

de méthanol), de deux films métalliques constituant les électrodes, du catalyseur et du réseau conducteur qui relie les piles.

Ces piles à combustible peuvent être remplies directement de méthanol dilué. Elles ne délivrent aujourd'hui qu'une faible puissance, mais elles pourraient être assemblées en série dans un faible volume pour dépasser les performances des batteries au lithium. Elles resteront toutefois insuffisantes pour les démarrages, qui nécessiteront l'assistance d'une batterie, également indispensable lors des pics de consommation.

Le Laboratoire américain de propulsion spatiale et l'Université de Californie du Sud mettent aussi au point, ensemble, une micropile dont le combustible serait le méthanol, dont l'électrolyte serait un polymère et dont l'anode serait couverte d'un catalyseur composé d'un alliage de platine et de ruthénium. Des prototypes fournissant une puissance de 10, 40, 150 watts et plus ont fonctionné pendant plus de huit jours en continu à la température de 90 °C.

Comme ces piles ne fonctionnent pas dès qu'il y a plus de deux pour cent de méthanol dans l'eau, on fait passer l'eau produite à la cathode vers une cavité voisine, l'anode, où elle dilue le méthanol pur, augmentant ainsi le rendement du système tout en minimisant sa taille. L'ensemble du système fournit aujourd'hui 30 watts par litre, et l'objectif est de tripler ce chiffre d'ici à la fin de 1999.

La plus mince

Depuis 1990, j'étudie une pile à combustible en couches minces alimentée par un mélange d'hydrogène et d'oxygène. C'est probablement la pile la plus mince et la plus légère proposée jusqu'ici. Son fonctionnement simple devrait permettre de produire un système plus compact et moins cher que les autres. L'électrolyte, perméable aux gaz, a moins de un micromètre d'épaisseur. Cette membrane est en sandwich entre deux films minces de platine, les deux électrodes, dont l'un est exposé au mélange gazeux et l'autre en est isolé par un support (voir la figure 2).

Les molécules d'hydrogène perdent des électrons sur l'électrode de platine en contact direct avec le mélange gazeux, et se décomposent

L'énergie des piles à combustible		
	ÉNERGIE ÉLECTROCHIMIQUE STOCKÉE (en wattheures)	
	En masse (par kilogramme)	En volume (par litre)
PILES À COMBUSTIBLE		
Décane ($C_{10}H_{18}$)	2 400	2 100
Hydrogène liquide	33 000	2 500
Borohydrure de lithium ($LiBH_4$ et $4H_2O$)	2 800	2 500
Hydruure métallique solide ($LaNi_5H_6$)	370	3 300
Méthanol	6 200	4 900
Hydrogène dans des nanofibres de graphite	16 000	32 000
ACCUMULATEURS		
Plomb	30	80
Nickel-cadmium	40	130
Nickel-hydruure métallique	60	200
Ion lithium	130	300

Note : On suppose que l'oxydation de l'hydrogène et des combustibles hydrocarbonés est totale. Les valeurs sont théoriques (maximum thermodynamique), sauf pour les hydruures métalliques et pour les nanofibres de graphite. Les chiffres indiqués pour ces deux matériaux concernent l'hydrogène extractible. Pour les nanofibres de graphite, encore à l'étude, on estime la densité à deux grammes par centimètre cube. Pour les accumulateurs, les valeurs correspondent aux énergies électrochimiques réellement disponibles.

en ions hydrogène, qui diffusent très vite à travers la membrane, vers l'autre électrode. Là, ils se recombient avec les électrons, apportés par le circuit électrique externe, et avec l'oxygène qui a aussi diffusé, produisant de l'eau. La différence de potentiel, aux bornes de la pile est égale à un volt. Elle fonctionne grâce à la proximité des deux électrodes, qui permet une diffusion rapide dans l'électrolyte.

Une seule cellule de ce type, d'une surface de 16 centimètres carrés, fournirait jusqu'à 0,85 watt. Ainsi, une série de six cellules, d'une épaisseur totale de un centimètre seulement, fournirait jusqu'à cinq watts (trois volts avec un courant de 1,7 ampère). Des piles à combustible compactes délivreraient ainsi jusqu'à 1 000 wattheures par kilogramme d'hydruure solide et jusqu'à 1 400 wattheures par litre de méthanol, nettement plus, à masse égale, que les accumulateurs au lithium.

Ces différentes piles à combustible miniatures ne sont encore que des prototypes. La production en série les mettra-t-elle à un prix inférieur à celui des accumulateurs? Les coûts seraient réduits si l'on trouvait une source d'hydrogène plus facile à utiliser que le méthanol ou que les hydruures

métalliques. Récemment, Terry Baker et ses collègues de l'Université Northeastern ont présenté des tubes de graphite dont un seul gramme contiendrait dix litres d'hydrogène. En théorie, 0,5 litre seulement de ce matériau alimenterait un ordinateur portable de 20 watts en continu pendant plus d'un mois.

Les piles à combustible l'emporteront-elles sur les accumulateurs grâce au carbone? Ce serait un retournement de situation amusant : on a mis au point les accumulateurs au lithium qui équipent aujourd'hui les appareils électroniques portables quand on a découvert que certaines formes du carbone peuvent contenir d'importantes quantités de lithium.

Christopher DYER est ingénieur de la Société Motorola.

John O'M. BOCKRIS et Supramaniam SRINIVASAN, *Fuel Cells : Their Electrochemistry*, McGraw-Hill, 1969.

A.J. APPLEBY et F.R. FOULKES, *Fuel Cell Handbook*, Van Nostrand Reinhold, 1989.

C.K. DYER, *A Novel Thin-Film Electrochemical Device for Energy Conversion*, in *Nature*, vol. 343, pp. 547-548, 8 février 1990.

Vaccins génétiques

DAVID WEINER • RONALD KENNEDY

Les biologistes mettent au point des vaccins en assemblant des séquences génétiques. Ils espèrent ainsi lutter efficacement contre le SIDA, le paludisme et d'autres maladies qui résistent aux techniques d'immunisation actuelles.

La vaccination est un progrès indubitable de la médecine : des vaccins ont éradiqué la variole, quasiment supprimé la poliomyélite et sauvé des millions de personnes du typhus, du tétanos, de la rougeole, des hépatites A et B, et d'autres infections graves. Pourtant, de nombreuses maladies mortelles ou invalidantes, notamment le paludisme, le SIDA, l'herpès et l'hépatite C, résistent à l'immunisation, car les vaccins classiques contre ces maladies sont peu efficaces ou font courir des risques inacceptables.

