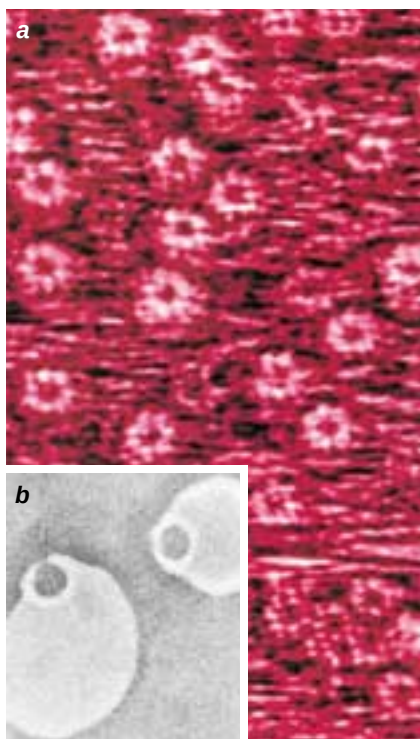




6. PORES MICROSCOPIQUES ouverts par diverses protéines. L'hémolysine alpha forme généralement des pores de deux nanomètres de diamètre, mais certains atteignent six nanomètres (a). La streptolysine O forme des pores dont le diamètre dépasse 30 nanomètres (b).

encapsulées, protégées des attaques du système immunitaire par leur enveloppe. Une fois les enzymes conduites sur le site choisi, elles détruiraient les substances toxiques qui s'accumulent chez les personnes ayant des maladies génétiques, par exemple la phénylcétonurie (l'organisme ne métabolise pas correctement l'acide aminé phénylalanine, et les cellules nerveuses peuvent parfois être endommagées).

Des cellules encapsulées permettraient d'administrer, par exemple, de l'insuline à des personnes ayant un diabète insulino-dépendant. L'encapsulation de médicaments, d'enzymes ou de cellules dans des membranes portant des pores artificiels offrirait un moyen de contrôler le site, le moment de l'administration des médicaments et la dose administrée. On tente de modifier génétiquement d'autres protéines bactériennes formant des pores, notamment la streptolysine O, pour obtenir des propriétés différentes.

Nous essayons aussi d'insérer des activateurs et des commutateurs dans des pores (des polypeptides dérivés de structures naturelles), selon la méthode mise au point par Maurice Montal et

ses collègues de l'Université de San Diego. Des protéines fondées sur l'hémolysine alpha pourraient, par exemple, servir d'agents antimicrobiens si elles perçaient sélectivement des trous dans les membranes externes des micro-organismes pathogènes.

Diverses modifications de l'hémolysine alpha par génie génétique sont envisageables. Nous essayons d'améliorer la stabilité mécanique et thermique des pores de l'hémolysine alpha, utilisés comme biocapteurs. D'autres équipes cherchent comment réduire l'immunogénicité de la protéine (c'est-à-dire diminuer sa capacité à activer le système immunitaire), pour de potentielles applications pharmacologiques.

Si nous arrivons à relever ces défis, cette technique offrira encore d'autres possibilités. Les protéines perforantes pourraient servir de composants conducteurs dans des dispositifs électroniques moléculaires. Bien que ces protéines soient relativement grandes par rapport aux composants utilisés dans ce type de dispositifs électroniques, elles ont des propriétés intéressantes, notamment la capacité de reconnaître d'autres molécules, ce que des matériaux inorganiques ne peuvent faire. On pourrait même concevoir des membranes sélectives qui ne laisseraient passer que certaines molécules et serviraient de filtres pour la purification de substances telles que les médicaments, le sang ou les eaux contaminées. Le champ d'application des protéines formant des pores est tout juste entrouvert.

Hagan BAYLEY, professeur de chimie et de biochimie, dirige le département de biochimie médicale et de génétique de l'Université du Texas.

C. CHANG et al., *A Photogenerated Pore-Forming Protein*, in *Chemistry and Biology*, vol. 2, n° 6, pp. 391-400, juin 1995.

R. PANCHAL et al., *Tumor Protease-Activated, Pore-Forming Toxins form a Combinatorial Library*, in *Nature Biotechnology*, vol. 14, n° 7, pp. 852-856, juillet 1996.

M. RUSSO et al., *Reversible Permeabilization of Plasma Membranes with an Engineered Switchable Pore*, in *Nature Biotechnology*, vol. 15, n° 3, pp. 278-282, mars 1997.

O. BRAHA et al., *Designed Protein Pores as Components for Biosensors*, in *Chemistry and Biology*, vol. 4, n° 7, pp. 497-505, juillet 1997.

Les vaccins

RINO RAPPUOLI • SERGIO ABRIGNANI • GUIDO GRANDI

Grâce au génie génétique, le champ de la vaccination préventive a été étendu à l'immunothérapie des cancers, des infections chroniques, des maladies auto-immunes et des allergies.

La lutte entre l'homme et la maladie est passée par une première phase, où les maladies traduisaient les volontés divines. Pour guérir, il fallait circonvier les divinités immortelles par le truchement des sorciers et autres grands prêtres.

Dans une deuxième période, qui a commencé au V^e siècle avant notre ère avec Hippocrate, les scientifiques ont pris le pas sur les magiciens et étudié les mécanismes des maladies : l'identification des symptômes a permis la recherche de traitements. Ce diagnostic de l'affection reste cependant fataliste : dans cette vision, l'homme ne peut éviter la maladie, et son savoir s'attache uniquement au soin des maladies déclarées.

La troisième période sera celle de la médecine du futur où la prévention évitera à l'homme certaines maladies. Les vaccins et les substances stimulant le système immunitaire seront des outils thérapeutiques puissants et économiques qui joueront un rôle primordial.

Notre organisme est perpétuellement agressé par les parasites, les bactéries et les virus. La tâche du système immunitaire est d'identifier ces agresseurs et de déclencher une réaction capable de les éliminer. Les trois mécanismes de réaction de l'organisme sont représentés sur la figure 1.

Notre système immunitaire est remarquable : après avoir éliminé l'envahisseur, comme c'est (fort heureusement) souvent le cas, il garde une mémoire de l'agent infectieux : ainsi notre corps sait reconnaître et peut prévenir les futures attaques du même agent. Les éléments clefs de la mémoire immunitaire sont des lymphocytes *T* qui survivent longtemps (parfois toute la vie de l'individu). Lorsqu'ils rencontrent les micro-organismes infec-

tieux dont ils sont spécifiques, ces lymphocytes *T* stimulent les lymphocytes *B* qui produisent des anticorps et activent les précurseurs des lymphocytes *T* cytotoxiques, qui détruisent les cellules infectées.

