



Un vaccin contre KRAS a déclenché une réponse des lymphocytes T chez 18 des 20 participants à haut risque — sans prouver qu’il prévient le cancer du pancréas

Un essai de phase I monocentrique a testé un vaccin peptidique ciblant six mutations de KRAS chez 20 personnes présentant un risque héréditaire ou familial de cancer du pancréas et des anomalies kystiques pancréatiques. Les événements indésirables liés au vaccin étaient de grade 1 ou 2, 18 participants ont satisfait à un critère prédéfini de réponse des lymphocytes T dans le sang, et des analyses portant sur de petits sous-groupes ont retrouvé une certaine persistance immunitaire jusqu’à deux ans. Aucun participant n’a développé de cancer du pancréas pendant un suivi médian de 16,5 mois, mais l’étude était ouverte, non randomisée, à un seul bras et non conçue pour tester la prévention. Le vaccin reste expérimental ; ces résultats justifient des essais d’efficacité plus vastes, pas l’affirmation qu’un cancer a été empêché.

Written by Laura Nesso and Vera Rubin · Cross-checked by Matteo · Edited by Michele Renda · Figures by Matteo and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *First-in-human testing of a mutant KRAS vaccine for pancreatic cancer interception in high-risk cohorts*, S. Daniel Haldar, Amanda L. Huff, Hejia Henry Wang, Zirui Zhu, Maureen Berg, Jiayun Lu, Nancy Sun, Elizabeth Abou Diwan, Hassan Sinan, Christopher J. Thoburn, Matthew Z. Guo, Takeichi Yoshida, Linda C. Chu, Anna K. Ferguson, Dimitrios N. Sidiropoulos, Luciane T. Kagohara, Won Jin Ho, Katherine M. Bever, Marina Baretti, Mark Yarchoan, Daniel A. Laheru, Julie M. Nauroth, Amy M. Thomas, Hao Wang, Nilofer S. Azad, Michael G. Goggins, Elizabeth M. Jaffee, Neeha Zaidi, Cancer Discovery (2026), online ahead of print · DOI: 10.1158/2159-8290.CD-25-2245

Le vaccin a produit une réponse immunitaire. La prévention reste une question ouverte

Un vaccin expérimental visant six formes mutantes courantes de **KRAS**, le gène altéré dans la majorité des cancers du pancréas, a déclenché une réponse mesurable des lymphocytes T chez 18 des 20 personnes présentant un risque héréditaire ou familial de la maladie. Les événements indésirables liés au vaccin rapportés dans cette étude de phase I étaient de grade 1 ou 2 sur l'échelle CTCAE du National Cancer Institute : le grade 1 désigne généralement un événement léger et le grade 2 un événement modéré ; l'échelle se poursuit avec le grade 3, sévère, le grade 4, mettant en jeu le pronostic vital, et le grade 5, décès lié à un événement indésirable. Certains clonotypes de lymphocytes T induits par le vaccin restaient détectables un ou deux ans plus tard. Un clonotype est une lignée de lymphocytes T identifiée par une même séquence de récepteur T ; suivre ces clonotypes permet donc de demander si les mêmes lignées réactives au vaccin persistent dans le temps.

Ce sont des résultats précoces significatifs. Ils sont aussi beaucoup plus étroits que l'affirmation selon laquelle « un vaccin a prévenu le cancer du pancréas ». L'essai était petit, à un seul bras, ouvert, et conçu autour de la **sécurité et de l'immunogénicité**, pas de l'incidence du cancer. Aucun participant n'a développé d'adénocarcinome canalaire du pancréas — PDAC — pendant un suivi médian de 16,5 mois, mais avec 20 participants sélectionnés, aucun groupe témoin randomisé et un suivi limité, cette observation ne peut établir une prévention.

La bonne lecture comporte donc deux volets : le vaccin semble suffisamment réalisable et immunogène pour justifier des essais de plus grande ampleur, tandis que son bénéfice clinique demeure inconnu.