Après avoir été considérés comme dangereux, les vaccins contenant du matériel génétique, tel l'ADN ou l'ARN, sont activement testés. Les premiers essais montrent que ce sont des produits prometteurs.

Les vaccins à l'œuvre

Comme les vaccins classiques, les vaccins génétiques préparent le système immunitaire à neutraliser rapidement des virus, des bactéries ou des parasites dangereux, avant qu'ils ne s'installent dans l'organisme. Les vaccins classiques dupent le système immunitaire parce qu'ils contiennent une forme tuée ou atténuée d'un agent pathogène ou un fragment de cet agent. L'organisme réagit alors comme s'il était assailli par un micro-organisme vivant et actif.

Quand le système immunitaire détecte des antigènes (des protéines ou des sucres produits uniquement par l'agent pathogène), il les attaque de deux manières : la voie humorale et la voie cellulaire. La première vise les agents

pathogènes situés hors des cellules : des anticorps sécrétés par des globules blancs nommés lymphocytes B se fixent spécifiquement sur les antigènes des agents infectieux, neutralisant ou marquant ces derniers, afin que d'autres éléments du système immunitaire les détruisent. La voie cellulaire fait intervenir des lymphocytes T cytotoxiques qui éliminent les agents pathogènes qui ont colonisé les cellules de l'organisme : les lymphocytes T cytotoxiques repèrent des fragments de protéines exposés à la surface des intrus ou des cellules de l'organisme qui ont absorbé ceux-ci. Un contact suffit pour que les cellules infectées et les agents pathogènes soient détruits. Des lymphocytes T auxiliaires activent et coordonnent l'ensemble des mécanismes humoraux et cellulaires.

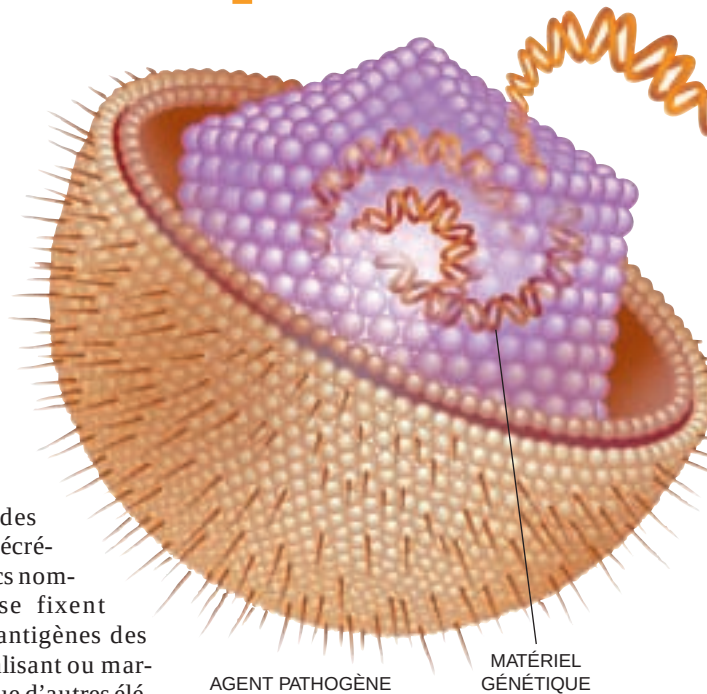
Par ailleurs, l'activation du système immunitaire provoque l'apparition de cellules qui mémorisent les caractéristiques de l'agent pathogène et accélèrent la réaction de l'organisme lors d'une attaque ultérieure. Les vaccins protègent en induisant, de façon similaire, la formation des cellules à mémoire : l'organisme est immunisé.

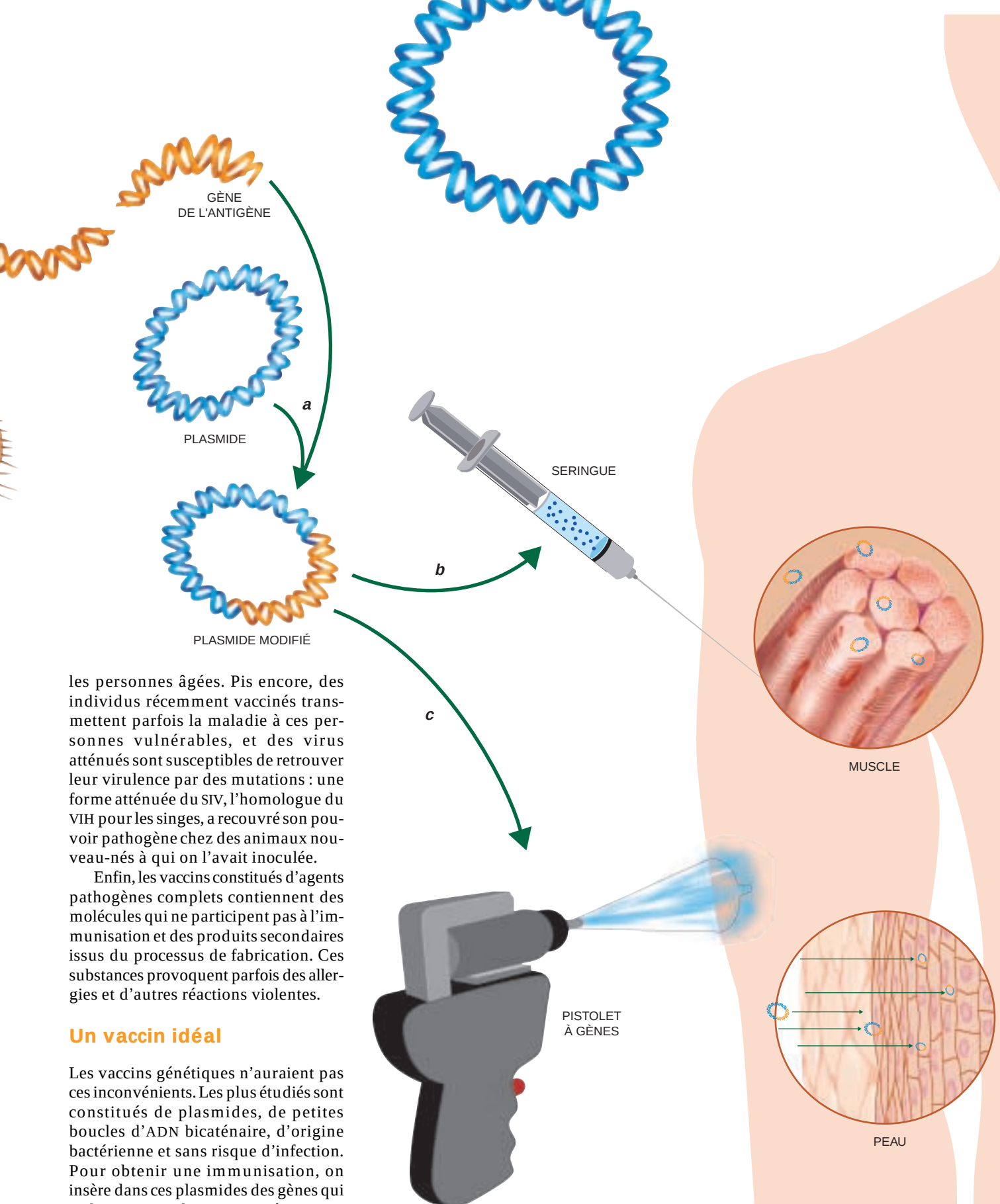
Idéalement, un vaccin doit être efficace et sans danger. Les vaccins classiques le sont-ils ? Les agents pathogènes tués (tels le vaccin contre l'hépatite A ou les vaccins injectables contre la poliomyélite) ou les antigènes isolés à partir d'agents pathogènes (le vaccin contre l'hépatite B) n'infectent pas les cellules, de sorte qu'ils sont bloqués par des réactions humorales et n'activent pas les lymphocytes T cytotoxiques. De telles