Le principe de la vaccination apparaît clairement. Elle nous expose à un « matériel biologique » qui imite l'agent infectieux, de sorte que le système immunitaire organise la résistance. Pour vacciner contre un agent pathogène, on inocule dans l'organisme soit un agent tué, soit un agent vivant incapable de déclencher la maladie, soit un fragment purifié de l'agent.

Qu'est-ce qu'un vaccin ?

En 430 ans avant notre ère, Thucydide a décrit des personnes qui étaient devenues résistantes à une maladie : lors d'une épidémie à Athènes (peut-être de fièvre typhoïde), les personnes qui avaient survécu à l'infection pouvaient soigner les malades sans crainte de rechuter. Les pratiques visant à conférer artificiellement une immunité sont également très anciennes. En 590, en Asie, on a rapporté des tentatives de « vaccination » de personnes saines contre la variole ; on leur injectait des sécrétions prélevées, chez un malade, sur une lésion, pour les rendre résistantes à des expositions ultérieures et éviter qu'elles ne contractent cette maladie mortelle. Il s'agit vraisemblablement d'une pratique très ancienne.

Au Moyen Âge, cette pratique s'est répandue vers l'Europe. La vaccination présentait des risques puisque quatre pour cent des personnes vaccinées étaient contaminées et mouraient. En 1796, le médecin anglais Jenner, décida d'utiliser un matériel

moins dangereux dérivé de lésions bovines pour vacciner un garçon contre la variole : ce dernier fut protégé lors des expositions ultérieures à la maladie. L'explication scientifique de la vaccination ne vint qu'un siècle plus tard, lorsqu'on découvrit que les maladies infectieuses sont provoquées par des micro-organismes, et lorsque Pasteur utilisa le virus inactivé de la rage pour vacciner ses patients. En 1977, grâce aux efforts coordonnés par l'Organisation mondiale de la santé, la vaccination avait complètement éradiqué le virus de la variole.

Cependant, les maladies infectieuses représentent encore la principale cause de mortalité dans le monde, et, après avoir régressé au cours du XX^e siècle, le taux de la mortalité due à ces maladies augmente à nouveau. Des maladies émergentes telles que le SIDA, l'hépatite C, la maladie de Lyme, ou les fièvres hémorragiques s'ajoutent aux maladies anciennes que l'on pensait maîtriser, telle la tuberculose. De surcroît, le développement de la résistance aux médicaments antimicrobiens constitue une menace.

Aussi, dans les années 1980, l'industrie biomédicale décida d'investir dans la recherche de vaccins, en s'appuyant sur les nouveaux outils de la biologie moléculaire et sur une meilleure compréhension du fonctionnement du système immunitaire. À la suite de cet effort, quelques vaccins ont été mis sur le marché, notamment contre l'hépatite B et contre la coqueluche.

En 1976, M. Hilleman et ses collègues de la Société Merck montrèrent que l'injection d'antigènes purifiés extraits du plasma de personnes infectées par le virus de l'hépatite B pro-

tège les animaux contre le virus. Le vaccin était efficace, mais ne pouvait être produit en quantité suffisante en raison du faible nombre de donneurs : pour le fabriquer en masse, il fallut cloner le génome du virus et l'introduire dans des levures pour qu'elles l'expriment et produisent l'antigène. L'antigène de surface du virus, identique à celui que l'on extrait du sang des personnes atteintes de l'hépatite B, était produit en grande quantité. Aujourd'hui, des millions de personnes sont vaccinées dans le monde, et l'hépatite B ainsi que les maladies du foie et les cancers associés devraient finir par disparaître.

Nécessaire vaccination

Un ancien vaccin contre la coqueluche à base de bactéries entières tuées avait été mis au point dans les années 1940. Ce vaccin était très efficace, mais ses effets secondaires notables en interdisaient l'utilisation chez les adolescents ; ceux-ci continuaient à disséminer l'agent infectieux et la maladie se transmettait toujours. On

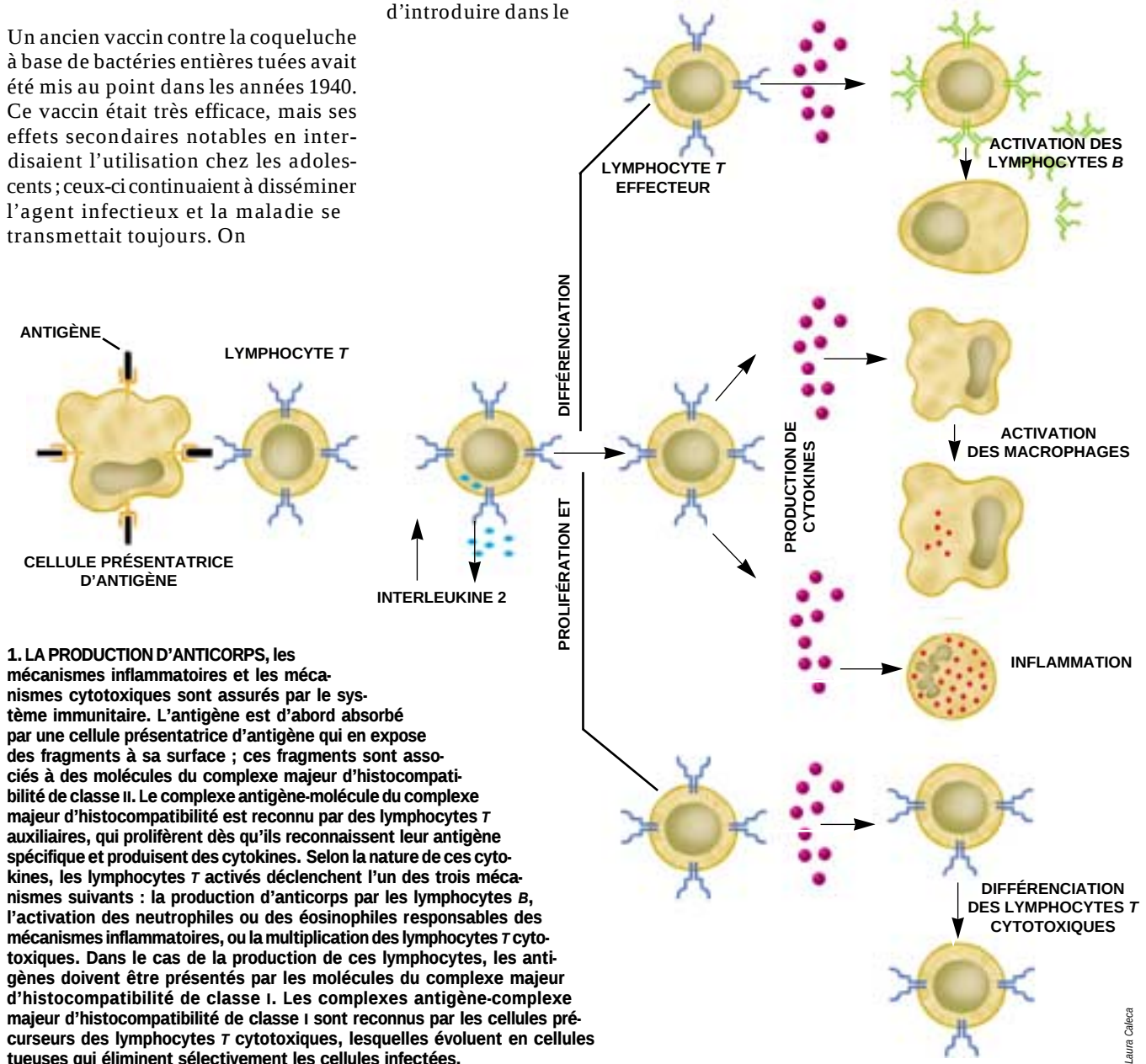
découvrit alors que la toxine *pertussis* était le principal antigène protecteur, mais pour l'utiliser comme vaccin, on devait éliminer ses propriétés toxiques.

