stratégies vaccinales capables d'induire une immunité spécifique, robuste et durable contre les cellules tumorales.

Constitution du répertoire des lymphocytes T naïfs

La réponse immunitaire antitumorale repose en grande partie sur les LT, dont l'efficacité dépend de la diversité et de la spécificité de leur récepteur TCR [2]. Chaque LT naïf exprime un TCR unique, capable de reconnaître un complexe peptide-CMH (pCMH) présenté par une cellule présentatrice d'antigène (CPA) [11]. Le TCR est constitué de deux chaînes (α et β), issues de réarrangements génétiques aléatoires durant la différenciation thymique, générant ainsi un répertoire extrêmement diversifié [12] (*figure 1*).

Ce répertoire permet la reconnaissance d'un grand nombre d'antigènes, y compris ceux dérivés de cellules cancéreuses, considérées comme du « soi modifié ». Toutefois, pour que les LT soient fonctionnels et tolérants vis-à-vis du soi, leur développement dans le thymus passe par une double sélection. La sélection positive, dans le cortex thymique, retient les thymocytes capables de reconnaître faiblement les molécules du CMH propres à l'individu [11, 12], permettant leur survie et leur engagement vers la lignée $CD4^+$ ou $CD8^+$. La sélection négative, dans la médulla, élimine les thymocytes qui reconnaissent les antigènes du soi avec une trop forte affinité, afin de prévenir les réponses auto-immunes. Certains LT $CD4^+$ fortement autoréactifs sont redirigés vers la lignée des LT régulateurs (Treg), contribuant à la régulation immunitaire en périphérie [12].

Ces processus assurent la génération d'un répertoire de LT naïfs, immunocompétents mais encore inactivés, capables de circuler dans les tissus lymphoïdes secondaires à la recherche d'un antigène spécifique. La tolérance centrale instaurée dans le thymus est complétée par des mécanismes de tolérance périphérique, comme l'anergie (absence de

Copyright © 2026 JLE. Téléchargé par MME BERENGERE BRUN le 28/05/2026.

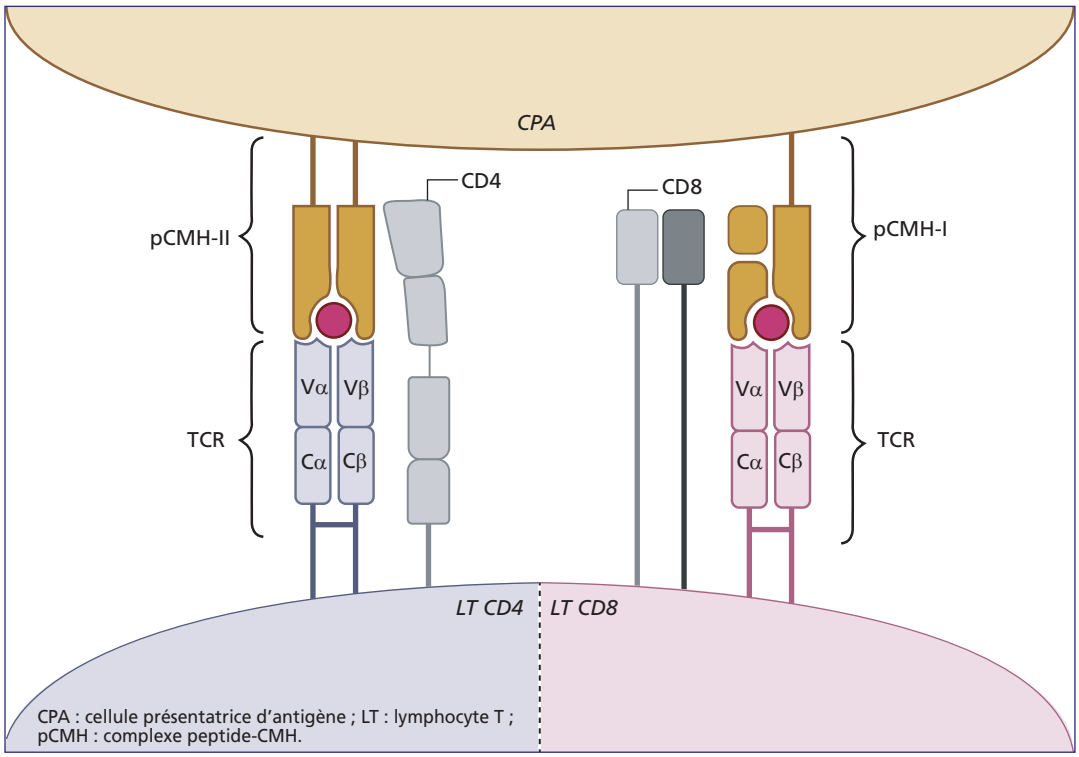


Figure 1. Interaction des récepteurs des cellules T (TCR) avec les complexes peptide-CMH. L'activation des TCR repose sur la reconnaissance conjointe du peptide et du CMH, un mécanisme appelé restriction du CMH. Les lymphocytes T (LT) αβ possèdent un TCR composé de deux chaînes (α et β), chacune dotée d'une région constante (Cα et Cβ) et d'une région variable (Vα et Vβ), cette dernière étant responsable de la liaison au complexe pCMH. Les LT CD8 reconnaissent les peptides présentés par les molécules du CMH de classe I (CMH-I), tandis que les LT CD4 reconnaissent ceux présentés par les molécules du CMH de classe II (CMH-II).

Figure 1. Interaction between T cell receptors (TCRs) and MHC-peptide complexes. *TCR activation depends on the joint recognition of the peptide and the MHC, a mechanism known as MHC restriction. Alpha beta T cells possess a TCR composed of two chains (α and β), each with a constant region (Cα and Cβ) and a variable region (Vα and Vβ). Vβ is responsible for binding to the pMHC complex. The CD8 T cells recognise the peptides introduced by the MHC class I molecules (MHC-I), while the CD4 T cells recognise those introduced by the MHC class II molecules (MHC-II).*

costimulation lors de la reconnaissance antigénique), l'ignorance (non-reconnaissance d'antigènes faiblement exprimés) ou l'action suppressive des Treg et des points de contrôle immunitaire (PCI) [13].

Ainsi, la formation et la régulation du répertoire de LT naïfs, assurant à la fois diversité antigénique et tolérance, constituent une étape clé de l'immunité antitumorale, sur laquelle reposent notamment les stratégies de vaccination thérapeutique.

Rôle de l'immunité innée dans l'initiation de la réponse

L'immunité innée joue un rôle essentiel dans l'initiation de la RIA, en particulier dans un contexte antitumoral. La simple reconnaissance d'un antigène par les LT ne suffit pas à déclencher une réponse efficace. Pour être immunogène, un antigène doit être présenté par des CPA pleinement activées, en présence de signaux de costimulation adéquats [14]. Ces signaux sont fournis par l'immunité innée, qui agit comme un système de détection précoce des anomalies tissulaires et fournit les conditions nécessaires à l'activation et à la maturation des CPA.

L'activation de l'immunité innée repose sur la reconnaissance de signaux de danger libérés par les cellules stressées, infectées ou malignes [15]. Ces signaux incluent les motifs moléculaires associés aux pathogènes (*pathogen-associated molecular patterns,* PAMP), produits par des micro-organismes, et les motifs moléculaires associés aux dommages cellulaires (*damage-associated molecular patterns*, DAMP), libérés par des cellules endommagées ou mourantes. Dans le cadre tumoral, les cellules cancéreuses qui subissent une mort cellulaire immunogène libèrent des DAMP, tels que l'adénosine triphosphate (ATP), la calréticuline ou la protéine HMGB1 [14]. Ces signaux sont reconnus par des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (*pattern recognition receptors*, PRR), présents à la surface des CPA, déclenchant ainsi leur activation.

Les cellules dendritiques (CD) sont les principales CPA capables d'initier une réponse T à partir de LT naïfs.

Copyright © 2026 JLE. Téléchargé par MME BERENGERE BRUN le 28/05/2026.

En situation de stress tumoral, les CD immatures détectent les DAMP *via* leurs PRR, ce qui entraîne leur activation. Elles acquièrent alors une capacité accrue d'endocytose, capturent les antigènes tumoraux, augmentent l'expression de molécules de costimulation (CD80, CD86), et sécrètent des cytokines pro-inflammatoires. Ces transformations leur permettent de migrer vers les ganglions lymphatiques où elles poursuivent leur maturation.

Une fois matures, les CD présentent efficacement les antigènes tumoraux *via* les molécules du CMH de classes I et II, tout en exprimant des niveaux élevés de signaux de costimulation, incluant CD40. Elles sécrètent également des cytokines telles que l'IL-12, qui favorisent la polarisation Th1 des LT CD4$^+$, et des chimiokines attirant d'autres cellules immunitaires [15, 16]. Elles sont alors en mesure d'amorcer pleinement la réponse lymphocytaire T, en délivrant les signaux antigéniques, de costimulation et cytokiniques nécessaires à l'activation des LT naïfs [17].

Ainsi, l'immunité innée, en orchestrant l'activation des CD et leur transformation en CPA matures, constitue une étape clé dans l'initiation d'une RIA antitumorale efficace. Les vaccins thérapeutiques anticancéreux cherchent à reproduire cette réponse naturelle en intégrant dans leur formulation des signaux de danger, appelés adjuvants, dont le rôle est d'activer l'immunité innée et de déclencher une RIA dirigée contre les antigènes tumoraux contenus dans le vaccin. Ces adjuvants agissent souvent comme des ligands des récepteurs *Toll-like* (TLR), une sous-famille des PRR. En se liant aux TLR, ils reproduisent les signaux de danger (PAMP ou DAMP), ce qui déclenche l'activation des CPA, renforce l'expression des molécules de costimulation et stimule la production de cytokines pro-inflammatoires. Cette activation contrôlée recrée les conditions nécessaires à l'amorçage efficace des LT naïfs et à l'induction d'une réponse immunitaire antitumorale dirigée contre les antigènes présents dans le vaccin (*figure 2*).

Présentation de l'antigène et amorçage des réponses lymphocytaires T

L'amorçage des réponses lymphocytaires T constitue une étape cruciale de la RIA. Il correspond à l'activation des LT naïfs par les CD dans les ganglions lymphatiques, à la suite de la présentation d'un antigène tumoral [18]. Cette activation entraîne la différenciation des LT en cellules effectrices ou mémoires. Les LT cytotoxiques (LTC) CD8$^+$ acquièrent une capacité cytotoxique directe contre les cellules tumorales, tandis que les LT auxiliaires (T helper, Th) CD4$^+$ consolident et amplifient la réponse immunitaire *via* la production de cytokines. Certaines sous-populations, comme les Th1, sont particulièrement impliquées dans les réponses antitumorales [1]. Les LT mémoires, qu'ils soient centraux ou effecteurs, assurent une protection durable et une réponse plus rapide en cas de nouvelle exposition à l'antigène [19].

L'activation des LT repose sur trois signaux délivrés par la CD. Le premier est l'interaction entre le complexe pCMH présenté par la CD et le récepteur TCR du LT naïf. Le second est un signal de costimulation impliquant les molécules CD80/86 exprimées par la CD, interagissant avec CD28 sur le LT. Enfin, un troisième signal, fourni par des cytokines produites par la CD ou présentes dans le microenvironnement tumoral (MET), oriente la différenciation des LT activés. Ces signaux sont indispensables à l'induction d'une réponse T robuste, effectrice et durable (*figure 2*).

Les modalités de présentation des antigènes tumoraux par les CD varient selon leur origine. Les antigènes exogènes, majoritaires dans la phase d'amorçage, sont endocytés et traités par la voie endosomale, permettant leur présentation *via* le CMH-II aux LT CD4$^+$. Ce processus est majoritairement pris en charge par les CD conventionnelles de type 2 (cCD2). Les CD conventionnelles de type 1 (cCD1), en revanche, sont spécialisées dans un mécanisme unique : la présentation croisée. Elles sont capables de rediriger des antigènes exogènes vers le cytosol, où ces derniers sont traités par le protéasome, puis présentés *via* le CMH-I aux LT CD8$^+$. Ce mécanisme est essentiel à l'amorçage des LTC spécifiques des antigènes tumoraux [11, 20] (*figure 3*).