Qui a participé à l'essai

L'essai de phase I mené à Johns Hopkins, enregistré sous le nom **NCT05013216 Cohorte A**, a recruté 20 personnes entre avril 2022 et février 2026. Les participants ne constituaient pas une population générale de dépistage. Ils répondaient à au moins un critère prédéfini de haut risque fondé sur les antécédents familiaux ou sur une variante **germinale** de prédisposition au cancer — une modification héréditaire de l'ADN présente dans tout l'organisme, par opposition à une mutation acquise uniquement dans une tumeur —, et tous présentaient une anomalie pancréatique radiologique classée comme néoplasie papillaire mucineuse intracanaulaire, ou IPMN.

L'âge médian de la cohorte était de 66,5 ans. Dix-sept personnes sur 20 avaient un parent au premier degré atteint de PDAC, 12 portaient une variante germinale, et le plus grand kyste pancréatique avait un diamètre médian de 0,7 centimètre. Neuf participants présentaient des kystes dans plusieurs régions du pancréas.

Cette sélection est importante. L'étude demande si la vaccination est tolérable et peut entraîner des lymphocytes T dans un groupe suivi et exceptionnellement à haut risque. Elle ne dit pas comment le vaccin fonctionnerait chez des personnes à risque moyen, chez des patients ayant déjà un cancer du

pancréas ou dans une population plus large et plus diverse : 19 des 20 participants étaient blancs.

Ce qu'est mKRAS-VAX

KRAS est une protéine de signalisation. Les mutations qui la maintiennent activée sont des événements moteurs précoces dans plus de 90 % des PDAC et sont également fréquentes dans les lésions précurseurs du pancréas. **mKRAS-VAX** est un vaccin composé d'un mélange de longs peptides synthétiques couvrant six mutations récurrentes : G12V, G12A, G12R, G12C, G12D et G13D. Les peptides sont des chaînes d'acides aminés, les briques des protéines ; ici, chaque peptide « long » était un fragment de KRAS de 21 acides aminés contenant un site mutant. **Groupe** signifie que les six fragments préfabriqués étaient mélangés en un vaccin prêt à l'emploi, plutôt que de construire une séquence personnalisée pour chaque participant.

Les participants ont reçu quatre cycles de vaccination aux semaines 1, 3, 5 et 13. Chaque cycle associait le mélange de peptides à l'adjuvant immunostimulant poly-ICLC et était administré en plusieurs sites d'injection sous-cutanée. Un **adjuvant** est un ingrédient auxiliaire qui renforce ou oriente la réponse immunitaire vers la cible du vaccin ; le poly-ICLC n'était pas lui-même une cible KRAS. Le message destiné au système immunitaire n'était pas « reconnais la tumeur unique de cette personne », mais « reconnais un ensemble de séquences mutantes de KRAS partagées et récurrentes dans les précancres du pancréas ».

La formulation prévue utilisait le même mélange non personnalisé de six mutations à chaque cycle ; elle n'était pas redessinée pour chaque personne ou chaque visite. Une réserve de fabrication existait toutefois : le peptide G12A a été omis de certaines doses, et l'article ne rapporte aucune différence significative dans la réponse G12A entre les personnes qui l'avaient reçu lors d'au moins trois des quatre cycles et celles pour lesquelles il avait été retiré.