Comment procéder ? Dans les années 1970, J. Pappenheimer et J. Murphy, de l'Université Harvard, avaient montré qu'un gène codant la toxine de la diphtérie pouvait être modifié par mutation aléatoire ; il produisait alors une molécule, qui avait les mêmes propriétés immunologiques que la toxine, mais qui n'en avait plus les propriétés délétères.

Nous avons décidé d'utiliser la même approche pour le gène de la toxine de *Bordetella pertussis*, à une différence près : au lieu d'introduire dans le

génome une mutation aléatoire, nous avons identifié les acides aminés susceptibles de jouer un rôle dans la toxicité. Nous avons cloné le gène de la toxine de *Bordetella pertussis*, et, après avoir analysé les relations entre la structure et la fonction de la molécule, nous avons sélectionné deux acides aminés à modifier. Le succès fut complet : la toxine ainsi obtenue n'était pas toxique et son immunogénicité était dix fois supérieure à celle de la toxine détoxifiée par les méthodes classiques.

Le premier vaccin fabriqué par hémisynthèse date de 1996 : il est fabriqué par une liaison artificielle entre une molécule de polysaccharide (un



1. LA PRODUCTION D'ANTICORPS, les mécanismes inflammatoires et les mécanismes cytotoxiques sont assurés par le système immunitaire. L'antigène est d'abord absorbé par une cellule présentatrice d'antigène qui en expose des fragments à sa surface ; ces fragments sont associés à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Le complexe antigène-molécule du complexe majeur d'histocompatibilité est reconnu par des lymphocytes T auxiliaires, qui prolifèrent dès qu'ils reconnaissent leur antigène spécifique et produisent des cytokines. Selon la nature de ces cytokines, les lymphocytes T activés déclenchent l'un des trois mécanismes suivants : la production d'anticorps par les lymphocytes B, l'activation des neutrophiles ou des éosinophiles responsables des mécanismes inflammatoires, ou la multiplication des lymphocytes T cytotoxiques. Dans le cas de la production de ces lymphocytes, les antigènes doivent être présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I. Les complexes antigène-complexe majeur d'histocompatibilité de classe I sont reconnus par les cellules pré-curseurs des lymphocytes T cytotoxiques, lesquelles évoluent en cellules tueuses qui éliminent sélectivement les cellules infectées.

sucres) et une protéine. De nombreuses bactéries infectieuses sont entourées d'une enveloppe composée de polysaccharides, et une vaccination par des polysaccharides purifiés a une action protectrice. Les vaccins polysaccharidiques contre le pneumocoque sont disponibles depuis plusieurs décennies, tandis que ceux contre les méningocoques ont commencé à être utilisés dans les années 1970 pour la vaccina-

tion des adultes au cours des épidémies. Toutefois, ces vaccins conviennent mal à une prévention à grande échelle et ils ne sont pas adaptés aux jeunes enfants, la principale cible de ces infections.

Ceci tient au fait que les lymphocytes *T* auxiliaires reconnaissent très mal les polysaccharides, lesquels déclenchent seulement une réaction immunitaire partielle et brève chez l'adulte,

et l'organisme n'en conserve aucune mémoire immunitaire.

Pour tourner cette difficulté, nous avons couplé le polysaccharide à une protéine (de la diphtérie ou du tétanos) que les lymphocytes *T* reconnaissent. Dès le début de son utilisation, le premier vaccin de ce type mis au point contre *Hemophilus influenzae*, un agent responsable de la méningite chez les nourrissons, permit l'éradication de la maladie (et de la bactérie) dans tous les pays où le vaccin fut utilisé.