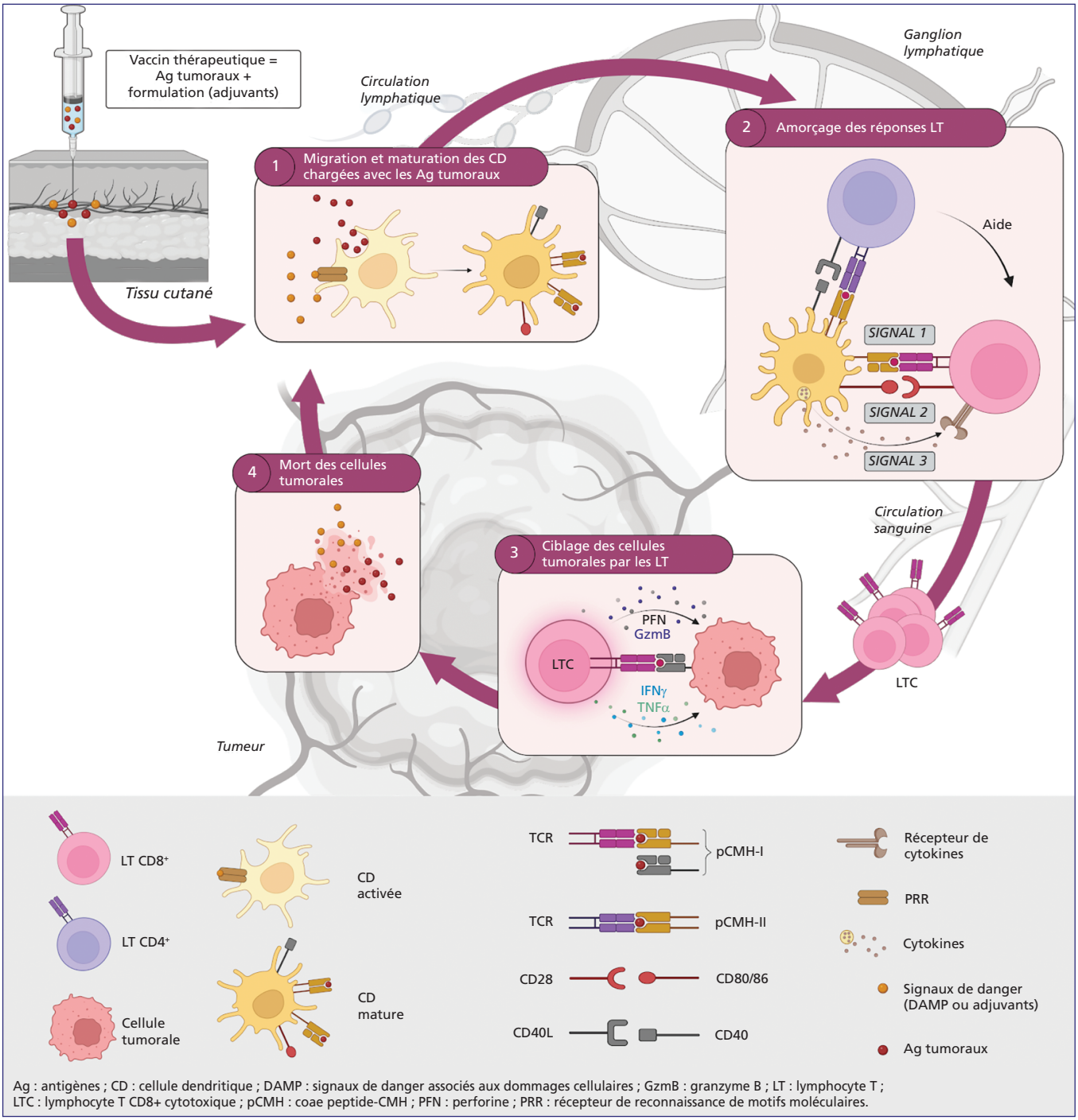
Le rôle des LT CD4$^+$ ne se limite pas à leur propre activation : ils jouent un rôle central dans l'amorçage optimal des LT CD8$^+$. Après leur activation respective par les cCD2 (pour les LT CD4$^+$) et cCD1 (pour les LT CD8$^+$), ces deux sous-populations peuvent interagir sur une même cCD1 résidente dans le ganglion lymphatique. Cette interaction favorise une transmission efficace des signaux d'aide des LT CD4$^+$ vers les LT CD8$^+$, renforçant leur activation, leur expansion clonale, et leur différenciation en cellules effectrices et mémoires [21]. Les LT CD4$^+$ activés expriment notamment CD40L, qui engage le récepteur CD40 sur la CD et induit l'expression accrue de molécules de costimulation (CD80/86, CD70) ainsi que la sécrétion de cytokines telles que l'IL-12 et l'IL-15 [22] (*figure 2*). Il a été montré que l'IL-12 était particulièrement importante pour permettre aux LTC de produire de l'IFN-γ [23]. En l'absence d'aide fournie par les LT CD4$^+$, les LTC présentent une déficience lors de la seconde expansion [24].

Ainsi, l'activation des LT naïfs dans les ganglions lymphatiques, orchestrée par les CD, aboutit à la génération de cellules T effectrices capables de reconnaître les cellules tumorales et de les éliminer.

Des lymphocytes T activés à l'élimination des cellules tumorales

Après leur activation dans les ganglions lymphatiques, les LT CD8$^+$ prolifèrent, se différencient en cellules effectrices, les LTC, puis migrent vers le site tumoral [18]. Dans un MET favorable, les LTC reconnaissent les complexes pCMH-I exprimés à la surface des cellules tumorales ou des CPA résidentes, et exercent leur activité cytotoxique [25] (*figure 2*).

Les peptides antigéniques présentés par les cellules tumorales proviennent de la dégradation de protéines endogènes. Ces protéines, marquées par l'ubiquitine, sont clivées par le protéasome standard ou, en contexte inflammatoire, par l'immunoprotéasome induit par l'IFN-γ. Ce dernier génère préférentiellement des peptides aux extrémités



Ag : antigènes ; CD : cellule dendritique ; DAMP : signaux de danger associés aux dommages cellulaires ; GzmB : granzyme B ; LT : lymphocyte T ; LTC : lymphocyte T CD8+ cytotoxique ; pCMH : coae peptide-CMH ; PFN : perforine ; PRR : récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires.

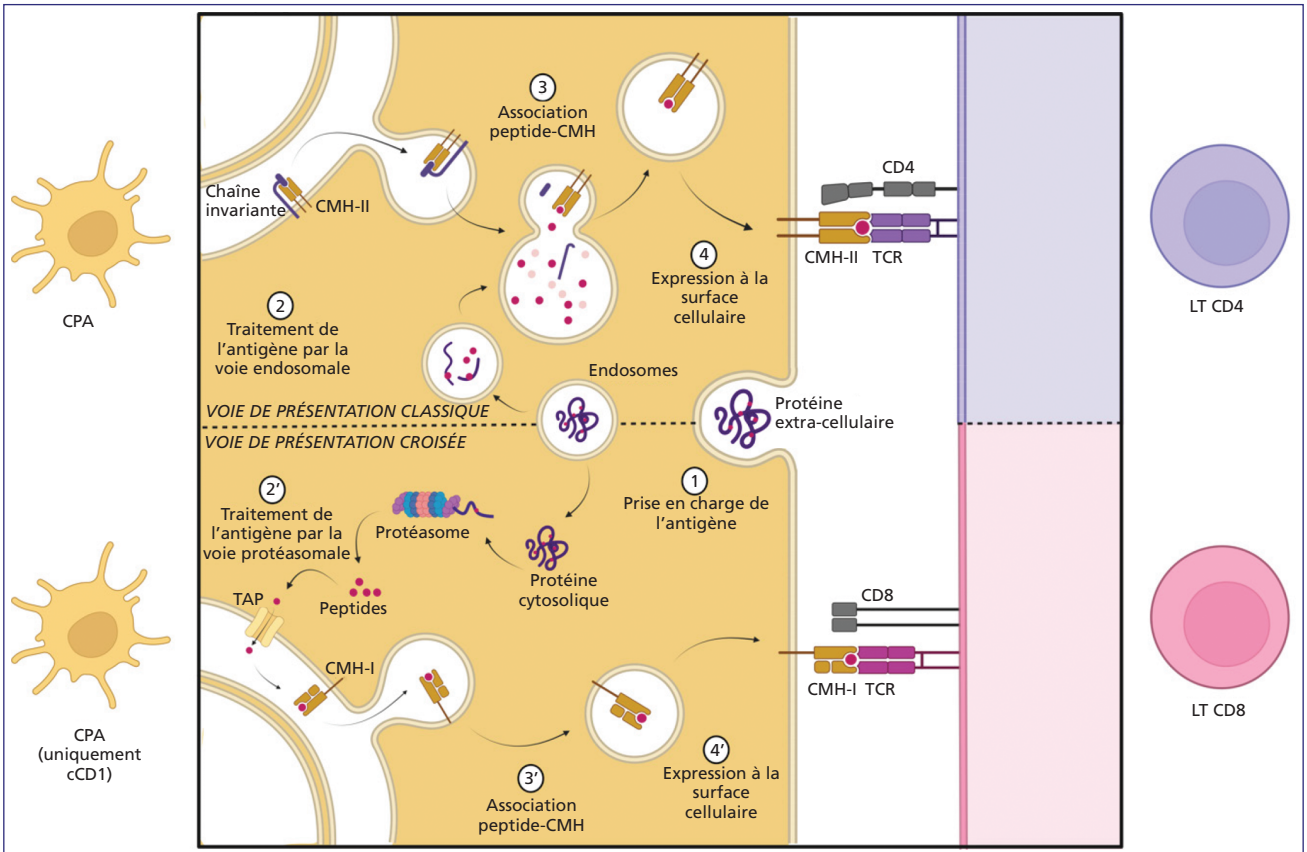
Figure 2. Mécanismes de la réponse immunitaire antitumorale et principe de la vaccination thérapeutique. (1) La mort immunogène des cellules tumorales entraîne la libération d'antigènes tumoraux et de signaux de danger (DAMP), reconnus par les récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR) des cellules dendritiques (CD) immatures. (2) Ces signaux activent les CD, qui captent les antigènes, migrent vers les ganglions lymphatiques et poursuivent leur maturation. (3) Dans les ganglions, les CD matures présentent les peptides antigéniques *via* les molécules du CMH aux LT naïfs, délivrant les signaux nécessaires à leur activation : reconnaissance antigénique (signal 1), costimulation (signal 2) et cytokines (signal 3). L'activation conjointe des LT CD4$^+$ et CD8$^+$ permet aux premiers d'exercer une fonction d'aide essentielle, *via* l'expression de CD40L et la sécrétion de cytokines, renforçant l'activation, l'expansion clonale et la différenciation cytotoxique des LT CD8$^+$. Ces derniers acquièrent alors des fonctions effectrices et migrent vers le site tumoral pour détruire les cellules cancéreuses exprimant les complexes pCMH-I correspondants. La vaccination thérapeutique anticancéreuse reproduit ce processus naturel en apportant des antigènes tumoraux exogènes au sein d'une formulation appropriée, afin d'induire une réponse T spécifique contre la tumeur.

Figure 2. Mechanisms of antitumour immune response mechanisms and the principle of therapeutic vaccination. *(1) The immunogenic cell death of tumour cells leads to the release of tumour antigens and damage-associated molecular patterns (DAMPs), recognised by immature dendritic cell (DC) pattern recognition receptors (PRRs). (2) These signals activate the DCs which capture antigens, migrate to the lymphatic ganglions and continue to mature. (3) In the ganglions, mature DCs introduce antigenic peptides through MHC molecules to naïve T cells, delivering the signals needed for their activation: antigenic recognition (signal 1), costimulation (signal 2) and cytokines (signal 3). The joint activation of the CD4$^+$ and CD8$^+$ T cells help the CD4$^+$ T cells to play a key support role, through the expression of CD40L and the secretion of cytokines, reinforcing the activation, clonal expansion and cytotoxic differentiation of the CD8$^+$ T cells. The CD8+ T cells then acquire effector functions and migrate to the tumour site to destroy cancer cells expressing the corresponding pMHC-I complexes. Therapeutic cancer vaccination reproduces this natural process by introducing exogeneous tumour antigens in an appropriate formulation, in order to induce a specific T cell response to the tumour.*

Copyright © 2026 JLE. Téléchargé par MME BERENGERE BRUN le 28/05/2026.

ITO Innovation en cours IEC

Copyright © 2026 JLE. Téléchargé par MME BERENGERE BRUN le 28/05/2026.



CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; CPA : cellule présentatrice d'antigène ; cCD1 : cellule dendritique conventionnelle de type 1 ; LT : lymphocyte T.