réactions sont inefficaces contre de nombreux micro-organismes qui pénètrent dans les cellules. De surcroît, la protection par des virus morts est souvent provisoire et nécessite des rappels périodiques.

En revanche, les micro-organismes vivants atténués, généralement des virus, pénètrent dans les cellules et libèrent des antigènes qui sont ensuite exposés par les cellules infectées. Ces antigènes activent ainsi les lymphocytes T cytotoxiques et, de plus, déclenchent la libération d'anticorps. Cette double activité – humorale et cellulaire – bloque l'infection par de nombreux virus et assure une immunité forte dans les cas où une réaction humorale seule serait probablement insuffisante. De même, les vaccins vivants, tels ceux de la rougeole, des oreillons, de la rubéole, de la poliomyélite par voie orale ou de la variole confèrent souvent une immunité de longue durée.

Malgré leur supériorité, ces vaccins vivants ne sont pas la panacée : certains sont insuffisamment efficaces chez quelques individus ou, au contraire, ils provoquent parfois des troubles chez des personnes dont le système immunitaire est défaillant, telles les personnes atteintes d'un cancer et traitées par chimiothérapie, les victimes du SIDA ou





les personnes âgées. Pis encore, des individus récemment vaccinés transmettent parfois la maladie à ces personnes vulnérables, et des virus atténués sont susceptibles de retrouver leur virulence par des mutations : une forme atténuée du SIV, l'homologue du VIH pour les singes, a recouvré son pouvoir pathogène chez des animaux nouveaux-nés à qui on l'avait inoculée.

Enfin, les vaccins constitués d'agents pathogènes complets contiennent des molécules qui ne participent pas à l'immunisation et des produits secondaires issus du processus de fabrication. Ces substances provoquent parfois des allergies et d'autres réactions violentes.

Un vaccin idéal

Les vaccins génétiques n'auraient pas ces inconvénients. Les plus étudiés sont constitués de plasmides, de petites boucles d'ADN bicaténaire, d'origine bactérienne et sans risque d'infection. Pour obtenir une immunisation, on insère dans ces plasmides des gènes qui codent une ou plusieurs protéines antigéniques normalement synthétisées par un agent pathogène, évitant soigneusement les gènes qui permettraient un assemblage des particules virales ou le déclenchement d'une maladie.

1. POUR FABRIQUER UN VACCIN GÉNÉTIQUE, on isole un ou plusieurs gènes d'un agent pathogène que l'on insère dans des plasmides (a), des boucles d'ADN. On introduit alors ces plasmides dans des cellules, souvent par injection intramusculaire (b) ou par un pistolet à gènes (c). Les gènes sélectionnés codent des antigènes – des substances qui provoquent la réaction immunitaire – synthétisés normalement par l'agent pathogène.

Ces vaccins sont administrés par injection ou à l'aide d'un «pistolet à gènes». L'injection, généralement en intramusculaire, amène les plasmides près des cellules musculaires, tandis que le pistolet à gènes utilise de l'hélium pour propulser de petites billes d'or, recouvertes des plasmides, dans les cellules superficielles de la peau ou des muqueuses. Quelques plasmides recombinés atteignent le noyau de cellules de l'organisme et leur font synthétiser les protéines codées par les gènes insérés dans les plasmides. Comme les protéines d'un agent pathogène actif, ces protéines déclenchent une immunité humorale (la libération d'anticorps) lorsqu'elles sortent des cellules, et une immunité cellulaire (l'activation de lymphocytes *T* cytotoxiques) quand elles sont dégradées et exposées à la surface des cellules qui les produisent ou qui les absorbent.

Bien que les vaccins à ADN activent les deux voies du système immunitaire, ils ne provoquent pas d'infection, car ils sont dépourvus des gènes nécessaires à la réplication de l'agent pathogène. Simples à concevoir et à produire en grandes quantités à un coût relativement faible, ils sont aussi stables que les autres vaccins. Enfin, l'insertion de gènes de différentes souches d'un agent pathogène procurerait en une seule vaccination une immunité contre plusieurs souches de micro-organismes variables, tels le virus de la grippe et le VIH.