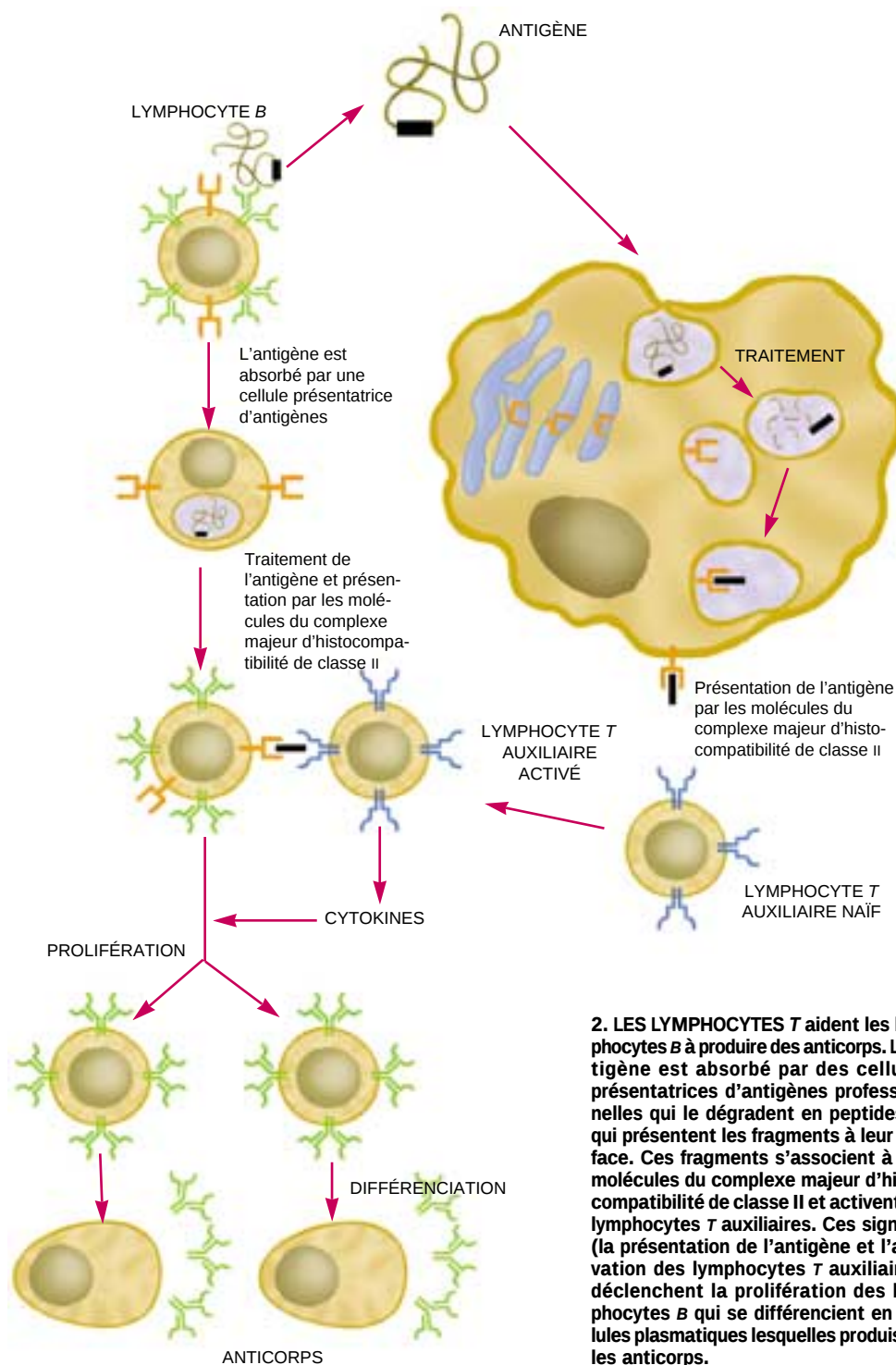
Plusieurs vaccins construits sur le même principe ont été élaborés contre *Menigococcus A* et *C*, *Pneumococcus* et *Salmonella typhi*. Ils sont tous très efficaces, et devraient permettre de maîtriser les maladies que déclenchent ces micro-organismes infectieux.

Une meilleure connaissance du génome des agents infectieux permettra une multiplication des vaccins. Au cours des années 1970, on ignorait comment séquencer un gène. Au cours des années 1980, c'est devenu possible, mais il fallait une année pour séquencer un gène d'environ 2 000 paires de bases. Aujourd'hui, un génome bactérien complet, contenant trois millions de paires de bases, peut être séquencé en moins de six mois, et toutes les protéines – qui sont des vaccins potentiels – sont enregistrées dans des banques de données informatiques. En utilisant des algorithmes appropriés, on sélectionne les molécules les plus prometteuses en quelques heures.

Les vaccins du futur

Aujourd'hui, à quelques exceptions près, les vaccins sont administrés par injection intramusculaire (la proportion pour les autres médicaments ne dépasse pas 15 pour cent). D'autres modes d'administration sont à l'étude : par voie orale, par l'intermédiaire de la peau ou des muqueuses.

L'application des vaccins directement sur les muqueuses stimule une réaction immunitaire locale, qui n'est généralement pas déclenchée par les vaccins systémiques. Les muqueuses sont souvent les premières barrières rencontrées par les agents pathogènes au cours d'une infection. La surface totale des muqueuses de l'organisme humain couvre 400 mètres carrés, l'aire d'un



2. LES LYMPHOCYTES *T* aident les lymphocytes *B* à produire des anticorps. L'antigène est absorbé par des cellules présentatrices d'antigènes professionnelles qui le dégradent en peptides et qui présentent les fragments à leur surface. Ces fragments s'associent à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II et activent les lymphocytes *T* auxiliaires. Ces signaux (la présentation de l'antigène et l'activation des lymphocytes *T* auxiliaires) déclenchent la prolifération des lymphocytes *B* qui se différencient en cellules plasmiques lesquelles produisent les anticorps.

Laura Caléca

court de tennis. Pour combattre les agents infectieux avant qu'ils ne pénètrent dans l'organisme, le système immunitaire dispose d'armes localisées dans les muqueuses : des anticorps particuliers (des *IgA* au lieu des *IgG*) et des lymphocytes *T* spécifiques des muqueuses.

Les vaccins appliqués sur les muqueuses nécessitent l'utilisation d'adjuvants spéciaux. En effet, les muqueuses sont constamment exposées à des millions de substances non pathogènes (lors de l'absorption des aliments ou des boissons, lors de la respiration, lors des contacts, etc.), qu'elles ont appris à négliger. Pour qu'elles activent le système immunitaire, les substances vaccinales doivent être présentées par des adjuvants reconnus comme spécifiques des agents pathogènes, et atteindre des cellules particulières des muqueuses (les cellules *M*) qui présentent les éléments environnants au système immunitaire. On ignore encore comment les muqueuses reconnaissent les molécules dangereuses ou pathogènes, mais on a identifié des molécules qui stimulent le système immunitaire.