Figure 3. Voies de présentation des antigènes tumoraux aux lymphocytes T par les cellules présentatrices d'antigènes. Lors de l'amorçage des réponses lymphocytaires T, les cellules dendritiques (CD) utilisent deux voies distinctes pour présenter les antigènes tumoraux : la voie endosomale classique, commune à toutes les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), qui permet la présentation des antigènes sur les molécules du CMH-II pour activer les LT CD4$^+$, et la voie croisée protéasomale, spécifique des CD conventionnelles de type 1 (cCD1), permettant la présentation d'antigènes exogènes sur les molécules du CMH-I afin d'amorcer les LT CD8$^+$ spécifiques des antigènes tumoraux.

Figure 3. Tumoral antigen presentation pathways to T cells by antigen presenting cells. *During the initiation of T cell responses, dendritic cells (DCs) use two distinct pathways to present tumour antigens: the classic endosomal pathway, common to all antigen-presenting cells (APCs), which makes it possible for antigens to be introduced on MHC-II molecules to activate the CD4$^+$ T cells, and the proteasomal cross-linking pathway specific to conventional type 1 DCs (cDC1), making it possible to present exogenous antigens on MHC-I molecules to introduce CD8$^+$ T cells specific to the tumour antigens.*

adaptées à la présentation par le CMH-I. Les peptides sont ensuite transportés dans le réticulum endoplasmique *via* le complexe TAP, maturés par les aminopeptidases ERAP1/2, puis chargés sur les molécules du CMH-I par le complexe de chargement des peptides. Le complexe stable peptide-CMH-I est enfin exprimé à la surface cellulaire, où il peut être reconnu par les LTC *via* leur récepteur TCR [11, 25].

Les LTC induisent la mort des cellules tumorales par deux voies principales : la libération de granules cytotoxiques contenant la perforine et la granzyme B, et l'interaction Fas/FasL déclenchant l'apoptose *via* la voie extrinsèque [26]. Par ailleurs, ils sécrètent des cytokines comme l'IFN-γ, qui augmente l'expression des molécules du CMH, et le TNF-α, qui peut induire l'apoptose et renforcer l'inflammation locale. La présence abondante de LTC dans la tumeur est associée à un meilleur pronostic clinique dans la quasi-totalité des tumeurs solides [1].

Les LT CD4$^+$, essentiels à l'amorçage initial des réponses CD8$^+$, jouent également un rôle direct dans le rejet tumoral. Dans certains cas, l'expression du CMH-II induite par l'IFN-γ permet une reconnaissance directe des cellules tumorales par les LT CD4$^+$, qui peuvent alors exercer une activité cytotoxique [27, 28]. De plus, ils stimulent la prolifération et la persistance des LT CD8$^+$ au sein du tissu tumoral [29, 30].

Enfin, la lyse des cellules tumorales relargue de nouveaux antigènes, qui peuvent être captés par les CPA et présentés à nouveau aux LT mémoires. Ce processus d'amplification participe à la durabilité de la réponse immunitaire antitumorale et prépare le terrain pour une surveillance

Copyright © 2026 JLE. Téléchargé par MME BERENGERE BRUN le 28/05/2026.

immunitaire efficace. La vaccination thérapeutique anticancéreuse vise à reproduire cette réponse immunitaire naturelle, en s'appuyant sur une sélection rigoureuse des antigènes tumoraux cibles et leur délivrance au sein d'une formulation adaptée (*figure 2*).

Les antigènes tumoraux comme cibles vaccinales

Au cours de l'oncogenèse, les altérations moléculaires successives entraînent l'expression de protéines anormales ou inappropriées, susceptibles d'être reconnues comme étrangères par les LT. Ces antigènes tumoraux représentent des cibles potentielles pour la vaccination thérapeutique. On distingue deux grandes catégories : les antigènes partagés (ou publics), exprimés dans les tumeurs de plusieurs patients, et les antigènes privés, spécifiques d'une tumeur donnée chez un individu donné, et qui correspondent à l'unique classe des néoAg (*figure 4*).

Antigènes tumoraux partagés

Les antigènes tumoraux partagés désignent des structures antigéniques communes à plusieurs types de tumeurs et à plusieurs patients. Contrairement aux néoAg, ils ne dérivent pas de mutations somatiques spécifiques à une tumeur donnée, mais résultent d'une expression anormale de gènes déjà présents dans le génome humain ou de l'expression de gènes d'origine virale. Ils constituent les premières cibles historiques explorées pour la vaccination thérapeutique en oncologie, notamment en raison de leur caractère potentiellement universel, facilitant une approche non personnalisée [31]. Toutefois, leur expression dans certains tissus sains, ainsi que les mécanismes de tolérance immunitaire qu'ils peuvent induire, limitent souvent leur efficacité clinique. Parmi ces antigènes partagés, les *cancer-testis antigens* (CTA), les antigènes de différenciation (AD) et les antigènes surexprimés sont regroupés sous le terme d'antigènes associés aux tumeurs (AAT). À l'inverse, les antigènes viraux sont classés parmi les antigènes spécifiques des tumeurs (AST).

• *Cancer-testis antigens*

Ces antigènes ne sont exprimés, en dehors des tumeurs, que dans les cellules germinales du testicule, un tissu immunologiquement privilégié, c'est-à-dire inaccessible au système immunitaire dans des conditions physiologiques [32]. Cela confère à ces antigènes un profil d'immunogénicité intéressant, car le système immunitaire ne les reconnaît pas comme du soi toléré. Parmi les plus étudiés figurent les protéines MAGE-A3, NY-ESO-1, LAGE-1 ou SSX-2, fréquemment exprimées dans les mélanomes, les carcinomes pulmonaires, les sarcomes synoviaux ou encore les myélomes multiples [31, 33-35]. Leur expression tumorale relativement spécifique, leur rôle dans la survie cellulaire ou la prolifération, et leur capacité à induire des réponses T $CD8^+$ et $CD4^+$ robustes en font des cibles privilégiées pour des essais cliniques vaccinaux. Toutefois, la fréquence d'expressions hétérogènes selon les tumeurs et les patients, ainsi que la possibilité d'échappement immunitaire *via* la perte d'expression antigénique, représentent des obstacles à surmonter. Une base de données dédiée, la *CTdatabase*, a été créée pour centraliser toutes les informations concernant les CTA [36].

• Antigènes de différenciation

Ce sont des protéines normalement exprimées dans des tissus spécifiques, dont la réexpression est observée dans les tumeurs dérivées de ces mêmes tissus [31]. C'est le cas des antigènes mélanocytaires tels que MART-1 (Melan-A), gp100, TRP-1, TRP-2 ou la tyrosinase, exprimés dans les mélanocytes sains et fréquemment retrouvés dans le mélanome [37-39]. D'autres AD incluent l'antigène spécifique de la prostate (PSA) et la phosphatase acide prostatique (PAP) dans le cancer de la prostate [31]. Bien que leur profil d'expression reste relativement restreint, leur présence dans les tissus sains expose à un risque de toxicité auto-immune, comme en témoignent les cas de vitiligo ou d'uvéite rapportés dans certains essais. Ce risque est parfois considéré comme un indicateur indirect d'efficacité de la réponse immunitaire antitumorale.

• Antigènes surexprimés

Ce sont des protéines faiblement exprimées dans les tissus normaux mais fortement surexprimées dans les cellules tumorales. Cette surexpression est souvent liée à des mécanismes oncogéniques et confère un avantage de prolifération ou de survie aux cellules malignes. Parmi les plus étudiés figurent HER2 (surexprimé dans une fraction des cancers du sein) [40], la survivine (inhibiteur de l'apoptose), MUC-1 (glycoprotéine des épithéliums), 5T4 (associée à la motilité et la métastase) ou encore TPT1 (impliquée dans la régulation du stress et la division cellulaire). Malgré leur potentiel, leur expression résiduelle dans les tissus non tumoraux limite leur spécificité et constitue un défi pour le développement de vaccins sûrs.

• Antigènes d'origine virale

Certains cancers sont induits ou entretenus par des virus oncogéniques, dont les protéines virales exprimées dans les cellules tumorales peuvent servir de cibles pour la vaccination thérapeutique. Environ 12 % des cancers humains dans le monde sont attribués à des agents infectieux, dont 64 % causés par des virus comme le papillomavirus humain (HPV), l'hépatite B (VHB), l'hépatite C (VHC) et Epstein-Barr (EBV) [41]. C'est le cas des protéines E6 et E7 du HPV, impliquées dans les cancers du col de l'utérus, de l'anus et de l'oropharynx [42-44], ou encore des protéines LMP1, LMP2 et EBNA1 exprimées dans les tumeurs associées au virus EBV (comme certains lymphomes ou le carcinome indifférencié du nasopharynx) [45]. De par leur origine exogène, ces antigènes sont perçus comme étrangers par le système immunitaire, échappant aux mécanismes de tolérance centrale et périphérique, ce qui les rend particulièrement immunogènes [46]. De plus, leur expression est souvent essentielle à la transformation et à la survie des cellules tumorales, ce qui limite les phénomènes d'échappement par perte d'antigène. Ces caractéristiques en font des cibles idéales, et plusieurs essais vaccinaux à visée thérapeutique, notamment

Copyright © 2026 JLE. Téléchargé par MME BERENGERE BRUN le 28/05/2026.

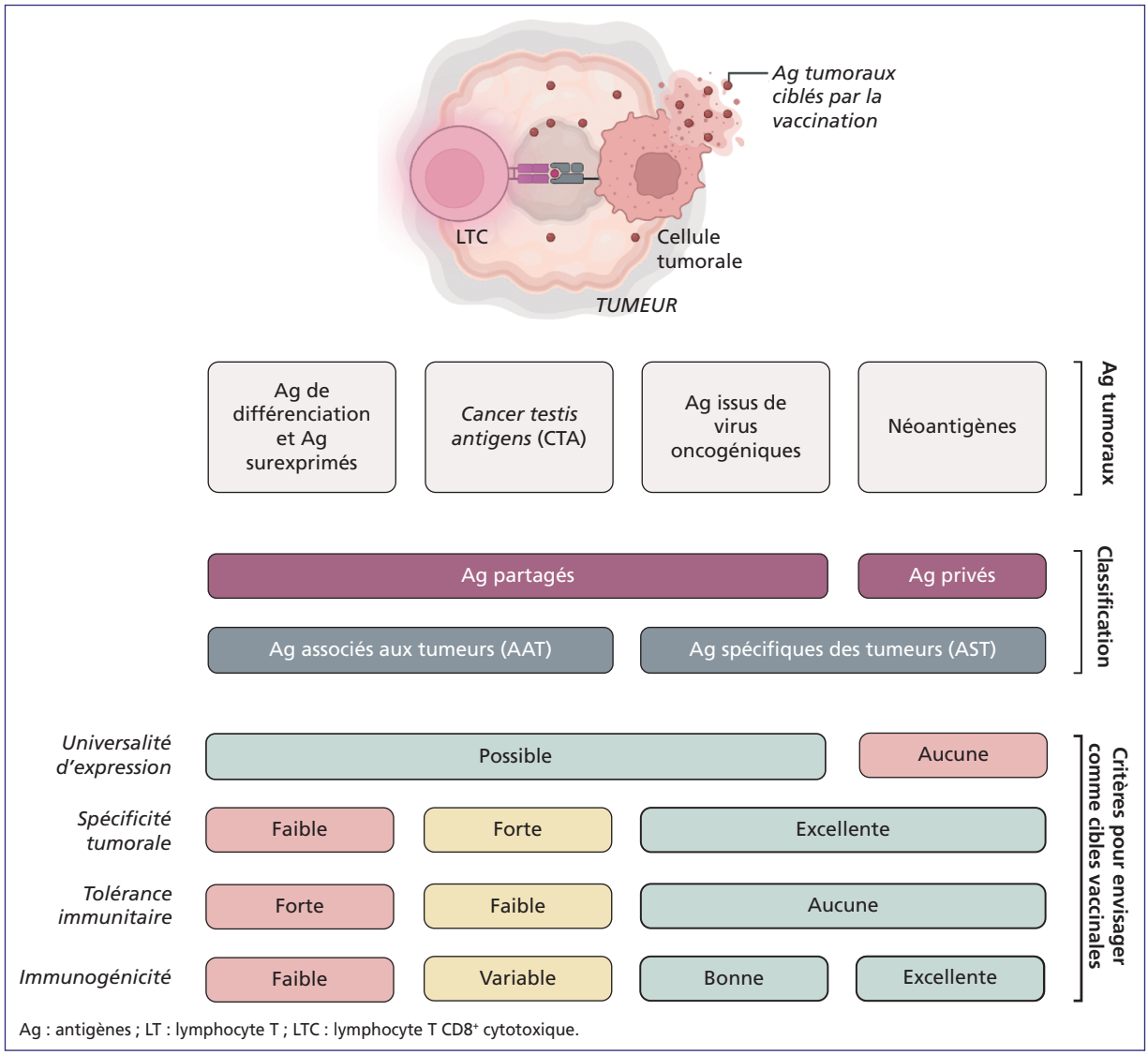


Figure 4. Catégories d'antigènes tumoraux ciblées par les vaccins thérapeutiques anticancéreux. Les antigènes tumoraux potentiellement ciblés par les vaccins thérapeutiques anticancéreux se répartissent en plusieurs catégories : antigènes surexprimés, antigènes de différenciation (AD), *cancer-testis antigens* (CTA), antigènes issus de virus oncogéniques et néoantigènes. Ils peuvent être classés selon leur universalité d'expression (antigènes partagés ou privés) ou selon leur spécificité tumorale, en distinguant les antigènes associés aux tumeurs (AAT) des antigènes spécifiques des tumeurs (AST). Au-delà de cette classification, leur pertinence en tant que cibles vaccinales repose sur plusieurs critères, notamment leur niveau de spécificité tumorale, leur expression plus ou moins universelle, leur sensibilité aux mécanismes de tolérance immunitaire et leur immunogénicité.