Quelques biologistes testent des vaccins constitués d'ARN, une molécule analogue à l'ADN, mais composée d'un seul brin. Dans les cellules, l'ARN est l'intermédiaire de synthèse entre les gènes, composés d'ADN, et les protéines qu'ils codent. L'ARN est une molécule moins stable que l'ADN, de sorte que les vaccins à ARN seraient

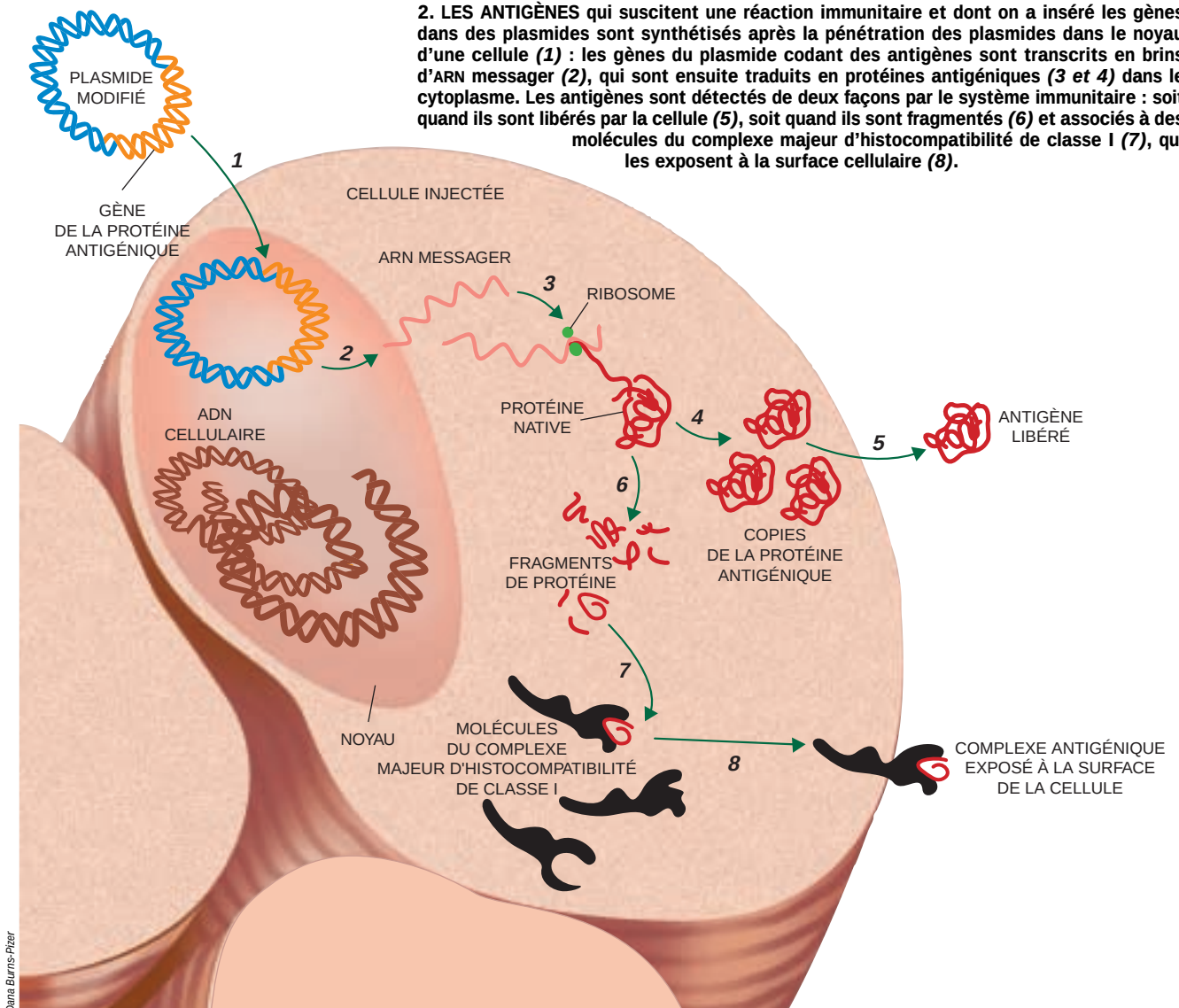
difficiles à fabriquer et à stocker. À terme, on palliera probablement ces défauts. Ici, nous ne considérerons que les vaccins à ADN, plus étudiés.

De l'indésirable au convoité

Les vaccins génétiques sont nés d'un demi-siècle d'études fondamentales. Dans les années 1950 et 1960, des expériences sans rapport avec les vaccins ont montré que l'introduction de matériel génétique dans les cellules d'un animal déclenche la synthèse des protéines codées, ainsi que celle d'anticorps ciblés contre ces protéines. Ultérieurement, quelques biologistes ont même utilisé ce phénomène pour établir que des gènes codaient des protéines.

Puis, dans les années 1970 et au début des années 1980, les biologistes qui étudiaient la thérapie génique

2. LES ANTIGÈNES qui suscitent une réaction immunitaire et dont on a inséré les gènes dans des plasmides sont synthétisés après la pénétration des plasmides dans le noyau d'une cellule (1) : les gènes du plasmide codant des antigènes sont transcrits en brins d'ARN messager (2), qui sont ensuite traduits en protéines antigéniques (3 et 4) dans le cytoplasme. Les antigènes sont détectés de deux façons par le système immunitaire : soit quand ils sont libérés par la cellule (5), soit quand ils sont fragmentés (6) et associés à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (7), qui les exposent à la surface cellulaire (8).



(l'introduction, dans un organisme malade, de gènes destinés à corriger des désordres héréditaires) ont remarqué que des protéines synthétisées à partir de gènes thérapeutiques étaient parfois détruites par des réactions immunitaires.

Enfin, au début des années 1990, quelques équipes ont cherché si ces réactions, initialement jugées néfastes, pouvaient être utilisées pour des vaccinations. La plupart des biologistes étaient sceptiques : l'immunité engendrée suffirait-elle à bloquer une infection ? En 1992, quatre équipes, dont celle de l'un d'entre nous (D. Weiner), ont montré que ce scepticisme n'était pas justifié.

D'une part, l'inoculation de vaccins à ADN dans des cellules stimule le système immunitaire de rongeurs et de primates, provoquant des réactions humorales et cellulaires contre plusieurs agents pathogènes et également contre certains cancers ; d'autre part, plusieurs types d'administration différents conduisent à la même protection. De surcroît, des techniques qui favorisent l'introduction de l'ADN dans les cellules renforcent les réactions.

Le premier test clinique a été effectué en 1995 : on a inoculé des plasmides contenant des gènes du VIH à des patients déjà infectés par ce virus, afin d'établir l'innocuité d'un vaccin génétique. Puis, en 1996, des médecins ont injecté pour la première fois des gènes (codant des protéines du VIH ou du virus de la grippe) à des personnes saines, et non à des personnes infectées par un virus. Aucun effet secondaire notable n'est apparu.