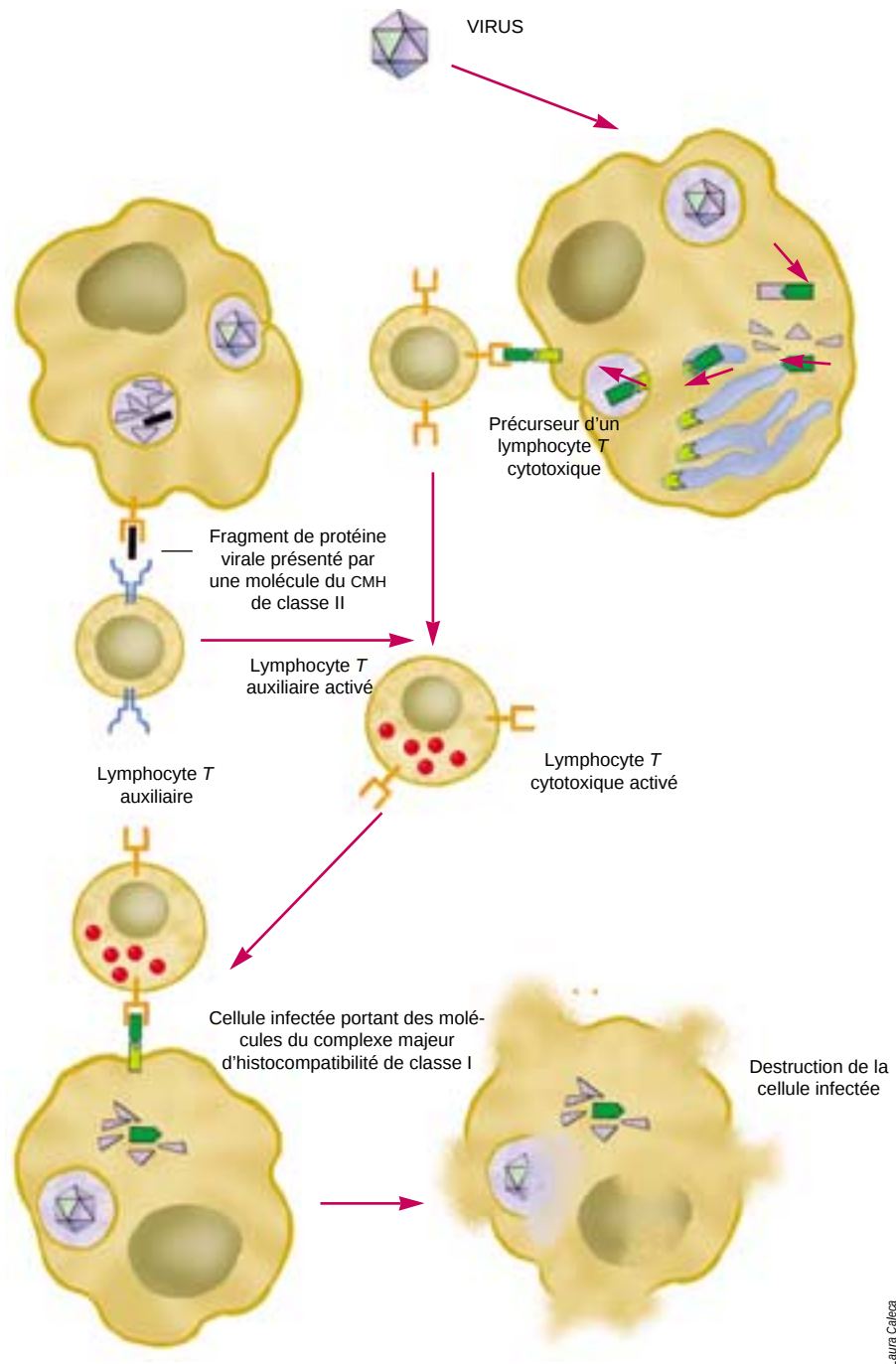
Ce sont, par exemple, la toxine du choléra et la toxine sensible à la chaleur d'*Escherichia coli*. Lorsqu'elles sont administrées par voie orale ou intranasale, elles déclenchent une réaction immune puissante des muqueuses, dirigée contre elles-mêmes et contre les molécules administrées simultanément. Nous avons essayé d'éliminer les propriétés toxiques de ces molécules sans diminuer leur pouvoir immunogène. Nous avons effectivement trouvé des mutants de la toxine du choléra et de la toxine d'*Escherichia coli*, qui n'étaient plus toxiques, mais qui continuaient à stimuler le système immunitaire des muqueuses. En 1995, en collaboration avec G. Dugan, à Londres, nous avons tenté d'immuniser des souris contre le tétanos en utilisant un spray nasal : nous avons ajouté quelques microgrammes de la toxine d'*Escherichia coli* détoxifiée par mutation (servant d'adjuvant) à une préparation de toxine du tétanos chimiquement détoxifiée. Nous avons administré ce cocktail dans les cavités nasales de souris. Quelques semaines après l'immunisation, nous avons injecté aux souris vaccinées une

quantité de toxine active du tétanos suffisante pour tuer dix souris. Les souris vaccinées étaient totalement protégées et ont parfaitement survécu à la toxine.

Le développement et la fabrication de vaccins classiques ou recombinés nécessitent des techniques élaborées, telles que la culture des agents infec-

tieux à grande échelle, leur inactivation, la purification des protéines (souvent instables) et finalement leur formulation en vaccin. Dans certains cas, les agents infectieux sont difficiles, voire impossibles, à cultiver.

Une découverte récente pourrait bouleverser la fabrication des vaccins. Des chercheurs des sociétés améri-



3. UNE CELLULE PRÉCURSEUR d'un lymphocyte T cytotoxique reconnaît les peptides des micro-organismes pathogènes intracellulaires, notamment des virus, quand ils sont liés à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I à la surface d'une cellule présentatrice d'antigènes. En présence de lymphocytes T auxiliaires activés parce qu'ils ont reconnu leurs peptides spécifiques associés à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, et en présence de cytokines, les précurseurs des lymphocytes T cytotoxiques se transforment en lymphocytes actifs qui détruisent les cellules infectées.

Laura Calce

caines Merck et Vical ont inséré dans un plasmide bactérien (le génome des bactéries est sous forme d'un anneau nommé plasmide) le gène codant la nucléoprotéine (NP) du virus A de la grippe, ainsi que des facteurs de régulation de la transcription et de la traduction du gène. Lorsque le plasmide a été injecté à des souris par voie intramusculaire, il a déclenché une réaction immune contre NP, ce qui indique que l'ADN a pénétré dans les cellules et s'y est exprimé. De surcroît, les souris immunisées avec l'ADN de la nucléoprotéine ont survécu à une contamination par le virus de la grippe.

Vaccination par l'ADN

En d'autres termes, les effets protecteurs dus à une vaccination avec des virus tués ou atténués semblent reproduits par la simple administration de l'ADN codant un antigène spécifique du virus.