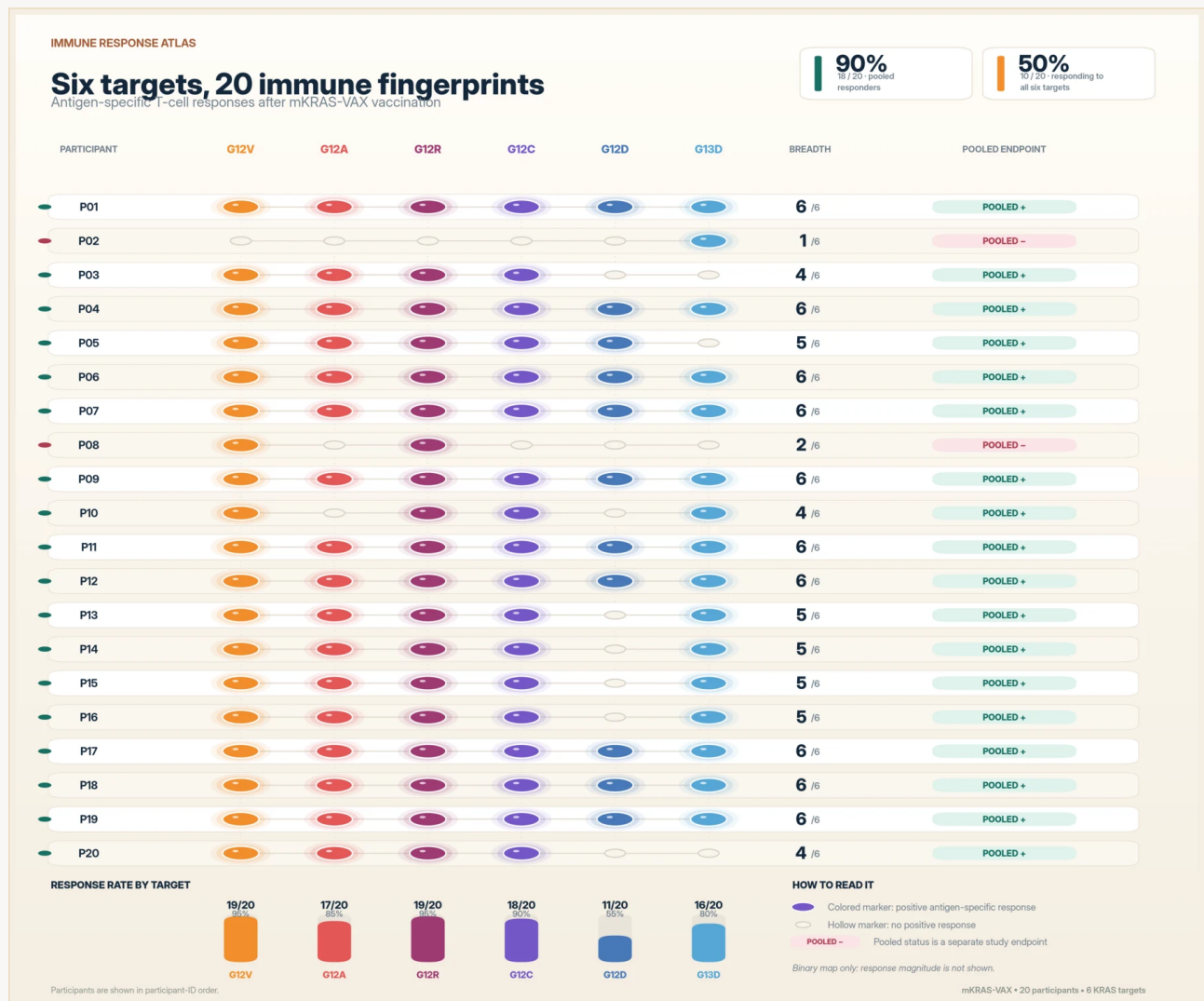
Les critères coprimaires de l'essai étaient la sécurité et la variation, dans les 17 semaines, de l'activité des lymphocytes T sanguins spécifique de KRAS mutant. L'essai n'était ni dimensionné ni conçu pour vérifier si la vaccination réduisait les diagnostics de cancer ou les décès.

Ce qu'ont montré les résultats de sécurité et d'immunité

Aucun événement lié au vaccin supérieur au grade 2 n'a été rapporté chez ces 20 participants. Des réactions au site d'injection sont survenues chez 85 %, de la fatigue chez 70 %, des frissons chez 40 % et des symptômes pseudo-grippaux chez 40 % ; l'article décrit ces événements comme spontanément résolutifs. C'est un signal précoce de sécurité favorable, pas un profil de sécurité complet. Une étude de 20 personnes ne peut pas détecter de manière fiable des effets rares ou retardés.

Pour savoir si le vaccin avait entraîné les lymphocytes T sanguins à reconnaître KRAS mutant, les chercheurs ont exposé des cellules sanguines prélevées avant et après la vaccination aux six peptides et utilisé un test ELISpot de l'IFN-gamma pour compter les cellules réactives. Dix-huit participants sur

20 ont satisfait au critère prédéfini de réponse immunitaire de l'article : une augmentation supérieure à 2,5 fois de la réponse groupée aux six antigènes KRAS. L'augmentation médiane groupée était de 18,2 fois, avec une plage très large de 1,8 à 167,1. Dix participants ont développé une réponse statistiquement significative aux six antigènes, tandis que même les deux personnes sous le seuil de réponse groupée ont réagi à certaines mutations.