Certains vaccins testés visent à prévenir diverses infections, tels le SIDA, l'herpès, la grippe, l'hépatite B et le paludisme ; d'autres doivent renforcer l'immunité réduite de patients déjà infectés par le VIH, d'autres encore devraient être des traitements contre des cancers, notamment les lymphomes et les affections malignes de la prostate et du côlon (bien que les cancers

ne soient pas des maladies infectieuses, le renforcement immunitaire devrait aider l'organisme à lutter contre eux).

Les premières observations sont encourageantes : des vaccins contre le VIH ont stimulé des réactions humorales et cellulaires ; des plasmides porteurs d'antigènes du parasite responsable du paludisme ont provoqué des réactions immunitaires cellulaires notables ; et un vaccin contre l'hépatite B a entraîné une synthèse d'anticorps suffisante, chez un patient, pour prévenir l'infection. Toutefois, dans de nombreux cas, les vaccins génétiques devront probablement être associés à des molécules, nommées adjuvants, qui stimulent le système immunitaire.

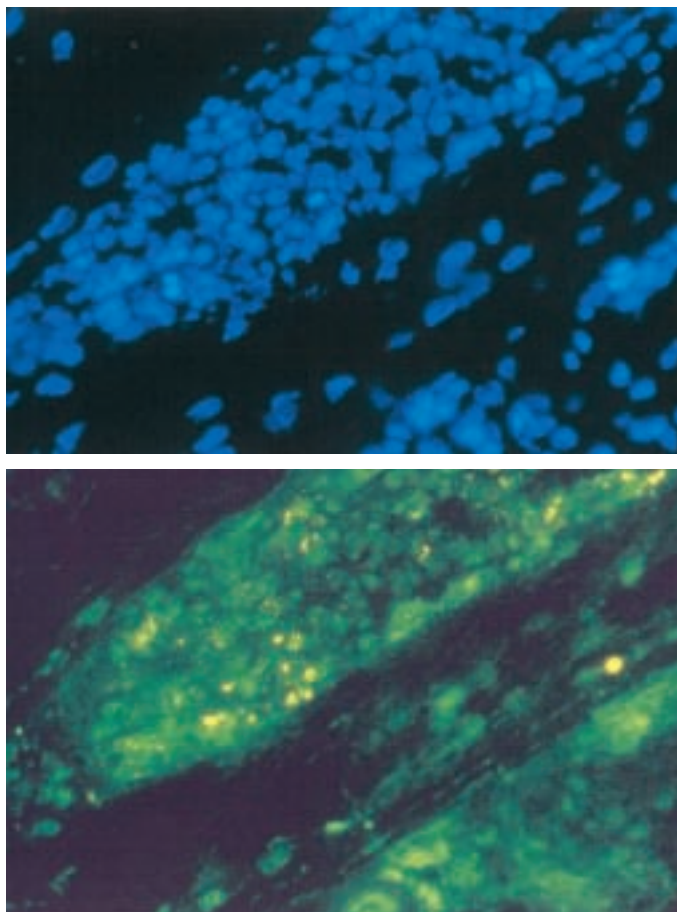
Vaccin génétique : mode d'emploi

L'étude du fonctionnement des vaccins à ADN devrait fournir des indications propres à renforcer leur efficacité. Pendant des années, les immunolo-

gistes n'ont pas compris comment les vaccins à ADN activent les lymphocytes *T* cytotoxiques... En théorie, de simples morceaux d'ADN, insérés dans des cellules qui exposent ensuite à leur surface des fragments des antigènes codés, ne devraient pas agir ainsi. Des cellules présentatrices d'antigènes (d'autres globules blancs) devraient d'abord exposer les mêmes fragments antigéniques que les cellules inoculées, accompagnées d'une molécule co-stimulatrice, un second signal ; les lymphocytes *T* ne détruisent les cellules infectées qu'après avoir reconnu les cellules présentatrices d'antigènes (voir l'encadré des deux pages suivantes).

Contrairement à ce que de nombreux biologistes pensaient, on a progressivement compris que quelques plasmides parviennent jusqu'aux cellules présentatrices d'antigènes, qui disposent alors des antigènes à côté des molécules co-stimulatrices et déclenchent ainsi l'activation des lymphocytes *T*. En pratique, on devra donc privilégier les modes d'administration qui favorisent l'insertion des plasmides dans les cellules de présentation des antigènes.