Comme c'est souvent le cas en recherche, des résultats sur le pouvoir immunogène d'ADN injecté ont été publiés il y a longtemps, mais ils n'avaient pas attiré l'attention des

autres biologistes. Dès 1960, Y. Ito avait publié un article où il décrivait qu'il avait déclenché l'apparition de papillomes (des tumeurs de la peau) chez des lapins par injection d'acides nucléiques extraits du papillomavirus de lapin. C'est seulement 30 ans plus tard que J. Wolff et ses collègues de l'Université du Wisconsin observèrent que l'injection de plasmides contenant le gène de la bêta galactosidase déclenchait l'expression de l'enzyme dans les muscles. L'activité enzymatique persistait pendant plus de 60 jours après l'injection. En 1992, D. Tang et ses collègues de l'Université du Texas montraient, pour la première fois, que, d'une part, le gène étudié s'exprimait après l'injection intramusculaire du plasmide, mais que, d'autre part, l'expression était suffisante pour déclencher une réaction immune. Ainsi, l'injection d'un plasmide contenant le gène de l'hormone de croissance humaine contrôlée soit par le promoteur de la lactine bêta humaine, soit par le promoteur du cytomégalo virus, déclenche la production d'anticorps anti-hormone de croissance, détectés dans le sang

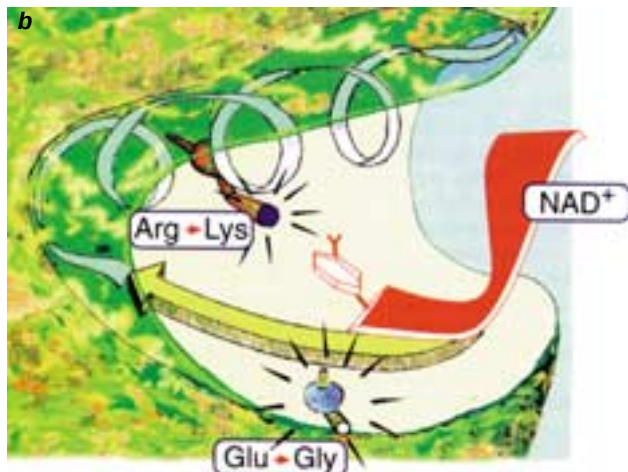
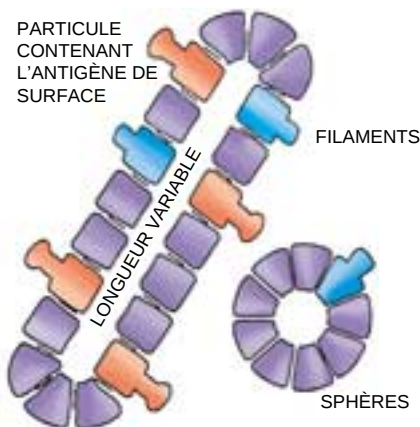
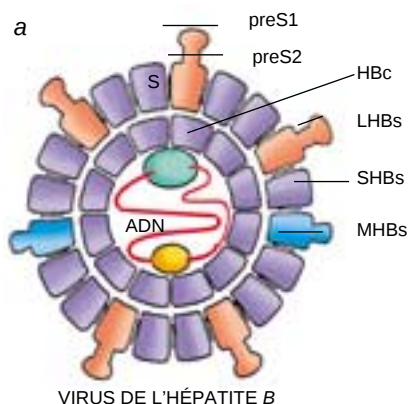
des souris immunisées. De plus, des injections ultérieures d'ADN renforcent l'activation du système immunitaire, comme cela se produit avec des injections répétées de protéines (les rappels). Enfin, la réaction immune déclenchée par l'injection d'un plasmide contenant la nucléoprotéine du virus A de la grippe protège contre toute contamination ultérieure, démontrant ainsi le pouvoir vaccinant de l'ADN des plasmides.

La découverte des biologistes des Sociétés Merck et Vical, publiée en 1993, a stimulé les recherches sur les mécanismes cellulaires et immunitaires de la vaccination par l'ADN.

Comment fonctionne l'immunisation par l'ADN? Une fois injecté, le plasmide traverse la membrane des cellules musculaires et des cellules du système immunitaire, et atteint leur noyau. Le plasmide ne peut ni se répliquer, à cause de l'absence de signaux de répllication, ni s'intégrer dans les chromosomes de l'hôte, car l'ADN chromosomique et l'ADN du plasmide sont trop différents. Toutefois, comme il dispose des signaux de régulation appropriés, le gène codant l'antigène est transcrit en ARN messager et, ensuite, traduit en protéine avec une efficacité suffisante pour activer le système immunitaire.

D'un point de vue industriel, la vaccination par l'ADN simplifierait les procédés de fabrication des vaccins. Les laboratoires pharmaceutiques n'auraient plus à préparer ni à purifier les antigènes utilisés dans la formulation des vaccins (étapes longues, complexes et coûteuses); ils se contenteraient de construire et de purifier les plasmides. De surcroît, l'immunisation par l'ADN devrait être plus efficace pour déclencher les réactions immunitaires et pour lutter contre les maladies infectieuses contre lesquelles on ne dispose pas de vaccin classique.

Les antigènes vaccinaux ou les micro-organismes tués pénètrent dans les cellules par phagocytose ou par endocytose, et ils sont présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, ce qui permet d'activer les lymphocytes T auxiliaires qui, à leur tour, stimulent la production d'anticorps et les réactions inflammatoires. Au contraire, dans le cas des vaccins à ADN, les antigènes peuvent être présentés par les



4. DEUX VACCINS recombinés : on a représenté schématiquement une particule du virus de l'hépatite B et des particules recombinées portant l'antigène de surface du virus et produites par la levure (a), ainsi que la région catalytique de la toxine *Bordetella pertussis* (b). On a remplacé les deux résidus Arg et Glu par mutagenèse dirigée afin d'obtenir une molécule qui n'est plus toxique, mais qui reste capable d'activer le système immunitaire.

molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I ou de classe II : ils sont susceptibles de déclencher toutes les réactions effectrices du système immunitaire (la production d'anticorps, l'inflammation et l'activation des lymphocytes *T* cytotoxiques).