Figure 4. Categories of tumour antigens targeted by therapeutic cancer vaccines. *The tumour antigens potentially targeted by therapeutic cancer vaccines are split into several categories: over-expressed antigens, differentiation antigens (DAs), cancer-testis antigens (CTAs), antigens derived from oncogenic viruses, and neoantigens. They can be classified by the universality of expression (shared or private antigens) or according to their tumour specificity, distinguishing tumour-associated antigens (TAAs) from tumour-specific antigens (TSAs). Beyond this classification, their relevance as vaccine targets is based on several criteria, notably their level of tumour specificity, their more or less universal expression, their sensitivity to immune tolerance mechanisms and their immunogenicity.*

dans les cancers induits par l'HPV, ont montré des résultats prometteurs, notamment lorsqu'ils sont associés à des IPCI [42]. Toutefois, ces vaccins ne sont pertinents que dans des contextes tumoraux viraux, ce qui limite leur champ d'application.

Antigènes tumoraux personnalisés (néoantigènes)

Contrairement aux antigènes tumoraux partagés, les antigènes privés sont propres à chaque patient et correspondent exclusivement aux néoAg issus des mutations

Copyright © 2026 JLE. Téléchargé par MME BERENGERE BRUN le 28/05/2026.

somatiques uniques à la tumeur [18, 31]. Ces mutations, qui s'accumulent au cours de la transformation maligne, entraînent la synthèse de séquences peptidiques nouvellement formées, absentes du répertoire du soi, et donc potentiellement reconnues comme étrangères par le système immunitaire. Présentés sous forme de complexes pCMH à la surface des cellules tumorales, ces peptides peuvent activer des LT spécifiques [18]. Le développement du NGS, déployé en clinique dès le début des années 2010, a permis une caractérisation fine du néoantigénome tumoral individuel, ouvrant la voie à une immunothérapie véritablement personnalisée [47, 48].

Les néoAg peuvent dériver de différentes altérations génomiques, parmi lesquelles les mutations ponctuelles (*single nucleotide variants*, SNV), les insertions/délétions (INDEL) et les gènes de fusion, qui comptent parmi les plus couramment étudiées. Les SNV, correspondant à un changement d'un seul nucléotide dans la séquence d'ADN, sont les plus fréquentes [49]. Les INDEL désignent de courtes insertions ou délétions de nucléotides, susceptibles de provoquer un décalage du cadre de lecture (*frameshift*) et la production de protéines aberrantes, souvent très immunogènes [18, 50]. Les gènes de fusion résultent de réarrangements chromosomiques anormaux, conduisant à la formation de protéines chimériques, parfois oncogéniques, à l'origine de séquences peptidiques totalement néoformées [18, 51, 52]. D'autres types d'anomalies, comme les épissages aberrants ou certaines altérations dans les régions non codantes, peuvent également générer des néoAg, bien qu'ils soient moins bien caractérisés.

Sur le plan fonctionnel, les mutations peuvent être classées selon leur implication dans la tumorigenèse : les mutations *driver*, ou oncogéniques, qui confèrent un avantage sélectif à la cellule tumorale, et les mutations *passenger*, plus nombreuses, qui n'ont pas d'effet transformant mais sont à l'origine de la majorité des néoAg [53].

Cependant, toutes les mutations ne génèrent pas nécessairement un néoAg pertinent : seuls certains peptides mutés seront effectivement exprimés, correctement clivés, présentés à la surface cellulaire *via* le CMH, et capables d'engager une réponse T. L'immunogénicité d'un néoAg dépend de nombreux paramètres : niveau d'expression du transcrit muté, efficacité du clivage par le protéasome, affinité et stabilité du complexe pCMH, et présence de LT spécifiques non tolérisés [18, 54]. Cette complexité souligne la nécessité d'algorithmes de prédiction performants pour identifier les néoAg les plus prometteurs, qui peuvent ensuite être intégrés dans des vaccins thérapeutiques personnalisés [55, 56]. Tout comme les antigènes viraux, en raison de leur expression tumorale spécifique, les néoAg sont fréquemment classés comme AST, à opposer aux AAT évoqués précédemment [18].

Une cible idéale ?

La conception d'un vaccin thérapeutique anticancéreux repose avant tout sur la sélection d'un antigène tumoral répondant à plusieurs critères essentiels. Il doit d'abord présenter une universalité d'expression, c'est-à-dire être retrouvé chez un grand nombre de patients pour permettre une utilisation standardisée. Sa spécificité tumorale constitue également un point central : l'antigène doit être strictement absent des tissus sains afin de prévenir tout risque de toxicité hors cible. Un antigène pertinent doit en outre pouvoir s'affranchir de la tolérance immunitaire, qu'elle soit centrale ou périphérique, afin de permettre l'activation de LT fonctionnels. Enfin, il doit posséder une immunogénicité suffisante pour induire une réponse LT robuste et durable. Ensemble, ces quatre propriétés constituent des critères majeurs pour apprécier la pertinence d'une cible vaccinale en oncologie [46].

En pratique, aucune catégorie d'antigènes tumoraux ne satisfait à l'ensemble de ces critères (*figure 4*). Les AD et les antigènes surexprimés présentent souvent une expression relativement universelle, mais leur faible spécificité tumorale, leur fort niveau de tolérance immunitaire et leur immunogénicité limitée, tous trois liés à leur origine endogène, réduisent fortement leur potentiel en tant que cibles vaccinales. Les CTA se distinguent par une meilleure spécificité tumorale et échappent à la tolérance immunitaire, mais leur immunogénicité est variable et dépend du profil d'expression propre à chaque tumeur. Les antigènes dérivés de virus oncogéniques combinent bonne spécificité et immunogénicité élevée, sans subir de tolérance immunitaire, mais leur usage reste limité aux cancers d'origine virale. Enfin, les néoAg issus de mutations somatiques présentent des caractéristiques idéales de spécificité et d'immunogénicité, mais l'absence d'universalité de leur expression impose une approche entièrement personnalisée.

Ainsi, le choix des antigènes repose sur un équilibre entre spécificité, immunogénicité, tolérance immunitaire et universalité d'expression, chaque critère influençant à la fois la faisabilité et l'efficacité de la réponse vaccinale. Le développement de vaccins thérapeutiques repose aujourd'hui sur une évaluation fine de ces paramètres, adaptée au type de cancer, au stade de la maladie et aux technologies disponibles.

Comment personnaliser un vaccin thérapeutique ?

La conception d'un vaccin thérapeutique personnalisé repose sur l'identification et la sélection rigoureuse des néoAg tumoraux capables d'induire une réponse immunitaire efficace. Parmi l'ensemble des peptides mutés issus des mutations somatiques, seule une minorité est présentée à la surface des cellules tumorales sous forme de complexes pCMH, et une proportion encore plus restreinte est véritablement immunogène [54]. Ainsi, le développement d'un tel vaccin implique une série d'étapes bio-informatiques visant à identifier, parmi ces peptides, ceux qui possèdent le plus fort potentiel immunogène.

Détection des mutations exprimées

La première étape consiste à détecter les mutations somatiques spécifiques à la tumeur du patient. Cette analyse repose sur le séquençage parallèle de l'ADN tumoral et

Copyright © 2026 JLE. Téléchargé par MME BERENGERE BRUN le 28/05/2026.

de l'ADN germinal (extrait de cellules sanguines), permettant d'identifier les variants somatiques tout en excluant les polymorphismes germinaux. La précision du *mutation calling* est un enjeu majeur, car elle nécessite de distinguer les mutations réelles des artefacts techniques. De nombreux algorithmes sont disponibles pour cette tâche, chacun présentant des performances variables selon les types de mutations (SNV, INDEL, fusions, etc.). À ce jour, les SNV restent les plus aisément détectables [18]. L'étape suivante consiste à vérifier l'expression de ces mutations au niveau de l'ARN, *via* le séquençage du transcriptome tumoral, afin de ne retenir que les variants exprimés.

Typage HLA

La présentation des néoAg est conditionnée par leur capacité à se lier aux molécules du CMH du patient. Du fait du polymorphisme considérable du système HLA, il est indispensable de réaliser un typage HLA individuel, généralement à partir d'un prélèvement sanguin. Cette étape peut être effectuée à partir des données de séquençage de l'ADN ou par PCR spécifique. Elle permet d'identifier les allèles HLA de classe I (HLA-A, -B, -C) et de classe II (HLA-DP, -DQ, -DR), afin d'adapter les prédictions de liaison peptide-CMH au profil génétique du patient [57].

Apprêtement des peptides

Tous les peptides générés à partir d'une mutation ne sont pas nécessairement produits et présentés *in vivo*. Le clivage protéolytique, la translocation *via* les protéines TAP, le chargement sur les molécules du CMH et le transport à la surface cellulaire constituent autant d'étapes influençant la présentation antigénique. Pour modéliser ces processus, des outils tels que NetChop (pour la digestion par le protéasome) et TAP-Hunter (pour le transport TAP) permettent d'affiner la sélection des peptides les plus susceptibles d'être présentés efficacement [57-59].

Prédiction de la liaison peptide-CMH

Le critère actuellement le plus utilisé pour prioriser les néoAg est l'affinité de liaison au CMH. Des algorithmes comme NetMHCpan ou MHCflurry prédisent la force de cette interaction à partir de données expérimentales (affinité de liaison, élution de peptides, etc.) [57, 60, 61]. La stabilité du complexe pCMH est également un paramètre pertinent : une interaction stable augmente la probabilité de reconnaissance par les LT. Des outils comme NetMHCstabpan permettent d'estimer cette stabilité, offrant une meilleure évaluation du potentiel immunogénique des peptides candidats [62].

Reconnaissance par les récepteurs T (TCR)

L'interaction finale avec le TCR conditionne l'efficacité de la réponse immunitaire. Toutefois, la prédiction des interactions TCR-pCMH reste plus complexe que celle de la liaison peptide-CMH, en raison de la diversité extrême du répertoire TCR humain, estimé entre 10^6 et 10^8 variants différents [63]. L'émergence des techniques de séquençage haut débit du répertoire TCR (Rep-Seq) a permis une meilleure caractérisation des récepteurs présents chez un individu [60]. Combinée aux approches de *deep learning*, cette avancée a conduit au développement d'outils innovants tels que DeepTCR [64], qui modélisent l'interaction TCR-pCMH en intégrant des données de séquence et des informations tridimensionnelles. Bien que ces approches soient encore limitées par la taille restreinte des bases de données d'interactions connues, elles représentent une avancée prometteuse pour la sélection de néoAg susceptibles d'induire une réponse T spécifique.

En pratique, les essais cliniques actuels s'appuient principalement sur l'affinité de la liaison peptide-CMH comme critère principal pour inclure un néoAg dans un vaccin personnalisé. Néanmoins, bien que tous les épitopes reconnus par les LT doivent se lier aux molécules du CMH, tous les ligands du CMH ne sont pas reconnus par les LT [65]. L'intégration croissante des prédictions d'apprêtement et d'interaction TCR, ainsi que l'enrichissement des bases de données, devraient permettre d'améliorer considérablement la précision de la sélection des cibles vaccinales dans les années à venir.

