

Une chaîne complexe à maîtriser

La construction d'une image réaliste à partir d'un environnement 3D nécessite de reproduire les phénomènes physiques des interactions entre la lumière et les objets. La compréhension de chaque phénomène permet de définir un modèle mathématique et d'en déduire un algorithme pour le reproduire le plus fidèlement possible. Avec cette méthodologie, on peut non seulement comprendre certains mécanismes physiques, mais également les faire « fonctionner » pour les reproduire et les valider en les comparant à des mesures.

L'un des grands défis actuels concerne le calcul de tous les échanges lumineux possibles entre les objets eux-mêmes alors qu'ils se déplacent à 60 images par seconde. Les méthodes actuelles en temps réel simplifient les calculs pour permettre un affichage suffisamment rapide, mais c'est au détriment de la qualité de la simulation.

Cependant, l'affichage lui-même n'est qu'une partie du processus de la synthèse d'images. La chaîne complète doit être minutieusement maîtrisée, avec des difficultés de mise en œuvre pour chaque partie : la construction de la forme d'objets 3D complexes (les outils de modélisation géométrique) ; l'animation pour les déplacer de façon réaliste : par exemple, faire marcher, courir ou tomber un humanoïde est difficile à comprendre, concevoir et programmer, de même que les interactions d'objets lorsqu'ils se heurtent, par exemple ; la définition des matériaux utilisés, avec éventuellement le placage de textures et les sources lumineuses. Les calculs des interactions lumineuses et l'affichage de l'image correspondent à la dernière partie de ce processus.

Le jeu vidéo et le cinéma sont les applications les plus visibles de la synthèse d'images, mais d'autres domaines bénéficient de ces tra-

vaux. Par exemple, les concepteurs dans les domaines de l'automobile ou de l'aéronautique exploitent ces outils pour obtenir des représentations 3D avant la construction effective. La publicité audiovisuelle, les simulateurs de conduite ou de vol, l'architecture, l'archéologie, l'imagerie médicale constituent d'autres exemples de recherches actives dans le monde.

Si certains chercheurs s'intéressent à reproduire le plus fidèlement possible les phénomènes naturels ou créent des photographies d'environnements réels avec les méthodes de rendu à base d'images, d'autres proposent des systèmes alternatifs, par exemple destinés à produire un affichage non pas photoréaliste, mais expressif, avec des styles de dessin animé, des effets d'aquarelle, etc. L'informatique renouvelle alors les méthodes de l'art pictural.

Daniel Meneveau, Université de Poitiers,
Département Signal, image, communications

60 images par seconde, les réalisateurs des films d'animation n'ont pas à se soucier du temps nécessaire pour produire un rendu de scène 3D : les images sont calculées à l'avance.

Berner le joueur

Il existe une autre alternative au lancer de rayons : elle consiste à berner l'observateur. Après tout, la prochaine génération de jeux n'a peut-être pas besoin d'un éclairage et de réflexions d'une parfaite exactitude physique, comme c'est le cas actuellement. La communauté du graphisme en temps réel a créé maintes astuces pour produire de belles images. Par exemple, NVIDIA diffuse une démonstration en temps réel où un processeur graphique produit l'effet de translucidité de la peau humaine, c'est-à-dire montre la diffusion de la lumière à travers ce tissu. Des techniques de filtrage intelligent peuvent aussi produire des images réalistes difficiles à distinguer d'un affichage par lancer de rayons.

Cependant, les approches reposant sur des astuces ont leurs limites. Chacune est en général très spécialisée et tend à faire mauvais ménage avec d'autres. Par exemple, il faudrait un codage acrobatique pour simuler un éclairage indirect sur un visage humain avec une technique à effet de translucidité. C'est cela qui rend, au bout du compte, le lancer de rayons si attrayant.

Il change facilement d'échelle en augmentant le nombre d'instructions par seconde, et on peut reproduire des effets de lumière complexes en traçant tout simplement davantage de rayons.