Des vaccins préventifs aux vaccins thérapeutiques

Diverses études sur l'immunisation par de l'ADN d'agents infectieux sont en cours, mais la faisabilité de la technique a été clairement démontrée sur l'animal. Toutefois, les applications cliniques de cette méthode restent hypothétiques, notamment parce que l'on ignore encore comment administrer efficacement l'ADN pour déclencher une réaction immunitaire notable chez le singe. Il nous faudra préciser les mécanismes de capture de l'ADN *in vivo*, et le rôle des diffé-

rents types de cellules modifiées dans le déclenchement d'une réaction immune efficace.

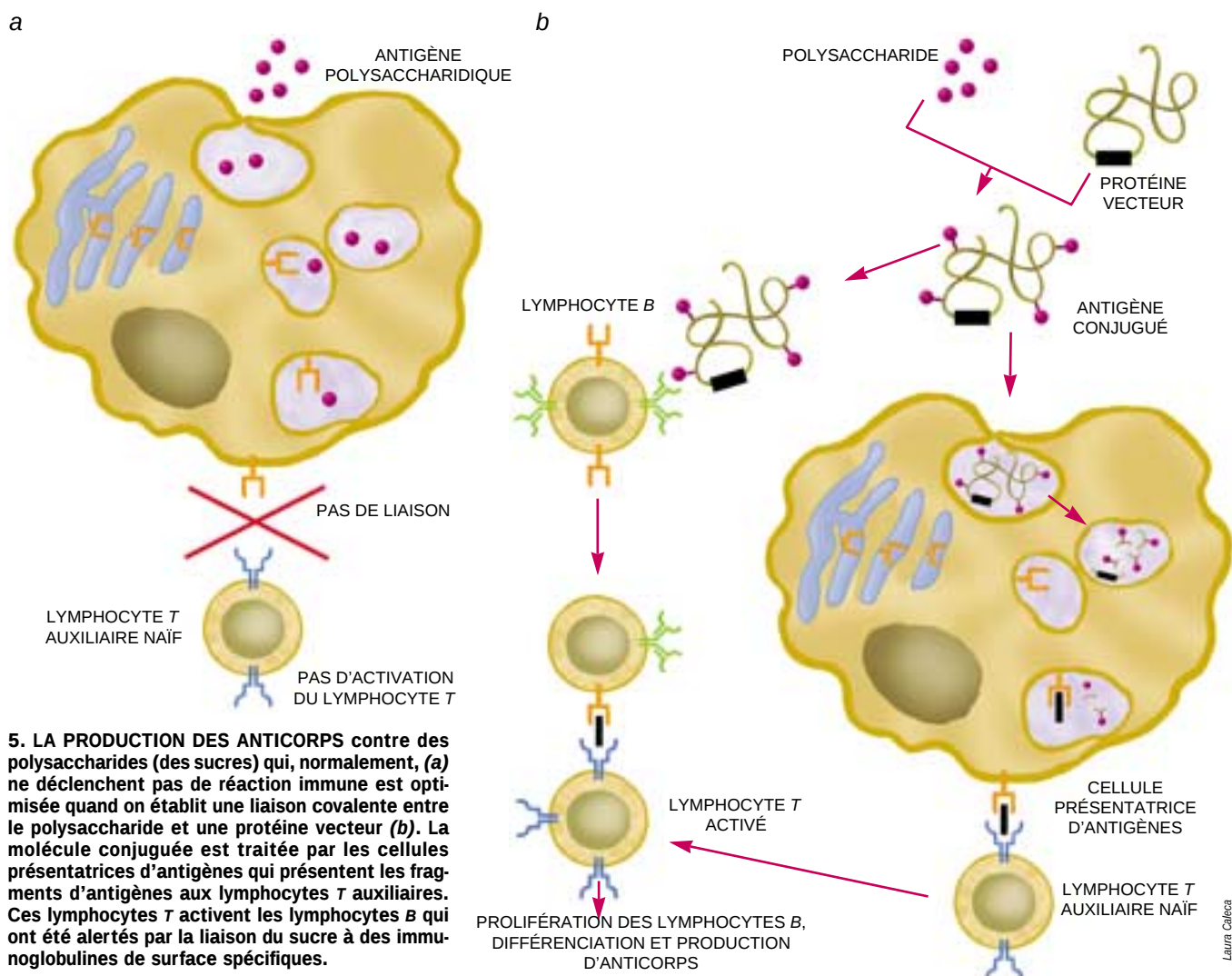
Heureusement, on a obtenu récemment des données intéressantes sur le chimpanzé que l'on a réussi à immuniser avec de l'ADN contre le virus de l'hépatite *B* et contre le VIH ; des essais sur des volontaires sont déjà en cours ou vont bientôt commencer avec des vaccins contre le virus de la grippe, contre le VIH et contre le paludisme. Nous saurons alors si la vaccination par l'ADN passera bientôt de la liste des « méthodes potentiellement utiles » à celle, plus courte mais privilégiée, des « méthodes socialement et économiquement intéressantes ».

Les vaccins préviennent les maladies, mais peuvent-ils aussi les soigner ? Peut-on enseigner à notre système immunitaire, par la vaccination, à lutter contre les maladies qui résistent aux traitements clas-

siques ? Ce pourrait être le cas des infections chroniques, des tumeurs et des maladies résultant d'anomalies des réactions immunes, par exemple les maladies auto-immunes et les allergies.

Le système immunitaire peut déclencher une réaction contre une maladie qui, par elle-même, n'active pas les mécanismes de défense. C'est, par exemple, le cas des tumeurs.

Bien que la plupart des tumeurs soient antigéniques, c'est-à-dire qu'elles expriment des molécules que le système immunitaire devrait reconnaître, très peu sont immunogènes : elles ne déclenchent pas de réaction immune, de sorte que le système immunitaire n'endigue pas la croissance des tumeurs. Pour vacciner contre les tumeurs, on a tenté deux stratégies. Dans la première, on identifie les antigènes associés aux tumeurs en espérant pouvoir déclencher une réaction contre ces antigènes. L'autre méthode



consiste à rendre les tumeurs plus immunogènes pour le système immunitaire, par exemple en déclenchant une inflammation sur le site de la tumeur, ou en fournissant aux lymphocytes *T* les molécules co-stimulantes dont ils manquent.