Formulations vaccinales et plates-formes technologiques

Le choix de la plate-forme vaccinale est déterminant pour assurer une présentation optimale des antigènes tumoraux et induire une réponse immunitaire fonctionnelle. Trois approches majeures se distinguent actuellement : les vaccins cellulaires, les vecteurs viraux et les formulations moléculaires (ADN, ARN, peptides/protéines). Chacune présente des spécificités en termes de faisabilité, d'immunogénicité et de personnalisation. Les principales plates-formes vaccinales actuellement explorées en oncologie sont représentées dans la *figure 5*.

Vaccins cellulaires

- **À base de cellules tumorales**

Les vaccins dérivés de cellules tumorales entières irradiées ont été parmi les premières formulations évaluées. L'approche GVAX, développée au début des années 1990 [66], repose sur l'ingénierie de cellules tumorales pour exprimer le *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), cytokine favorisant le recrutement, la maturation et la survie des CD, et facilitant ainsi la présentation croisée des antigènes tumoraux. Cette stratégie permet d'exposer le système immunitaire à un répertoire antigénique tumoral complet, sans nécessiter l'identification préalable des cibles. L'irradiation préalable des cellules inhibe leur prolifération tout en renforçant leur immunogénicité [67].

Des formulations autologues ou allogéniques ont été testées dans plusieurs indications (prostate, mélanome, pancréas, poumon), avec des résultats prometteurs en modèles précliniques [66]. Toutefois, les essais cliniques ont montré une efficacité limitée [68-71]. Deux essais de phase III (VITAL-1 et VITAL-2), évaluant un GVAX autologue dans le

Copyright © 2026 JLE. Téléchargé par MME BERENGERE BRUN le 28/05/2026.

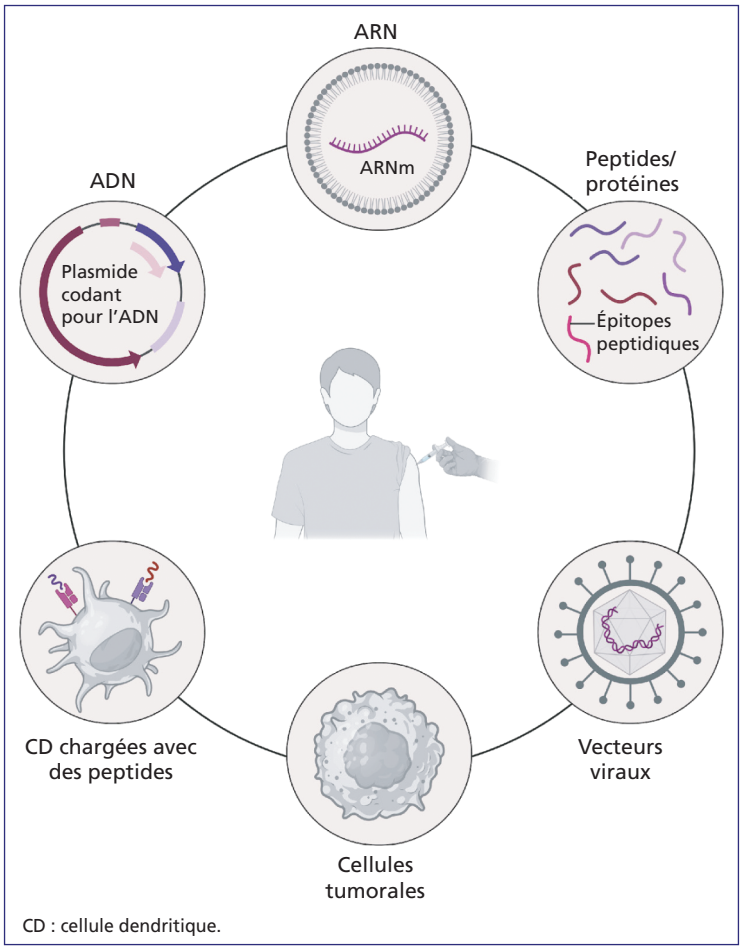


Figure 5. Principales formulations des vaccins thérapeutiques anticancéreux. Schéma illustrant les différentes plateformes vaccinales explorées en oncologie : vaccins à ARNm, vaccins à ADN, peptides ou protéines recombinantes, vecteurs viraux, cellules dendritiques chargées en peptides, ainsi que vaccins à base de cellules tumorales. Ces approches visent à présenter efficacement les antigènes tumoraux au système immunitaire afin d'induire une réponse T spécifique.

Figure 5. Main formulations of therapeutic cancer vaccines. *Diagram illustrating the various vaccine platforms explored in oncology: mRNA vaccines, DNA vaccines, peptides or recombinant peptides or proteins, viral vectors, peptide-loaded dendritic cells, as well as vaccines based on tumour cells. These approaches aim to effectively introduce tumour antigens into the immune system in order to induce a specific T response.*

cancer de la prostate, ont été interrompus en 2008 en raison d'une absence de bénéfice clinique ou d'une surmortalité dans le bras vaccinal [72].

- **À base de cellules dendritiques**

Les vaccins à CD visent à contourner les dysfonctions des CD endogènes en administrant directement des CD matures, *ex vivo*, chargées en antigènes tumoraux. La méthode standard repose sur l'isolement de monocytes autologues (souvent *via* leucaphérèse), leur différenciation en *monocyte-derived dendritic cells* (moDC) en présence de GM-CSF, puis leur chargement antigénique (lysats, transfection, peptides), maturation, expansion, et administration par voie sous-cutanée ou intradermique [67].

Malgré une efficacité théorique élevée, les réponses cliniques sont restées modestes, avec des taux de réponse inférieurs à 15 % [73]. La majorité des essais de phase III ont échoué à démontrer un bénéfice significatif, à l'exception du sipuleucel-T, ciblant l'antigène prostatique PAP, approuvé dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration [8]. Toutefois, la complexité de sa production et son coût élevé ont limité sa diffusion au profit de traitements plus accessibles. Le sipuleucel-T demeure cependant une preuve de concept du potentiel de cette approche, qui continue de faire l'objet d'optimisations et de développements cliniques [46].

Vaccins moléculaires

Selon le dogme central de la biologie moléculaire, l'ADN est transcrit en ARN puis traduit en protéines [74]. Les vaccins moléculaires exploitent ces différentes étapes : en administrant directement des peptides antigéniques, en délivrant un ADN codant l'antigène, ou *via* un ARNm permettant sa traduction.

Copyright © 2026 JLE. Téléchargé par MME BERENGERE BRUN le 28/05/2026.

● Vaccins à bases de peptides

Les vaccins peptidiques, parmi les plus anciennement explorés en oncologie, reposent sur l'administration de fragments peptidiques imitant des antigènes tumoraux [67]. Historiquement basée sur des peptides courts (8-10 aminoacides) ciblant les LT CD8$^+$ (LTC), leur efficacité clinique a été limitée par l'absence de présentation antigénique optimale. Ces peptides se lient directement aux molécules de CMH-I exprimées par la plupart des cellules nucléées, sans nécessiter d'internalisation par les CPA. Toutefois, l'absence de costimulation délivrée par ces cellules non professionnelles favorise l'induction de tolérance et la génération de LTC dysfonctionnels [75-77].

En réponse à ces limites, l'utilisation de peptides synthétiques longs (PLS, 15-31 aminoacides) et de protéines recombinantes est désormais privilégiée. Ces antigènes nécessitent une internalisation par les CPA, notamment les CD, suivie d'un apprêtement *via* la voie endosomale. Cette présentation indirecte permet l'activation simultanée des LT CD4$^+$ effecteurs (Th) *via* le CMH-II, et des LTC *via* la présentation croisée sur le CMH-I. Ce double amorçage favorise une réponse cytotoxique plus robuste, soutenue par les fonctions auxiliaires des Th [78-80]. Par ailleurs, la présentation croisée des PLS/protéines, plus prolongée que celle des peptides courts, s'étend sur plusieurs jours grâce à l'existence de compartiments de stockage intracytoplasmiques dans les CD, prolongeant la disponibilité des complexes pCMH-I [77, 81].

Les vaccins peptidiques présentent des avantages logistiques majeurs : simplicité de conception, coût réduit, stabilité et facilité d'administration (voie sous-cutanée ou intradermique) [67]. Ils sont majoritairement utilisés dans les essais cliniques actuels. Néanmoins, leur faible immunogénicité impose l'ajout d'adjuvants, tels que le Montanide ISA-51, le poly-ICLC ou les oligonucléotides CpG (cytosine-phospho-guanine) [79, 80]. Le GM-CSF est parfois utilisé pour améliorer le recrutement des CD au site vaccinal. Malgré ces optimisations, les résultats cliniques restent modestes, les essais des années 1990-2000 ayant principalement évalué leur tolérance et leur immunogénicité dans des contextes cliniques avancés.

● Vaccins à base d'ADN

Les vaccins à ADN reposent sur l'administration de plasmides codant des antigènes tumoraux, permettant leur expression endogène par les cellules hôtes [67]. Cette stratégie permet une présentation antigénique à la fois directe (par les cellules transfectées) et indirecte (*via* transfert croisé aux CPA). Bien que globalement peu immunogènes, ces vaccins possèdent une activité adjuvante intrinsèque liée à la présence de motifs CpG non méthylés, reconnus par le TLR9, appartenant à la famille des PRR et spécialisé dans la détection de l'ADN riche en CpG, exprimé notamment par les CPA [82].

L'efficacité des vaccins à ADN dépend fortement de l'efficacité de la transfection nucléaire. Leur faible pénétration cellulaire, liée à leur taille et leur charge négative, a longtemps limité leur développement. L'électroporation, en induisant une perméabilisation transitoire de la membrane cellulaire, améliore de 10 à 1 000 fois l'efficacité de transfection et l'expression antigénique [83], ravivant l'intérêt pour cette plate-forme [82].

Sur le plan technologique, les vaccins à ADN offrent plusieurs avantages : facilité de production en grande quantité, coût réduit, absence de risque infectieux ou de réversion virale, et grande stabilité à température ambiante. Ils sont administrés par voie intramusculaire ou intradermique, et leur flexibilité antigénique permet d'envisager leur application contre une large gamme de tumeurs. Toutefois, malgré leur potentiel, les résultats cliniques restent limités à ce jour, en grande partie en raison de leur faible immunogénicité *in vivo*, nécessitant des améliorations technologiques continues.

● Vaccins à base d'ARNm

Les vaccins à ARNm consistent en l'administration d'un ARNm codant un antigène tumoral, qui est traduit *in situ* par les CPA. L'ARNm présente une immunogénicité intrinsèque liée à son interaction avec les TLR7 et TLR8, deux PRR de l'immunité innée spécialisés dans la détection de l'ARN simple brin, ce qui contribue à son activité adjuvante naturelle [84].

L'un des principaux défis des vaccins à ARNm réside dans leur instabilité : rapidement dégradés par les ribonucléases et incapables de traverser spontanément les membranes cellulaires, ils nécessitent des systèmes d'administration spécialisés. Les formulations lipidiques constituent la stratégie la plus utilisée : ces capsules protègent l'ARNm de la dégradation enzymatique et favorisent sa libération intracellulaire après endocytose [85]. Parmi elles, les lipoplex (LPX), basés sur des lipides cationiques permanents, ont été parmi les premières solutions explorées, mais leur toxicité a freiné leur développement [86]. BioNTech a néanmoins optimisé leur charge, aboutissant au vaccin BNT111, évalué dans le mélanome lors de l'essai Lipo-MERIT [87]. Les nanoparticules lipidiques (NPL) représentent aujourd'hui l'approche de référence. Conçues avec des lipides ionisables capables de modifier leur charge selon le pH, elles limitent la toxicité systémique et améliorent le relargage cytosolique [74, 85]. Développées à grande échelle durant la pandémie de Covid-19, elles constituent la base des vaccins Comirnaty™ (BNT162b2) et SpikeVax™ (mRNA-1273) [8, 9], et sont désormais évaluées en oncologie, notamment avec le candidat mRNA-4157 de Moderna, actuellement en phase III [88].

La séquence de l'ARNm elle-même peut être optimisée. L'introduction de nucléosides modifiés, comme la pseudouridine, permet d'atténuer la détection excessive de l'ARNm par les PRR, ce qui réduit l'inflammation et améliore la stabilité et la traduction de l'ARN, une stratégie adoptée par Moderna [88, 89]. Toutefois, cette diminution de la stimulation innée peut également réduire l'immunogénicité globale du vaccin, qui repose en partie sur cette activation [90]. À l'inverse, BioNTech a choisi d'utiliser un ARNm non modifié dans ses vaccins thérapeutiques [91], misant sur une activation innée plus forte pour renforcer la RIA.