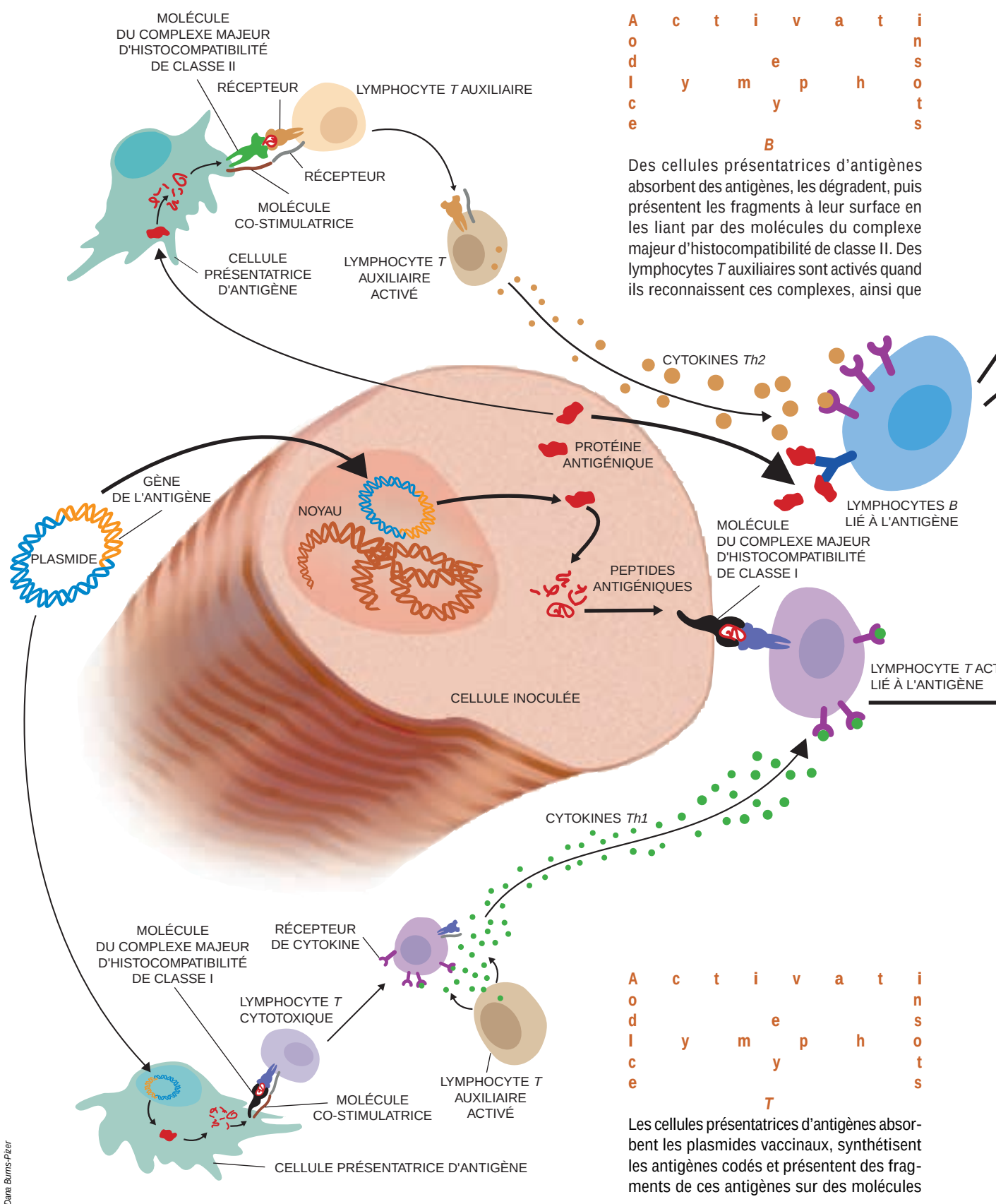
D'autres études récentes ont montré que l'ADN plasmidique, qui véhicule les gènes codant les antigènes, renforce également la réaction immunitaire provoquée par les antigènes, probablement grâce à une proportion différente des composants de l'ADN. L'ADN est une double hélice composée par l'enchaînement de groupes chimiques nommés nucléotides, qui se distinguent par les « bases azotées » qu'ils contiennent ; ces bases sont l'adénine (A), la guanine (G), la cytosine (C) ou la thymine (T). Dans l'ADN des plasmides bactériens, la fréquence des séquences guanine-cytosine (GC) est supérieure à celle de l'ADN des vertébrés. En outre, les séquences GC des plasmides bactériens sont souvent dépourvues de groupe méthyle ($-CH_3$), contrairement à l'ADN des vertébrés.



3. CES CELLULES MUSCULAIRES, colorées en bleu par un marqueur (*en haut*), ont intégré un gène du VIH après la vaccination par un plasmide où l'on avait inséré ce gène. La protéine codée par le gène viral est repérée par un marqueur vert (*en bas*). Ces micrographies démontrent que les vaccins à ADN provoquent la synthèse des protéines nécessaires aux réactions immunitaires.

Veipandi Aiyavoo, University of Pennsylvania

Comment fonctionnent les vaccins à ADN



Apparemment, l'organisme des vertébrés interprète la présence de paires GC non méthylées comme un signal de danger : des mécanismes immunitaires primitifs tenteraient alors d'éliminer l'envahisseur sans chercher à reconnaître des antigènes.