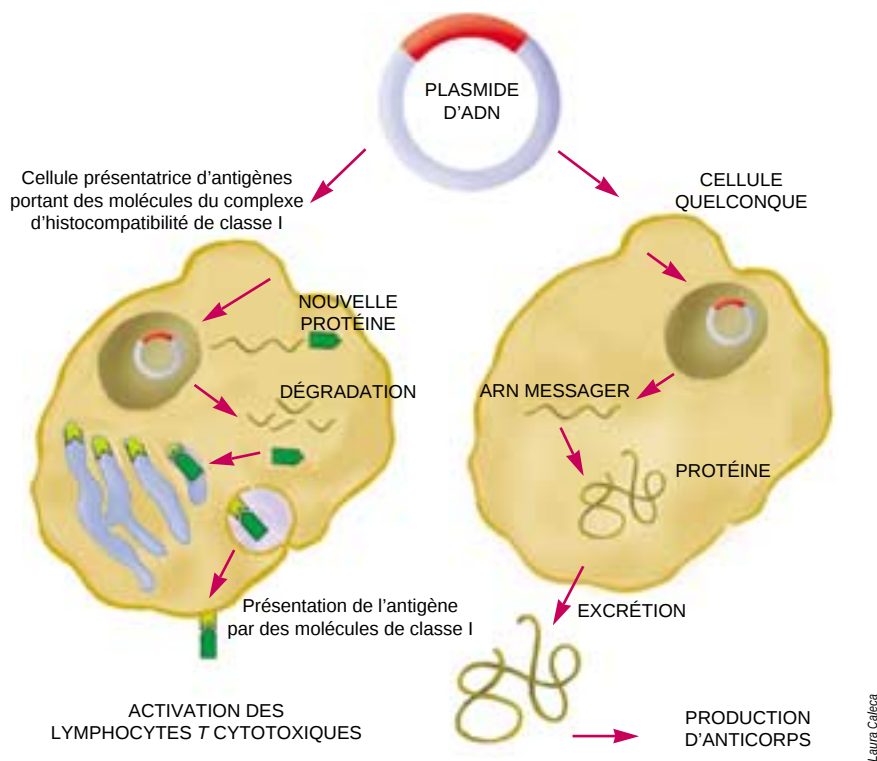
Aujourd'hui, des vaccins thérapeutiques sont en cours d'essais cliniques pour lutter contre le mélanome.

La situation est différente pour certaines infections chroniques, notamment l'hépatite *B*. Le système immunitaire est activé, mais insuffisamment pour vaincre l'infection. Pire encore, dans le cas de l'hépatite *B*, le système immunitaire, activé par le virus, est lui-même responsable de la maladie chronique, car les lymphocytes *T* qui tentent d'éliminer le virus finissent par endommager une quantité excessive de cellules hépatiques.

Un vaccin thérapeutique « apprend » au système immunitaire à réagir correctement contre l'agent infectieux. Dans le cas de l'hépatite *B*, par exemple, on cherche à déclencher la production d'anticorps neutralisants et à éviter l'activation des lymphocytes *T* cytotoxiques, responsables de la maladie hépatique.

Des vaccins thérapeutiques destinés à lutter contre diverses maladies chroniques sont en cours de mise au point : des vaccins contre l'herpès génital, le virus de l'hépatite *B* et celui de l'hépatite *C*, les papillomavirus, *Helicobacter pylori* (responsable de gastrites et d'ulcères gastriques et duodénaux) et le VIH. La plupart de ces agents infectieux participent à l'apparition de tumeurs dans les organes infectés : le virus de l'hépatite *C* est responsable de tumeurs du foie, *Helicobacter pylori*, de tumeurs de l'estomac, le papillomavirus de cancers du col et le virus herpétique HSV 2 de cancers de l'utérus. Jusqu'à présent, nous avons assimilé l'immunisation au déclenchement d'une réaction immune.

Dans le cas des maladies auto-immunes ou des allergies, il s'agit au contraire d'inhiber une réaction immune nocive. On pourrait vraisemblablement renverser le cours des maladies auto-immunes en supprimant les cellules pathogènes, généralement des lymphocytes *T* CD₄⁺ auxiliaires ou des lymphocytes *T* CD₈⁺ cytotoxiques, ou en modifiant leur action. On suppose qu'en inhibant les



6. LA VACCINATION PAR L'ADN pourrait déclencher une réaction immune puissante et efficace. L'ADN des plasmides pénètre dans les cellules et le gène codant l'antigène voulu s'exprime. L'antigène emprunte alors deux voies : il peut être sécrété et déclencher directement la production d'anticorps (à droite). Il peut aussi être traité dans la cellule modifiée : les fragments antigéniques sont présentés à la surface de la cellule par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, stimulant ainsi les lymphocytes *T* cytotoxiques (à gauche).

lymphocytes auxiliaires TH₁, qui participent aux réactions cytotoxiques et à l'inflammation locale, et en activant les lymphocytes TH₂, qui stimulent notamment la production d'anticorps, on réduirait l'inflammation chronique qui accompagne les maladies auto-immunes. Inversement, dans le cas des maladies allergiques, on pourrait favoriser les cellules TH₁ au détriment des cellules TH₂ qui stimulent les mécanismes de l'allergie.

En conclusion, la vaccination n'est plus aujourd'hui seulement préventive. C'est plutôt un moyen de déclencher des réactions immunitaires, qu'elles servent à prévenir une infection ou à modifier le cours d'une maladie déjà établie.

La vaccination doit procurer une immunité protectrice contre une maladie. Tandis que les médicaments soignent les maladies infectieuses quand elles se produisent, les vaccins arment l'organisme contre les agents infectieux. Le génie génétique nous permet d'envisager la mise au point de nouveaux vaccins qui ne seront plus une étape douloureuse de l'enfance,

mais des outils utiles de prévention et de traitement, tout au long de la vie. Ils seront plus sûrs, plus efficaces, et souvent administrés au niveau des muqueuses plutôt qu'injectés. Ils devraient permettre de traiter diverses maladies infectieuses chroniques, des cancers, des maladies auto-immunes et des allergies.

Rino RAPPUOLI dirige le centre de recherche IRIS de la Société Vaccins Chiron, à Sienne. Sergio ABRIGNANI y dirige le département d'immunologie et Guido GRANDI le département de biologie moléculaire.

Cellular and Molecular Immunology, sous la direction de A.K. Abbas, A.H. Lichtman, J.S. Pober, W.B. Saunders Company, 1994.

Bacterial Pathogenesis : A Molecular Approach, sous la direction de A.A. Salyers et D.D. Whitt, asm Press, Washington D.C., 1994.

Medical Microbiology, sous la direction de Mins, Playfair, Roitt, Wake- lin et Williams, Mosby, 1993.