Dix participants ont présenté une réponse significative des lymphocytes T aux six antigènes spécifiques des mutations. Les deux personnes sous le seuil distinct de réponse groupée ont tout de même réagi à une ou deux mutations sélectionnées.

Original chart — The Clean Paper; counts transcribed from Haldar et al., Cancer Discovery 2026, Figure 1f CC BY 4.0

La réponse n'était pas identique pour toutes les mutations. G12A, G12V et G12R produisaient généralement des signaux plus importants que G12D et G13D. L'étude a également observé des réponses chez des personnes portant divers types HLA, ce qui soutient — sans le démontrer — l'idée qu'un mélange peptidique commun pourrait fonctionner sans fabriquer un vaccin sur mesure pour chaque personne.

La « durabilité » repose sur des sous-groupes plus petits

Le résultat sur la persistance est réel, mais le dénominateur se réduit à mesure que le suivi s'allonge.

Seize participants sont revenus pour un prélèvement sanguin annuel facultatif, et seuls cinq avaient atteint une visite à deux ans au moment de la clôture des données. Lors des tests directs *ex vivo*, 3 de ces 16 personnes conservaient une réponse groupée significative et 8 une réponse significative à au moins un antigène KRAS. Lorsque les chercheurs ont mis les cellules sanguines en expansion en laboratoire avec des peptides KRAS, ils ont retrouvé des réponses chez les cinq personnes testées lors du suivi à long terme. Cette procédure peut révéler des cellules mémoire rares, mais elle n'équivaut pas à mesurer directement une réponse circulante abondante.

Le séquençage des récepteurs T est allé plus loin dans des sous-groupes encore plus réduits. Pour G12D et G12V, l'équipe a défini des clonotypes **présumés** induits par le vaccin au moyen de critères stricts d'enrichissement, puis les a suivis chez trois participants par antigène. « Présomés » signifie ici qu'ils ont été inférés à partir de leur apparition et de leur expansion sélective après stimulation par KRAS mutant, et non qu'un test direct a prouvé que chaque récepteur liait KRAS. Une proportion médiane de 18,6 % des clonotypes de la phase d'amorçage restait réactive après un ou deux ans. Cela soutient la persistance d'une certaine mémoire immunitaire liée au vaccin ; cela ne montre pas que ces cellules ont atteint le tissu précurseur pancréatique ou empêché une lésion de devenir cancéreuse.

La comparaison des kystes est exploratoire, pas un résultat d'efficacité

Après un suivi médian de 16,5 mois, aucun des 20 participants vaccinés n'avait développé de PDAC ni de lésion à haut risque nécessitant une chirurgie. C'est encourageant à observer et insuffisant pour conclure à une prévention. L'essai n'avait pas de bras témoin randomisé, la cohorte était petite et le cancer du pancréas peut se développer sur de nombreuses années.

Les chercheurs ont aussi réalisé une analyse d'imagerie post hoc chez les 16 participants vaccinés disposant d'examens de suivi. Trois petits kystes semblaient avoir disparu et trois avaient diminué d'au moins 2 millimètres. Le taux combiné de réduction ou de disparition, 37,5 %, était supérieur aux 6,8 % observés dans une cohorte de surveillance non vaccinée constituée séparément, avec une valeur *p* de 0,01 au test exact de Fisher. Le test exact de Fisher compare des proportions dans un petit tableau de comptages ; sous le modèle d'absence de différence, une répartition au moins aussi déséquilibrée surviendrait par hasard environ 1 % du temps. Cela ne corrige pas le caractère post hoc et non randomisé de la comparaison et ne transforme pas une association en causalité. Pour une explication en langage clair de ce qu'une valeur *p* peut et ne peut pas dire, voir le guide de lecture d'un résultat clinique.