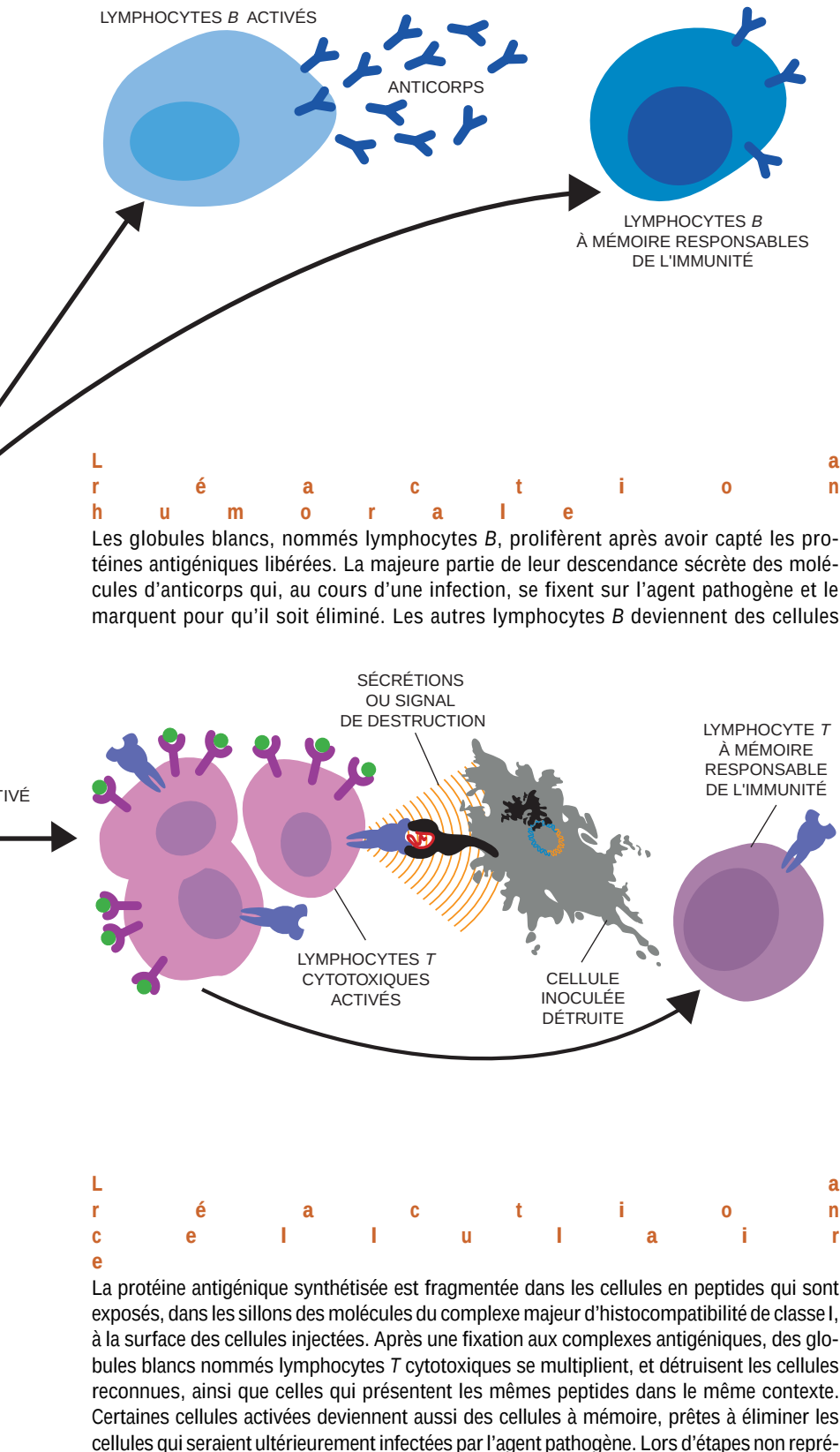
Ingénierie pour un effet optimal

Tandis que des équipes explorent le mode d'action des vaccins génétiques, des immunologistes cherchent à accroître la réactivité immunitaire globale et à favoriser les réactions cellulaires. Certains ont montré que l'ADN plasmidique provoque une réaction immunitaire maximale lorsque les séquences GC sont accompagnées de deux purines (A ou T) du côté de la cytosine, et de deux pyrimidines (G ou C) du côté de la guanine. Chez des souris, les plasmides comportant de telles séquences immunostimulantes induisent une activité des lymphocytes T cytotoxiques et des anticorps plus importante que celle que provoquent les mêmes plasmides sans ces séquences.

D'autres groupes étudient les molécules, nommées cytokines, que les cellules du système immunitaire libèrent pour régler leurs propres activités, ainsi que les activités des autres globules blancs. L'incorporation de gènes codant des cytokines, dans les plasmides porteurs d'antigènes ou dans des plasmides séparés, stimule la réaction immunitaire. Par exemple, l'inclusion du gène d'un facteur de prolifération de cellules précurseurs de certains globules blancs amplifie l'ensemble des réactions immunitaires, en stimulant l'apparition des cellules représentatives d'antigènes.

D'autres équipes encore étudient l'effet des gènes codant des cytokines qui activent les lymphocytes T cytotoxiques. Chez la souris et chez l'être humain, des lymphocytes T auxiliaires, nommés *Th1*, sécrètent des cytokines qui favorisent la réaction cellulaire, tandis que les cytokines des lymphocytes *Th2* favorisent la synthèse d'anticorps.

Ainsi, un vaccin incluant des gènes qui codent des antigènes du VIH et l'interleukine-12 (une cytokine de lymphocyte *Th1* classique) diminue la production des anticorps anti-VIH chez des souris « immunisées », mais augmente la capacité de réaction des lymphocytes T cytotoxiques aux antigènes du VIH. Cette observation est très



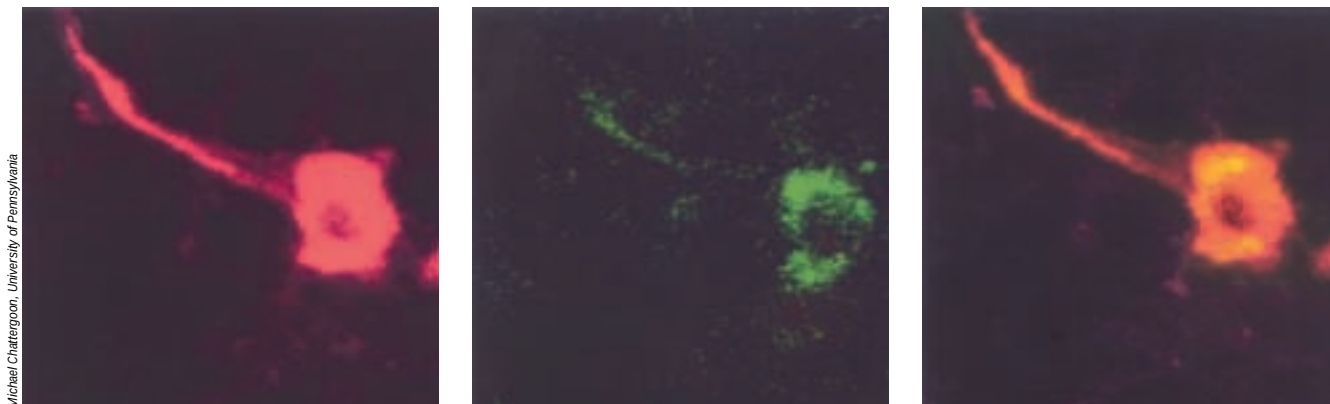
encourageante, car des expériences récentes indiquent que l'activation des lymphocytes *T* cytotoxiques est la clé d'un blocage de la réplication du VIH.

On pourrait également introduire, dans les plasmides vaccinaux, des gènes qui codent les chémokines, de

petites molécules qui attirent les cellules présentatrices d'antigènes et des lymphocytes *T* vers les tissus lésés ou infectés. Comme les cytokines, chacune de ces substances agit sur des cellules particulières et a des effets spécifiques. Un choix approprié de

gènes de chémokines et de gènes de cytokines optimisera le type de réaction immunitaire et son intensité.

Enfin, on imagine même de fabriquer des vaccins qui n'activeraient pas les cellules présentatrices d'antigènes classiques : si l'on introduisait dans les



4. L'ABSORPTION des vaccins à ADN par les cellules présentatrices d'antigènes est essentielle à l'induction de l'immunité. Dans un tissu exposé à un vaccin à ADN, les cellules présentatrices d'antigènes ont été marquées en rouge (à gauche), et les cellules qui ont synthé-

tisé l'antigène codé par le vaccin, en vert (au centre). Sur la superposition des deux images, les cellules présentatrices d'antigènes ayant absorbé le vaccin et produit la protéine codée apparaissent en orange (à droite).

Les test des vaccins à ADN

Ce tableau répertorie certains des tests cliniques qui évaluent l'innocuité et l'efficacité immunitaire des vaccins

à ADN. Tous les vaccins testés ont été bien tolérés, et les déterminations d'efficacité sont en cours.