Copyright © 2026 JLE. Téléchargé par MME BERENGERE BRUN le 28/05/2026.

Les ARNm autoréplicatifs représentent une autre stratégie : en intégrant des séquences virales permettant une auto-amplification, ils augmentent la production antigénique tout en réduisant les doses nécessaires, comme le candidat GRT-C901/GRT-R902 de Gritstone Bio [92].

Vaccins viraux et hétérologues

Les vaccins viraux s'appuient sur des vecteurs atténués ou rendus non réplicatifs, tels que les poxvirus, adénovirus ou alphavirus, pour délivrer un gène codant un antigène tumoral. Celui-ci est transcrit en ARNm puis traduit en protéine par les cellules infectées, principalement les CPA, déclenchant une RIA. Ces vecteurs tirent parti de l'immunogénicité naturelle des virus : la reconnaissance des PAMP viraux active fortement l'immunité innée et favorise l'activation des LT $CD4^+$ et $CD8^+$ spécifiques, sans nécessiter d'adjuvant [46, 67].

Parmi eux, le *Modified Vaccinia Ankara* (MVA) est un poxvirus atténué, incapable de se répliquer dans les cellules humaines mais conservant une excellente capacité de transduction. Développé initialement comme vaccin antivariolique, il a montré un bon profil de tolérance et d'immunogénicité, et est utilisé dans plusieurs vaccins thérapeutiques expérimentaux, notamment ceux de la société Transgene (TG4001, TG4050) [93].

Une limitation de ces vecteurs peut être la réponse humorale dirigée contre le virus lui-même, réduisant l'efficacité des injections répétées [67]. Pour contourner cet obstacle, des approches hétérologues ont été développées : elles consistent à combiner différentes plates-formes vaccinales, par exemple un vecteur viral pour la primovaccination suivi d'un rappel par un ARNm, ou différents vecteurs. Cette stratégie vise à renforcer la réponse immunitaire tout en évitant la neutralisation du vecteur initial. Plusieurs vaccins néoantigéniques personnalisés adoptent cette approche, comme le candidat de Gritstone Bio (GRT-C901/GRT-R902), combinant un adénovirus de chimpanzé et un ARNm autoréplicatif encapsulé dans des NPL, actuellement évalué dans des essais cliniques en oncologie [92].

Avancées cliniques dans le développement des vaccins thérapeutiques

Le développement des vaccins thérapeutiques anticancéreux a récemment connu un essor important, grâce à une meilleure compréhension des mécanismes immunologiques impliqués, et à l'émergence de technologies vaccinales innovantes. Dans cette section, nous passerons en revue les principales avancées cliniques, en distinguant les vaccins « prêts à l'emploi », ciblant les antigènes tumoraux partagés, exprimés par un large spectre de tumeurs, des vaccins personnalisés, dirigés contre les antigènes tumoraux individuels propres à chaque patient. Cette distinction permettra de mettre en lumière les stratégies vaccinales actuellement explorées en clinique, ainsi que leurs bénéfices et limites dans la stimulation d'une réponse immunitaire antitumorale efficace.

Les vaccins « prêts à l'emploi »

- **Ciblage des antigènes associés aux tumeurs**

Les AAT, comprenant les CTA, les AD et les antigènes surexprimés, ont constitué les premières cibles vaccinales testées en clinique. Les AD et antigènes surexprimés se distinguent par une expression accrue dans les cellules tumorales par rapport aux tissus normaux, ce qui en fait des cibles potentielles. Cependant, leur présence dans certains tissus sains expose à un risque de toxicité. À ce titre, le vaccin sipuleucel-T, ciblant l'antigène prostatique PAP, est le premier et seul vaccin autorisé dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration [8]. Malgré son autorisation, son usage clinique a été supplanté par des traitements hormonaux plus efficaces, comme l'abiratérone, améliorant la survie globale [94]. Un autre exemple d'antigène surexprimé ciblé est HER2 dans les cancers du sein $HER2^+$, pour lequel le vaccin viral VRP-HER2 (AVX-901) a montré un bénéfice clinique en phase I en monothérapie chez des patientes atteintes de cancer du sein avancé [40]. Ce vaccin est actuellement évalué en phase II en association avec l'anti-PD-1 pembrolizumab afin d'améliorer le bénéfice thérapeutique.

Parmi les AAT, les CTA représentent des cibles particulièrement intéressantes du fait de leur expression restreinte aux cellules germinales normales et leur présence étendue dans différents types tumoraux. Plusieurs familles de CTA existent, mais toutes ne se prêtent pas à la conception vaccinale, notamment en raison de leur immunogénicité variable et de l'hétérogénéité de la fréquence de leur expression. Les plus étudiés en essais cliniques sont NY-ESO-1 et les antigènes de la famille MAGE, qui présentent une forte immunogénicité et un profil de sécurité satisfaisant [95]. L'expression des CTA varie selon les cancers, avec une expression élevée dans le mélanome, les cancers du poumon et de l'ovaire, une expression modérée dans les cancers du sein et de la prostate, et une expression faible dans les cancers colorectaux, rénaux et pancréatiques. De façon cohérente, la majorité des essais cliniques ciblant les CTA ont été conduits chez des patients atteints de mélanome ou de cancer du poumon, avec des vaccins ciblant NY-ESO-1 et MAGE [96].

La plupart des études cliniques associent plusieurs AAT dans leurs formulations vaccinales. Par exemple, un vaccin à ARNm codant six AAT fréquemment exprimés dans le cancer du poumon (NY-ESO-1, MAGE-C1, MAGE-C2, 5T4, survivine, MUC-1), administré en phase Ib en combinaison avec une radiothérapie locale, a induit une augmentation notable des réponses immunitaires humorales (80 %) et cellulaires (40 %), associée à une amélioration significative de la survie sans progression (2,87 mois) et de la survie globale (13,95 mois) [97]. Plus récemment, le vaccin BNT111 de BioNTech, codant pour quatre AAT (NY-ESO-1, MAGE-A3, tyrosinase et TPT1), a démontré une induction robuste de LTC spécifiques et une régression tumorale chez des patients atteints de mélanome réfractaire, en association avec le cémiplimab [87]. Ce vaccin est actuellement en phase II d'évaluation. BioNTech développe également le BNT116,

un vaccin ARNm-LPX ciblant six AAT souvent surexprimés dans le cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC), qui a montré une bonne tolérance en phase I, seul ou en combinaison avec le cémiplimab (LuCa-MERIT-1) [98].

• Ciblage des antigènes viraux

Le HPV est le virus oncogénique le plus fréquemment associé aux cancers dans le monde, ce qui explique l'importance accordée à ce virus dans le développement des vaccins thérapeutiques. Les protéines oncogéniques E6 et E7, exprimées de manière constitutive dans les cellules tumorales HPV$^+$, constituent les principales cibles vaccinales. Plusieurs vaccins thérapeutiques ont montré des résultats prometteurs, notamment le vaccin à peptides longs ISA101, qui a induit des réponses immunitaires robustes et une régression significative des lésions précancéreuses HPV16$^+$ dans des études de phase I [99]. Cependant, son efficacité en monothérapie dans les cancers avancés reste limitée, probablement en raison de l'immunosuppression locale [100]. En combinaison avec la chimiothérapie ou les IPCI, l'ISA101 a montré des signes d'amélioration de la survie, avec des résultats supérieurs à ceux des IPCI seuls dans certains essais [101-103]. Des versions optimisées comme l'ISA101b et d'autres candidats vaccinaux, notamment GX-188E (ADN) et BNT113 (ARNm-LPX), sont actuellement en cours d'évaluation clinique, souvent en association avec des IPCI, renforçant l'espoir d'une meilleure efficacité clinique [104]. Par ailleurs, le vaccin viral TG4001 a également montré une activité antitumorale notable chez des patients atteints de cancers HPV$^+$ avancés, en particulier lorsqu'il est associé à l'avélumab [93, 105].

En revanche, le développement de vaccins thérapeutiques ciblant l'EBV, virus oncogénique impliqué dans plusieurs cancers, progresse plus lentement. La complexité de la réponse immunitaire à l'EBV, liée à ses phases lytique et latente et à la difficulté de modélisation préclinique, ainsi que l'absence de biomarqueurs fiables, freinent leur développement [106]. Les stratégies vaccinales ont principalement ciblé les protéines de latence LMP1, LMP2 et EBNA1, avec des essais cliniques limités montrant une efficacité modérée [107, 108]. Néanmoins, un vaccin à ARNm-NPL ciblant ces antigènes est actuellement en phase I, offrant un nouvel espoir pour cette cible virale (NCT05714748).

Les vaccins personnalisés

Les progrès du NGS et des outils bio-informatiques ont permis le développement de vaccins thérapeutiques individualisés ciblant les néoAg tumoraux. Après des essais de faisabilité prometteurs, les premières données cliniques ont confirmé la capacité de ces vaccins à induire des réponses immunitaires spécifiques et durables, notamment dans le mélanome. L'administration d'un vaccin à ARNm codant pour des néoAg a, par exemple, été associée à une prolongation de la survie sans progression chez des patients atteints de mélanome, tandis qu'un vaccin peptidique multi-néoantigénique a permis d'induire des réponses T CD4$^+$ et CD8$^+$ polyfonctionnelles dans des contextes similaires [55, 56].

L'intégration croissante des IPCI dans les protocoles d'immunothérapie a favorisé leur combinaison avec les vaccins personnalisés dans l'objectif de renforcer l'activation des LTC. Le vaccin NEO-PV-01, formulé à partir de peptides néoantigéniques personnalisés et administré avec le nivolumab, a ainsi induit des réponses T robustes et persistantes chez des patients atteints de mélanome, de cancer urothélial et de CPNPC [109].

Parmi les candidats les plus avancés, le vaccin mRNA-4157 (Moderna), formulé avec de l'ARNm modifié codant jusqu'à 34 néoAg et encapsulé dans des NPL, a montré dans un essai de phase II une amélioration significative de la survie sans récidive en association avec le pembrolizumab, chez des patients atteints de mélanome réséqué à haut risque [88]. Un essai de phase III est actuellement en cours. En parallèle, BioNTech et Genentech développent l'autogène cévuméran, un vaccin à base d'ARN non modifié codant jusqu'à 20 néoAg, formulé avec des LPX et administré par voie intraveineuse. Contrairement à Moderna, qui a ciblé une situation adjuvante, BioNTech évalue son vaccin dans le mélanome métastatique, en combinaison avec le pembrolizumab [90]. Ces différences d'approche rendent difficile toute comparaison directe entre plates-formes vaccinales.

La question du stade tumoral optimal pour l'administration vaccinale a récemment émergé comme un enjeu central. Alors que les essais de phases précoces ont majoritairement ciblé des patients en impasse thérapeutique, l'intérêt croissant pour l'administration en situation adjuvante se justifie par une immunosuppression tumorale moindre et une fenêtre temporelle plus favorable à la fabrication des vaccins personnalisés (2 à 3 mois) [110]. L'approche adjuvante semble également mieux adaptée à l'induction d'une immunité mémoire efficace, en l'absence de charge tumorale significative.

Dans cette perspective, BioNTech a présenté des résultats encourageants chez des patients atteints de cancer du pancréas opéré. Dans un essai de phase I, l'administration d'autogène cévuméran a induit des réponses T spécifiques des néoAg chez la moitié des patients, sans récidive observée dans ce groupe après un suivi médian de 18 mois [91]. D'autres candidats vaccins évalués en adjuvant ont montré des résultats prometteurs. C'est le cas du vaccin TG4050 (Transgene), actuellement évalué en phase II, basé sur un vecteur MVA codant jusqu'à 30 néoAg. Chez des patients atteints de cancers des voies aérodigestives supérieures HPV-négatifs, l'administration post-chirurgicale de ce vaccin a induit des réponses T CD8$^+$ persistantes au-delà de un an après la fin du traitement, avec une absence de récidive dans le bras vacciné.

Parallèlement, certaines équipes poursuivent le développement de vaccins personnalisés dans des maladies avancées. Le candidat de Gritstone Bio, combinant un vecteur adénoviral pour la primo-vaccination et un rappel à ARNm, est évalué chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique sans instabilité des microsatellites. Les résultats intermédiaires de phase I ont suggéré une activité antitumorale, et des essais de phase II/III sont en cours [92].