Cette comparaison génère une hypothèse ; elle n'établit pas l'efficacité du vaccin. L'allocation n'était pas randomisée, l'analyse était post hoc, les images de suivi manquaient pour quatre participants vac-

cinés, et les kystes disparus mesuraient environ 4 millimètres — une taille à laquelle la variabilité de mesuré et d'imagerie compte. Les auteurs déclarent explicitement ne pas pouvoir exclure des effets techniques d'imagerie, et estiment l'échantillon et le suivi trop limités pour relier les réponses immunitaires à la stabilité des kystes ou à l'incidence du PDAC. Les lésions PanIN, précurseurs les plus courants, sont généralement invisibles à l'imagerie de routine et n'ont pas été directement mesurées.

Ce que signifient ici phase I et immunogénicité

La **phase I** désigne un premier essai chez l'humain, centré principalement sur la tolérance, la faisabilité et l'activité biologique. Ce n'est pas la phase qui établit une prévention.

L'**immunogénicité** signifie que le vaccin a provoqué une réponse immunitaire mesurable contre ses cibles. Une réponse des lymphocytes T est une étape nécessaire pour cette stratégie, mais elle reste un résultat de laboratoire de substitution, pas la preuve que le risque de cancer a diminué.

L'**interception** désigne la tentative d'arrêter un cancer pendant un état à haut risque ou précancéreux. Ici, c'est l'objectif du programme de recherche, pas un résultat démontré par cet essai.

Ce que cela ne démontre pas

- Cela ne montre **pas** que mKRAS-VAX prévient le cancer du pancréas. Aucun critère d'efficacité n'a été établi, il n'existait aucun bras témoin randomisé et 16,5 mois est une courte période par rapport à l'histoire naturelle du PDAC.
- Cela ne montre **pas** que l'absence de PDAC chez les participants a été causée par la vaccination. Avec 20 personnes à haut risque, le nombre de cancers attendu pendant cet intervalle court est incertain et peut être faible même sans traitement.
- Cela ne montre **pas** que le vaccin a réduit ou fait disparaître des kystes précancéreux. La comparaison était post hoc, non randomisée, effectuée par comparaison avec une cohorte de surveillance constituée séparément plutôt qu'à un témoin apparié, sans imagerie de suivi pour quatre vaccinés, et reposait sur des kystes assez petits — environ 4 millimètres — pour que la variabilité de mesuré et d'imagerie soit importante.
- Cela ne fait **pas** de ce vaccin un produit approuvé. mKRAS-VAX reste expérimental et n'a été testé que dans un centre et une cohorte étroitement sélectionnée.
- Cela n'établit **pas** un bénéfice chez les personnes à risque moyen, chez les patients atteints d'un PDAC actif ou dans tous les groupes à risque héréditaire.
- Cela ne montre **pas** que les lymphocytes T sanguins ont pénétré dans le pancréas, reconnu les cellules précurseurs dans le tissu ou provoqué les modifications kystiques. Une cohorte distincte, dite « fenêtre d'opportunité », doit examiner les questions au niveau des tissus.
- Cela ne règle **pas** la sécurité ou la durabilité à long terme. Les effets rares exigent de plus grandes cohortes, et les analyses immunitaires les plus fortes à un ou deux ans reposaient sur de petits sous-groupes et une expansion en laboratoire.

Quelle est la solidité des preuves ?

Les preuves sont raisonnablement solides pour les conclusions étroites de phase I : l'article rapporte des données de sécurité à court terme pour la cohorte de 20 participants, 18 d'entre eux ont satisfait à un critère prédéfini de réponse immunitaire sanguine, et plusieurs types de tests ont soutenu la présence et la persistance de lymphocytes T réactifs à KRAS mutant.

Les preuves de bénéfice clinique sont faibles, car le protocole n'a pas été conçu pour l'estimer. Les critères de succès de l'essai étaient la sécurité et la modification d'un marqueur immunitaire sanguin. Le critère de sécurité traite de la tolérance à court terme, tandis que l'immunogénicité n'est qu'un substitut au bénéfice clinique ; ni l'un ni l'autre n'établit qu'un cancer a été prévenu. L'absence de PDAC, la comparaison des kystes et le vocabulaire de l'« interception » doivent être considérés comme des raisons de mener des études contrôlées et plus longues — pas comme des remplacements de celles-ci. L'étude était aussi menée à l'initiative des chercheurs dans un seul centre, et certaines expériences immunologiques ne comprenaient que trois à cinq participants.