OBJECTIF	PROTÉINES CODÉES PAR LES GÈNES	RÉSULTATS
Prévention de l'hépatite B	Antigène de surface de l'hépatite B	Réactions humorales et cellulaire
Prévention de l'herpès	Glycoprotéine de l'herpès	Analyses immunologiques en cours
Prévention du SIDA	Protéines de l'enveloppe et de régulation, ou protéines de la capsid et enzymes de réplication	Réactions cellulaires (l'ensemble des gènes sera probablement testé dans un seul vaccin)
Prévention de la grippe	Hémagglutinine	Analyses immunologiques en cours (l'essai est terminé)
Prévention du paludisme	Protéine d'une des formes du parasite	Réactions cellulaires
Thérapie du SIDA	Protéines de l'enveloppe et régulatrices, ou protéines TAT, NEF et régulatrices	Réactions humorales dans le premier essai. Réactions cellulaires dans un autre essai
Thérapie du SIDA	Protéines de l'enveloppe, régulatrices et de la capsid, et enzymes impliquées dans la réplication du VIH	Ce vaccin a été associé à une trithérapie, analyses immunologiques en cours
Thérapie des adénocarcinomes du sein et de l'intestin	Antigène carcinoembryonnaire	Réactions cellulaires
Thérapie des lymphomes des lymphocytes <i>B</i>	Immunoglobuline	Réactions humorales
Thérapie des lymphomes cutanés des lymphocytes <i>T</i>	Récepteur de lymphocyte <i>T</i>	Analyses immunologiques en cours (l'essai est terminé)
Thérapie du cancer de la prostate	Antigène spécifique de la membrane prostatique	Analyses immunologiques en cours

plasmides le gène d'un antigène associé au gène d'une molécule co-stimulatrice normalement synthétisée par une cellule présentatrice d'antigènes, les cellules inoculées présenteraient alors à la fois l'antigène et le second signal essentiel.

La programmation des vaccins

Lorsque l'efficacité des vaccins génétiques sera établie, les médecins ajouteront probablement des plasmides vaccinaux à des vaccins classiques, afin d'améliorer les effets de ces derniers. Par exemple, si l'on connaît une protéine qui provoque seulement l'apparition d'une réaction humorale efficace et un plasmide qui induit une réaction cellulaire, on mélangera les deux composants, afin d'obtenir une meilleure efficacité. Puis, quand on connaîtra plus finement les activations des diverses cellules immunitaires, on ne construira plus que des vaccins génétiques.

Naturellement, bien des questions subsistent, et la tâche des immunologistes est titanesque. L'ADN délivré en tant que médicament induit-il une réaction immunitaire contre le propre ADN de l'organisme? Avec la plupart des vaccins à ADN, la synthèse de protéines antigéniques cesse au bout d'un mois environ : en augmentant la durée de vie du plasmide, renforce-t-on l'immunité ou, au contraire, provoque-t-on une attaque des tissus sains, non vaccinés? Quelle est la durée de l'immunité chez les êtres humains? Pourquoi les réactions immunitaires varient-elles chez les divers individus? Quels sont les doses et les systèmes d'administration les plus efficaces? Comment peut-on mieux cibler certaines cellules, par exemple les cellules présentatrices d'an-

tigènes, et augmenter la capture cellulaire des plasmides? Quels gènes des agents pathogènes sont-ils les plus efficaces et les plus sûrs?

Les essais cliniques qui évaluent l'efficacité de la première génération des vaccins à ADN seront terminés dans plus de dix ans. Que ces premiers vaccins soient ou non commercialisés, ils éclaireront les mécanismes fondamentaux de l'immunité et serviront à la conception de vaccins de deuxième génération, plus efficaces.

Aujourd'hui, les immunologistes ignorent quels sont les meilleurs composants immunitaires contre les divers agents pathogènes et comment activer ces composants. Toutefois, des plans d'expériences bien faits et de nombreux vaccins génétiques testés sur de petits animaux devraient rapidement donner les informations nécessaires à la conception de vaccins efficaces.

En préparation de ces études, des biologistes créent des «banques de gènes d'agents pathogènes», composées de nombreux plasmides portant chacun un gène. On prévoit d'administrer à des animaux de laboratoire des groupes de tels plasmides, avant d'infecter les animaux vaccinés par les agents pathogènes vivants. On identifiera le lot le plus efficace, puis on le subdivisera, et l'on répétera les tests jusqu'à l'obtention du mélange d'antigènes le plus efficace.

Lorsque les mécanismes immunitaires de l'organisme face aux divers agents pathogènes seront ainsi élucidés, les immunologistes concevront des vaccins qui provoqueront des réactions précises. La rationalisation de la mise au point des vaccins génétiques autorisera probablement de nouvelles thérapies immunitaires contre le cancer et contre de nombreuses infections aujourd'hui incurables.

David WEINER est professeur de pathologie à l'Université de Pennsylvanie. Ronald KENNEDY est professeur d'immunologie et de microbiologie à l'Université de l'Oklahoma.

J.B. ULMER et al., *Heterologous Protection against Influenza by Injection of DNA Encoding a Viral Protein*, in *Science*, vol. 259, pp. 1745-1749, 19 mars 1993.

M.A. BARRY, W.C. LAI et S.A. JOHNSTON, *Protection against Mycoplasma Infection Using Expression-Library Immunization*, in *Nature*, vol. 377, pp. 632-635, 19 octobre 1995.

Mark ROMAN et al., *Immunostimulatory DNA Sequences Function as T Helper-I Promoting Adjuvants*, in *Nature Medicine*, vol. 3, n° 8, pp. 849-854, août 1997.

Adam D. COHEN, Jean D. BOYER et David B. WEINER, *Modulating the Immune Response to Genetic Immunization*, in *FASEB Journal*, vol. 12, n° 15, pp. 1611-1626, décembre 1998.

Harriet L. ROBINSON et al., *Neutralizing Antibody-Independent Containment of Immunodeficiency Virus Challenges by DNA Priming and Recombinant Pox Virus Booster Immunizations*, in *Nature Medicine*, vol. 5, n° 5, pp. 526-534, mai 1999.

La détection des neutrinos massifs

EDWARD KEARNS • TAKAAKI KAJITA • YOJI TOTSUKA

Sous le mont Ikenoyama, au Japon, un détecteur géant a montré que les neutrinos se métamorphosent lors de leur propagation. Cette découverte conduit à penser que la masse des neutrinos n'est pas nulle.