Copyright © 2026 JLE. Téléchargé par MME BERENGERE BRUN le 28/05/2026.

Copyright © 2026 JLE. Téléchargé par MME BERENGERE BRUN le 28/05/2026.

Ces données renforcent l'intérêt des vaccins néoantigéniques comme stratégie personnalisée de prévention des rechutes ou d'amplification des réponses immunitaires en association avec d'autres immunothérapies. Si leur efficacité dans des stades avancés reste à confirmer, leur potentiel en situation adjuvante, couplé à l'évolution rapide des plates-formes technologiques, pourrait constituer un tournant majeur pour la vaccination thérapeutique anticancéreuse.

Conclusion et discussion

Le développement des vaccins thérapeutiques anticancéreux a longtemps été marqué par des résultats limités, avec pour seule autorisation clinique le sipuleucel-T, dont l'impact est resté modeste. L'essor des plates-formes à ARNm et à vecteurs viraux, accéléré par la pandémie de Covid-19, a relancé ce domaine, comme en témoigne le nombre croissant d'essais cliniques. Ces vaccins ont pour objectif de générer des réponses T spécifiques contre les cellules tumorales, dont l'efficacité peut être limitée par l'épuisement lymphocytaire et l'immunosuppression du MET. Leur conception reste complexe, reposant sur le choix des cibles, des formulations et du contexte clinique d'administration.

Le choix des cibles, correspondant aux différentes catégories d'antigènes tumoraux, conditionne directement le type de vaccin que l'on peut développer. Les antigènes partagés permettent la production de vaccins « prêts à l'emploi », standardisés et rapidement disponibles, tandis que les antigènes privés ouvrent la voie à des stratégies personnalisées, guidées par le séquençage génétique et les outils bio-informatiques. Malgré leur potentiel, ces approches restent à ce jour limitées par les délais de fabrication ainsi que par la prédiction et la validation des néoAg. Les progrès attendus dans l'apprentissage profond et l'intégration de données cliniques devraient améliorer la sélection des antigènes et renforcer leur pertinence.

Sur le plan immunologique, les formulations modernes, comme l'encapsulation des ARNm dans des NPL, développée et optimisée pendant la pandémie de Covid-19, ont permis d'améliorer significativement l'immunogénicité. Ce progrès s'accompagne d'une évolution stratégique : les vaccins sont désormais évalués en situation adjuvante, après résection chirurgicale, où l'immunosuppression est moindre. Des résultats encourageants ont été obtenus, notamment avec l'autogène cévuméran dans le cancer du pancréas [91] et le mRNA-4157 dans le mélanome [87]. Il s'agit du premier vaccin à avoir montré une efficacité clinique significative en phase IIb, en association avec le pembrolizumab, réduisant le risque de récidive et de décès par rapport à la monothérapie.

La combinaison avec les IPCI est désormais une approche de référence. Elle repose sur une complémentarité claire : les vaccins induisent des réponses spécifiques dirigées contre les cellules tumorales, tandis que les IPCI lèvent les freins inhibiteurs qui limitent l'activité des LT. Plusieurs essais confirment l'induction de réponses T, et des études de phase avancée évaluent cette stratégie, notamment avec l'ISA101b et le BNT113 dans les cancers ORL HPV16+ (NCT03669718, NCT04534205), ou encore l'autogène cévuméran dans le mélanome (NCT03815058). L'association avec la chimiothérapie reste plus nuancée ; si celle-ci exerce un effet immunosuppresseur transitoire, son intégration adaptée dans le calendrier thérapeutique peut au contraire renforcer la réponse vaccinale, comme l'ont suggéré l'essai évaluant l'ISA101 dans le cancer du col (NCT02128126) [101] ou l'étude de l'autogène cévuméran en association au protocole mFOLFIRINOX dans le cancer du pancréas [91].

En conclusion, les vaccins thérapeutiques anticancéreux constituent une approche prometteuse pour renforcer l'immunité antitumorale, mais leur efficacité se heurte encore aux mécanismes d'immunosuppression et à l'épuisement lymphocytaire. Les choix concernant les cibles, les formulations et l'intégration dans les schémas thérapeutiques sont aujourd'hui très nombreux et font l'objet d'explorations multiples. Il n'existe pas de « bonne » solution unique ; plusieurs stratégies peuvent se révéler efficaces, comme le montrent les essais cliniques actuels. L'optimisation des formulations et l'adjonction systématique aux IPCI apparaissent comme des leviers majeurs pour accroître l'efficacité des vaccins. Enfin, l'adaptation des stratégies selon le stade tumoral, en particulier l'utilisation adjuvante pour prévenir les récidives, illustre un progrès majeur. Les défis actuels devront être surmontés pour convertir ces avancées en succès cliniques durables et ouvrir un nouveau chapitre dans la prise en charge des cancers.

RÉFÉRENCES

1. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 2012 ; 12 : 298-306.
2. Mellman I, Chen DS, Powles T, Turley SJ. The cancer-immunity cycle: indication, genotype, and immunotype. *Immunity* 2023 ; 56 : 2188-205.
3. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013 ; 39 : 1-10.
4. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015 ; 27 : 450-61.
5. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol* 2015 ; 15 : 486-99.
6. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018 ; 359 : 1350-5.
7. Saxena M, Van der Burg SH, Melief CJM, Bhardwaj N. Therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Cancer* 2021 ; 21 : 360-78.
8. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, *et al.* Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 411-22.
9. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, *et al.* Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 2603-15.
10. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, *et al.* Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 403-16.
11. Rock KL, Reits E, Neefjes J. Present yourself! By MHC class I and MHC class II molecules. *Trends Immunol* 2016 ; 37 : 724-37.
12. Ashby KM, Hogquist KA. A guide to thymic selection of T cells. *Nat Rev Immunol* 2024 ; 24 : 103-17.
13. Meng X, Layhadi JA, Keane ST, Cartwright NJK, Durham SR, Shamji MH. Immunological mechanisms of tolerance: central, peripheral and the role of T and B cells. *Asia Pac Allergy* 2023 ; 13 : 175-86.
14. Kroemer G, Galassi C, Zitvogel L, Galluzzi L. Immunogenic cell stress and death. *Nat Immunol* 2022 ; 23 : 487-500.
15. Hafner AM, Corthésy B, Merkle HP. Particulate formulations for the delivery of poly(I:C) as vaccine adjuvant. *Adv Drug Deliv Rev* 2013 ; 65 : 1386-99.

Copyright © 2026 JLE. Téléchargé par MME BERENGERE BRUN le 28/05/2026.

16. Zhao T, Cai Y, Jiang Y, *et al.* Vaccine adjuvants: mechanisms and platforms. *Signal Transduct Target Ther* 2023 ; 8 : 283.

17. Ahmed A, Tait SWG. Targeting immunogenic cell death in cancer. *Mol Oncol* 2020 ; 14 : 2994-3006.

18. Lang F, Schrörs B, Löwer M, Türeci Ö, Sahin U. Identification of neoantigens for individualized therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Drug Discov* 2022 ; 21 : 261-82.

19. Sallusto F, Geginat J, Lanzavecchia A. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annu Rev Immunol* 2004 ; 22 : 745-63.

20. Wculek SK, Cueto FJ, Mujal AM, Melero I, Krummel MF, Sancho D. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2020 ; 20 : 7-24.

21. Borst J, Ahrends T, Bąbała N, Melief CJM, Kastenmüller W. CD4+ T cell help in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2018 ; 18 : 635-47.

22. Speiser DE, Chijioke O, Schaeuble K, Münz C. CD4+ T cells in cancer. *Nat Cancer* 2023 ; 4 : 317-29.

23. Agarwal P, Raghavan A, Nandiwada SL, *et al.* Gene regulation and chromatin remodeling by IL-12 and type I IFN in programming for CD8 T cell effector function and memory. *J Immunol* 2009 ; 183 : 1695-704.

24. Janssen EM, Lemmens EE, Wolfe T, Christen U, Von Herrath MG, Schoenberger SP. CD4+ T cells are required for secondary expansion and memory in CD8+ T lymphocytes. *Nature* 2003 ; 421 : 852-6.

25. Yang K, Halima A, Chan TA. Antigen presentation in cancer: mechanisms and clinical implications for immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2023 ; 20 : 604-23.

26. Farhood B, Najafi M, Mortezaee K. CD8+ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: a review. *J Cell Physiol* 2019 ; 234 : 8509-21.

27. Poncette L, Bluhm J, Blankenstein T. The role of CD4 T cells in rejection of solid tumors. *Curr Opin Immunol* 2022 ; 74 : 18-24.

28. Axelrod ML, Cook RS, Johnson DB, Balko JM. Biological consequences of MHC-II expression by tumor cells in cancer. *Clin Cancer Res* 2019 ; 25 : 2392-402.

29. Alspach E, Lussier DM, Miceli AP, *et al.* MHC-II neoantigens shape tumour immunity and response to immunotherapy. *Nature* 2019 ; 574 : 696-701.

30. Balança CC, Salvioni A, Scarlata CM, *et al.* PD-1 blockade restores helper activity of tumor-infiltrating, exhausted PD-1hiCD39+ CD4 T cells. *JCI Insight* 2021 ; 6 : e142513.

31. Coulie PG, Van den Eynde BJ, van der Bruggen P, Boon T. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2014 ; 14 : 135-46.

32. Fiszer D, Kurpisz M. Major histocompatibility complex expression on human male germ cells: a review. *Am J Reprod Immunol* 1998 ; 40 : 172-6.

33. Van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, *et al.* A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 1991 ; 254 : 1643-7.

34. Chen YT, Scanlan MJ, Sahin U, *et al.* A testicular antigen aberrantly expressed in human cancers detected by autologous antibody screening. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997 ; 94 : 1914-8.

35. Gibbs ZA, Whitehurst AW. Emerging contributions of cancer/testis antigens to neoplastic behaviors. *Trends Cancer* 2018 ; 4 : 701-12.

36. Almeida LG, Sakabe NJ, de Oliveira AR, *et al.* CTdatabase: a knowledge-base of high-throughput and curated data on cancer-testis antigens. *Nucleic Acids Res* 2009 ; 37 : D816-9.

37. Bakker AB, Schreurs MW, de Boer AJ, *et al.* Melanocyte lineage-specific antigen gp100 is recognized by melanoma-derived tumor-infiltrating lymphocytes. *J Exp Med* 1994 ; 179 : 1005-9.

38. Brichard V, Van Pel A, Wölfel T, *et al.* The tyrosinase gene codes for an antigen recognized by autologous cytolytic T lymphocytes on HLA-A2 melanomas. *J Exp Med* 1993 ; 178 : 489-95.

39. Coulie PG, Brichard V, Van Pel A, *et al.* A new gene coding for a differentiation antigen recognized by autologous cytolytic T lymphocytes on HLA-A2 melanomas. *J Exp Med* 1994 ; 180 : 35-42.

40. Crosby EJ, Gwin W, Blackwell K, *et al.* Vaccine-induced memory CD8+ T cells provide clinical benefit in HER2-expressing breast cancer: a mouse to human translational study. *Clin Cancer Res* 2019 ; 25 : 2725-36.

41. Galati L, Chiantore MV, Marinaro M, Di Bonito P. Human oncogenic viruses: characteristics and prevention strategies—lessons learned from human papillomaviruses. *Viruses* 2024 ; 16 : 416.

42. Mo Y, Ma J, Zhang H, *et al.* Prophylactic and therapeutic HPV vaccines: current scenario and perspectives. *Front Cell Infect Microbiol* 2022 ; 12 : 909223.

43. Bhatt KH, Neller MA, Srihari S, *et al.* Profiling HPV-16-specific T cell responses reveals broad antigen reactivities in oropharyngeal cancer patients. *J Exp Med* 2020 ; 217 : e20200389.

44. Eberhardt CS, Kissick HT, Patel MR, *et al.* Functional HPV-specific PD-1+ stem-like CD8 T cells in head and neck cancer. *Nature* 2021 ; 597 : 279-84.

45. Soo Hoo WI, Higa K, McCormick AA. Vaccination against Epstein-Barr latent membrane protein 1 protects against an Epstein-Barr virus-associated B cell model of lymphoma. *Biology (Basel)* 2023 ; 12 : 983.

46. Hollingsworth RE, Jansen K. Turning the corner on therapeutic cancer vaccines. *NPJ Vaccines* 2019 ; 4 : 7.

47. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, *et al.* Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013 ; 500 : 415-21.

48. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, *et al.* Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 2017 ; 9 : 34.

49. Smith CC, Selitsky SR, Chai S, Armistead PM, Vincent BG, Serody JS. Alternative tumour-specific antigens. *Nat Rev Cancer* 2019 ; 19 : 465-78.

50. Turajlic S, Litchfield K, Xu H, *et al.* Insertion-and-deletion-derived tumour-specific neoantigens and the immunogenic phenotype: a pan-cancer analysis. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 : 1009-21.

51. Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Canaani E. Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukaemia. *Nature* 1985 ; 315 : 550-4.

52. Gao Q, Liang WW, Foltz SM, *et al.* Driver fusions and their implications in the development and treatment of human cancers. *Cell Rep* 2018 ; 23 : 227-38.e3.

53. Schumacher TN, Scheper W, Kvistborg P. Cancer neoantigens. *Annu Rev Immunol* 2019 ; 37 : 173-200.

54. Capietto AH, Jhunjhunwala S, Delamarre L. Characterizing neoantigens for personalized cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2017 ; 46 : 58-65.

55. Ott PA, Hu Z, Keskin DB, *et al.* An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature* 2017 ; 547 : 217-21.

56. Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, *et al.* Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature* 2017 ; 547 : 222-6.

57. Fan T, Zhang M, Yang J, Zhu Z, Cao W, Dong C. Therapeutic cancer vaccines: advancements, challenges and prospects. *Signal Transduct Target Ther* 2023 ; 8 : 450.

58. Calis JJA, Reinink P, Keller C, Kloetzel PM, Keşmir C. Role of peptide processing predictions in T cell epitope identification: contribution of different prediction programs. *Immunogenetics* 2015 ; 67 : 85-93.

59. Lam T, Mamitsuka H, Ren E, Tong J. TAP Hunter: a SVM-based system for predicting TAP ligands using local description of amino acid sequence. *Immunome Res* 2010 ; 6 (Suppl 1) : S6.

60. Jurtz V, Paul S, Andreatta M, Marcatili P, Peters B, Nielsen M. NetMHCpan-4.0: improved peptide-MHC class I interaction predictions integrating eluted ligand and peptide binding affinity data. *J Immunol* 2017 ; 199 : 3360-8.

61. O'Donnell TJ, Rubinsteyn A, Bonsack M, Riemer AB, Laserson U, Hammerbacher J. MHCflurry: open-source class I MHC binding affinity prediction. *Cell Syst* 2018 ; 7 : 129-32.e4.

62. Rasmussen M, Harndahl M, Stryhn A, *et al.* Uncovering the peptide-binding specificities of HLA-C: a general strategy to determine the specificity of any MHC class I molecule. *J Immunol* 2014 ; 193 : 4790-802.

63. Lythe G, Callard RE, Hoare RL, Molina-París C. How many TCR clonotypes does a body maintain? *J Theor Biol* 2016 ; 389 : 214-24.

64. Sidhom JW, Larman HB, Pardoll DM, Baras AS. DeepTCR is a deep learning framework for revealing sequence concepts within T-cell repertoires. *Nat Commun* 2021 ; 12 : 1605.

65. Trolle T, Nielsen M. NetTepi: an integrated method for the prediction of T cell epitopes. *Immunogenetics* 2014 ; 66 : 449-56.

Copyright © 2026 JLE. Téléchargé par MME BERENGERE BRUN le 28/05/2026.

66. Dranoff G, Jaffee E, Lazenby A, *et al.* Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates potent, specific, and long-lasting anti-tumor immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993 ; 90 : 3539-43.

67. Janes ME, Gottlieb AP, Park KS, Zhao Z, Mitragotri S. Cancer vaccines in the clinic. *Bioeng Transl Med* 2024 ; 9 : e10588.

68. Small EJ, Sacks N, Nemunaitis J, *et al.* Granulocyte macrophage colony-stimulating factor-secreting allogeneic cellular immunotherapy for hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 3883-91.

69. Lipson EJ, Sharfman WH, Chen S, *et al.* Safety and immunologic correlates of Melanoma GVAX, a GM-CSF-secreting allogeneic melanoma cell vaccine administered in the adjuvant setting. *J Transl Med* 2015 ; 13 : 214.

70. Laheru D, Lutz E, Burke J, *et al.* Allogeneic granulocyte macrophage colony-stimulating factor-secreting tumor immunotherapy alone or in sequence with cyclophosphamide for metastatic pancreatic cancer: a pilot study of safety, feasibility, and immune activation. *Clin Cancer Res* 2008 ; 14 : 1455-63.

71. Salgia R, Lynch T, Skarin A, *et al.* Vaccination with irradiated autologous tumor cells engineered to secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor augments antitumor immunity in some patients with metastatic non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 624-30.

72. Drake CG. Immunotherapy for prostate cancer: walk, don't run. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4035-7.

73. Guo Z, Yuan Y, Chen C, *et al.* Durable complete response to neoantigen-loaded dendritic-cell vaccine following anti-PD-1 therapy in metastatic gastric cancer. *NPJ Precis Oncol* 2022 ; 6 : 34.

74. Ramachandran S, Satapathy SR, Dutta T. Delivery strategies for mRNA vaccines. *Pharm Med* 2022 ; 36 : 11-20.

75. Dutoit V, Taub RN, Papadopoulos KP, *et al.* Multiepitope CD8(+) T cell response to a NY-ESO-1 peptide vaccine results in imprecise tumor targeting. *J Clin Invest* 2002 ; 110 : 1813-22.

76. Le Gal FA, Ayyoub M, Dutoit V, *et al.* Distinct structural TCR repertoires in naturally occurring versus vaccine-induced CD8+ T-cell responses to the tumor-specific antigen NY-ESO-1. *J Immunother* 2005 ; 28 : 252-7.

77. Bijker MS, van den Eeden SJF, Franken KL, Melief CJM, van der Burg SH, Offringa R. Superior induction of anti-tumor CTL immunity by extended peptide vaccines involves prolonged, DC-focused antigen presentation. *Eur J Immunol* 2008 ; 38 : 1033-42.

78. Chen X, Yang J, Wang L, Liu B. Personalized neoantigen vaccination with synthetic long peptides: recent advances and future perspectives. *Theranostics* 2020 ; 10 : 6011-23.

79. Valmori D, Lévy F, Godefroy E, *et al.* Epitope clustering in regions undergoing efficient proteasomal processing defines immunodominant CTL regions of a tumor antigen. *Clin Immunol* 2007 ; 122 : 163-72.

80. Sabbatini P, Tsuji T, Ferran L, *et al.* Phase I trial of overlapping long peptides from a tumor self-antigen and poly-ICLC shows rapid induction of integrated immune response in ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res* 2012 ; 18 : 6497-508.

81. Van Montfoort N, Camps MG, Khan S, *et al.* Antigen storage compartments in mature dendritic cells facilitate prolonged cytotoxic T lymphocyte cross-priming capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009 ; 106 : 6730-5.

82. Lee SH, Danishmalik SN, Sin JI. DNA vaccines, electroporation and their applications in cancer treatment. *Hum Vaccin Immunother* 2015 ; 11 : 1889-900.

83. Sardesai NY, Weiner DB. Electroporation delivery of DNA vaccines: prospects for success. *Curr Opin Immunol* 2011 ; 23 : 421-9.

84. Delneste Y, Beauvillain C, Jeannin P. Immunité naturelle: structure et fonction des Toll-like receptors. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 67-74.

85. Cao LM, Yu YF, Li ZZ, *et al.* Adjuvants for cancer mRNA vaccines in the era of nanotechnology: strategies, applications, and future directions. *J Nanobiotechnology* 2024 ; 22 : 308.

86. Meulewaeter S, Zhang Y, Wadhwa A, *et al.* Considerations on the design of lipid-based mRNA vaccines against cancer. *J Mol Biol* 2024 ; 436 : 168385.

87. Sahin U, Oehm P, Derhovanessian E, *et al.* An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. *Nature* 2020 ; 585 : 107-12.

88. Weber JS, Carlino MS, Khattak A, *et al.* Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. *Lancet* 2024 ; 403 : 632-44.

89. Alameh MG, Tombácz I, Bettini E, *et al.* Lipid nanoparticles enhance the efficacy of mRNA and protein subunit vaccines by inducing robust T follicular helper cell and humoral responses. *Immunity* 2021 ; 54 : 2877-92.e7.

90. Dolgin E. Personalized cancer vaccines pass first major clinical test. *Nat Rev Drug Discov* 2023 ; 22 : 607-9.

91. Rojas LA, Sethna Z, Soares KC, *et al.* Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature* 2023 ; 618 : 144-50.

92. Palmer CD, Rappaport AR, Davis MJ, *et al.* Individualized, heterologous chimpanzee adenovirus and self-amplifying mRNA neoantigen vaccine for advanced metastatic solid tumors: phase 1 trial interim results. *Nat Med* 2022 ; 28 : 1619-29.

93. Borcoman E, Lalanne A, Delord JP, *et al.* Phase Ib/II trial of tipapkinogene sovacivec, a therapeutic human papillomavirus16-vaccine, in combination with avelumab in patients with advanced human papillomavirus16-positive cancers. *Eur J Cancer* 2023 ; 191 : 112981.

94. Fizazi K, Tran N, Fein L, *et al.* Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 352-60.

95. Ren S, Zhang Z, Li M, *et al.* Cancer testis antigen subfamilies: attractive targets for therapeutic vaccine (review). *Int J Oncol* 2023 ; 62 : 71.

96. Gordeeva O. Cancer-testis antigens: unique cancer stem cell biomarkers and targets for cancer therapy. *Semin Cancer Biol* 2018 ; 53 : 75-89.

97. Papachristofilou A, Hipp MM, Klinkhardt U, *et al.* Phase Ib evaluation of a self-adjuvanted protamine-formulated mRNA-based active cancer immunotherapy, BI1361849 (CV9202), combined with local radiation treatment in patients with stage IV non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer* 2019 ; 7 : 38.

98. Deme D, Öven B, Göker E, *et al.* Preliminary results from LuCa-MERIT-1, a first-in-human phase I trial evaluating the fixed antigen RNA vaccine BNT116 in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer* 2023 ; 11 (Suppl 1) : A679.

99. Welters MJ, Valentijn AR, Lowik MJ, *et al.* Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1838-47.

100. Van Poelgeest MIE, Welters MJP, Vermeij R, *et al.* Vaccination against oncoproteins of HPV16 for noninvasive vulvar/vaginal lesions: lesion clearance is related to the strength of the T-cell response. *Clin Cancer Res* 2016 ; 22 : 2342-50.

101. Melief CJM, Welters MJP, Vergote I, *et al.* Strong vaccine responses during chemotherapy are associated with prolonged cancer survival. *Sci Transl Med* 2020 ; 12 : eaaz8235.

102. Sousa LGD, Rajapakshe K, Rodriguez-Canales J, *et al.* ISA101 and nivolumab for HPV-16+ cancer: updated clinical efficacy and immune correlates of response. *J Immunother Cancer* 2022 ; 10 : e004232.

103. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, *et al.* Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* 2018 ; 81 : 45-51.

104. Youn JW, Hur SY, Woo JW, *et al.* Pembrolizumab plus GX-188E therapeutic DNA vaccine in patients with HPV-16-positive or HPV-18-positive advanced cervical cancer: interim results of a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020 ; 21 : 1653-60.

105. Brun JL, Dalstein V, Leveque J, *et al.* Regression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia with TG4001 targeted immunotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; 204 : 169.e1-8.

106. Sharma S, Rouce RH. Are we there yet? The never-ending quest for an Epstein-Barr virus vaccine. *J Clin Invest* 2019 ; 129 : 1836-8.

107. Hui E, Cheung J, Zhu J, *et al.* T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition. *Science* 2017 ; 355 : 1428-33.

108. Chia WK, Wang WW, Teo M, *et al.* A phase II study evaluating the safety and efficacy of an adenovirus-ΔLMP1-LMP2-transduced dendritic cell vaccine in patients with advanced metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2012 ; 23 : 997-1005.

109. Ott PA, Hu-Lieskovan S, Chmielowski B, *et al.* A phase Ib trial of personalized neoantigen therapy plus anti-PD-1 in patients with advanced melanoma, non-small cell lung cancer, or bladder cancer. *Cell* 2020 ; 183 : 347-62.e24.

110. Grant M, Ni Lee L, Chinnakannan S, *et al.* Unlocking cancer vaccine potential: what are the key factors? *Hum Vaccin Immunother* 2024 ; 20 : 2331486.