Les conflits d'intérêts pertinents doivent rester visibles. Plusieurs auteurs déclarent des demandes de brevet portant sur les peptides KRAS ou les récepteurs T, ainsi que des activités de conseil, de recherche ou d'autres liens avec des entreprises de biotechnologie et de pharmacie, dont Adven-tris. Ces déclarations n'invalident pas les mesures, mais renforcent l'importance d'une réplication indépendante et d'essais d'efficacité contrôlés.

Pourquoi c'est important

Le cancer du pancréas est souvent découvert trop tard pour permettre un traitement curatif. Les mutations de KRAS apparaissent tôt et se retrouvent dans de nombreuses lésions précurseurs, ce qui en fait une cible séduisante pour une stratégie immunitaire « prête à l'emploi » avant l'apparition d'un cancer invasif. Cet essai franchit un premier obstacle : dans une petite cohorte à haut risque, le mélange de peptides n'a pas provoqué de toxicité sévère liée au vaccin et a généralement produit le signal attendu des lymphocytes T.

L'obstacle suivant est bien plus élevé. Les chercheurs doivent montrer que la réponse atteint le tissu pancréatique pertinent, persiste sans danger et modifie des résultats cliniques importants dans des populations plus grandes et correctement contrôlées. D'ici là, il s'agit d'un résultat prometteur d'ingénierie immunitaire, pas d'un résultat de prévention.

Résumé clair

Un essai de phase I monocentrique a administré un vaccin peptidique ciblant six mutations de KRAS à 20 personnes présentant un risque familial ou germlinal de cancer du pancréas et des anomalies kystiques pancréatiques. Les événements indésirables liés au vaccin étaient de grade 1 ou 2, et 18 par-

participants ont satisfait à un critère prédéfini de réponse des lymphocytes T spécifique de KRAS mutant. Des analyses de suivi plus petites ont retrouvé chez certaines personnes des réponses persistantes ou des clonotypes présumés induits par le vaccin jusqu'à deux ans. Aucun participant n'a développé de PDAC pendant un suivi médian de 16,5 mois, mais l'essai était à un seul bras, non randomisé et non conçu pour tester la prévention. Le vaccin reste expérimental ; l'étude soutient la réalisation d'essais d'efficacité plus vastes, pas l'affirmation que le cancer du pancréas a été prévenu.

Mise au point

Ce que montre l'article : Chez 20 participants à haut risque sélectionnés, aucun événement lié au vaccin supérieur au grade 2 n'a été rapporté et mKRAS-VAX a produit la réponse sanguine prédéfinie des lymphocytes T chez 18 des 20 participants. Certaines réponses immunitaires et certains clonotypes présumés induits par le vaccin restaient détectables lors de visites ultérieures.

Ce qui est prometteur mais non démontré : Que ces lymphocytes T puissent assurer une surveillance immunitaire utile contre les lésions précurseurs du pancréas et finir par réduire l'incidence du PDAC.

Ce que l'étude ne montre pas : La prévention du cancer du pancréas ; une efficacité clinique ; une autorisation ; un bénéfice dans la population générale ; la destruction de cellules précancéreuses dans les tissus ; ou la sécurité à long terme dans une grande population.

Principales limites : Vingt participants ; un seul centre ; étude ouverte, non randomisée et à un seul bras ; suivi médian court ; aucun critère d'efficacité ; analyse post hoc des kystes avec un comparateur non randomisé ; visites à long terme facultatives et petits sous-groupes d'analyse immunitaire ; mesures largement limitées au sang périphérique.

Quel niveau de confiance un lecteur non spécialiste devrait-il avoir ? Une confiance modérée dans le fait que le vaccin était tolérable et immunogène dans cette petite cohorte. Une très faible confiance dans le fait qu'il prévient le cancer du pancréas, car cette étude n'a pas testé cette question d'une manière capable d'y répondre.

Sources

Haldar et al., First-in-human testing of a mutant KRAS vaccine for pancreatic cancer interception in high-risk cohorts, Cancer Discovery (2026)

<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-25-2245>

ClinicalTrials.gov, NCT05013216

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05013216>