Lors de l'édition 2009 de la conférence annuelle du SIGGRAPH (*Special Interest Group on Graphics and Interactive Techniques*), le rendez-vous majeur de la recherche en informatique graphique, son festival d'animation sur ordinateur a présenté une nouvelle session « Rendu en temps réel ». Parallèlement aux œuvres « pré-rendues » (films d'animation), qui constituaient le plat de résistance de la conférence, les développeurs y réalisaient des démonstrations de leurs jeux et d'autres applications en temps réel. Par exemple, Intel, à l'aide de son architecture de processeurs central *Nehalem*, lancée fin 2008, a présenté un jeu utilisant la technique du lancer de rayons et affichant environ 15 images par seconde. Il figurait un fond marin visible à travers la surface scintillante d'un lagon.

Nul doute donc que la technologie progresse. Billy Zelnack, vétéran des jeux vidéo, déclarait il y a quelques années, avec un mélange d'ironie et d'espoir : « Dans pas si longtemps, les ordinateurs seront rapides. » Ces mots restent valables. Nous pouvons ajouter, avec moins d'ambiguïté : « Dans pas si longtemps, le photoréalisme s'affichera en temps réel. » ■

✓ SUR LE WEB

<http://www.afig.fr>

<http://www.siggraph.org/>

[http://www.presence-pc.com/
tests/raytracing-rasterisation-
23129/8/](http://www.presence-pc.com/tests/raytracing-rasterisation-23129/8/)

<http://graphics.ucsd.edu/~henrik/>

✓ BIBLIOGRAPHIE

T. Akenine-Möller et al., *Real-Time Rendering*, 3^e éd., A.K. Peters, 2008.

B. Péroche et D. Bechmann, *Informatique graphique et rendu*, Hermès-Lavoisier, 2007.

R. Malgouyres, *Algorithmes pour la synthèse d'images et l'animation 3D*, 2^e éd., Dunod, 2005.

H. W. Jensen, *Realistic Image Synthesis Using Photon Mapping*, 2^e éd., A.K. Peters, 2005.

J. D. Foley, *Introduction à l'infographie*, Vuibert, 2000.



SOUTENEZ

REPORTERS SANS FRONTIÈRES

ACHETEZ LE NOUVEL ALBUM

100 PHOTOS DE
DAVID BURNETT
 POUR LA LIBERTÉ DE LA PRESSE

EN VENTE PARTOUT DÈS LE 9 DÉCEMBRE
9,90 € SEULEMENT

L'INFORMATION EST PRÉCIEUSE, PROTÉGEONS-LA ENSEMBLE

**REPORTERS
 SANS FRONTIÈRES**
 POUR LA LIBERTÉ DE LA PRESSE
www.rsf.org



avec le soutien de

presstalis

RELAY

Table 31.



FIG. 68.

Le retour des vaccins à ADN

Après plusieurs faux départs et échecs, une nouvelle génération de vaccins et de médicaments à base d'ADN nu est entrée dans la phase des essais cliniques.

Matthew Morrow et David Weiner

Il y a dix ans, des scientifiques des Instituts américains de la santé (NIH) testèrent deux nouveaux types de vaccins contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le sida. L'un d'eux était constitué d'anneaux d'ADN, des plasmides, dont chacun portait un gène codant une protéine du virus ; le produit, qualifié de vaccin à ADN, contenait cinq gènes au total. Le second vaccin comprenait un adénovirus porteur d'un gène codant une protéine virale. Dans le premier cas, le vaccin devait conduire les propres cellules du receveur à produire cinq protéines du VIH pour qu'elles provoquent des réactions immunitaires contre le virus. Dans le second cas, l'adénovirus vecteur devait stimuler les cellules immunitaires tout en les dirigeant contre la protéine virale.

Les résultats des essais cliniques du vaccin à ADN furent négatifs, ce qui porta un grand coup à ceux qui croyaient à cette approche. Les personnes vaccinées réagirent faiblement contre les cinq protéines du virus, voire pas du tout. À l'inverse,

la réaction immunitaire au second vaccin à base d'adénovirus modifié fut puissante. Pour les chercheurs et les sociétés pharmaceutiques, les adénovirus apparurent comme la meilleure solution pour que l'organisme produise des protéines vaccinales anti-VIH.

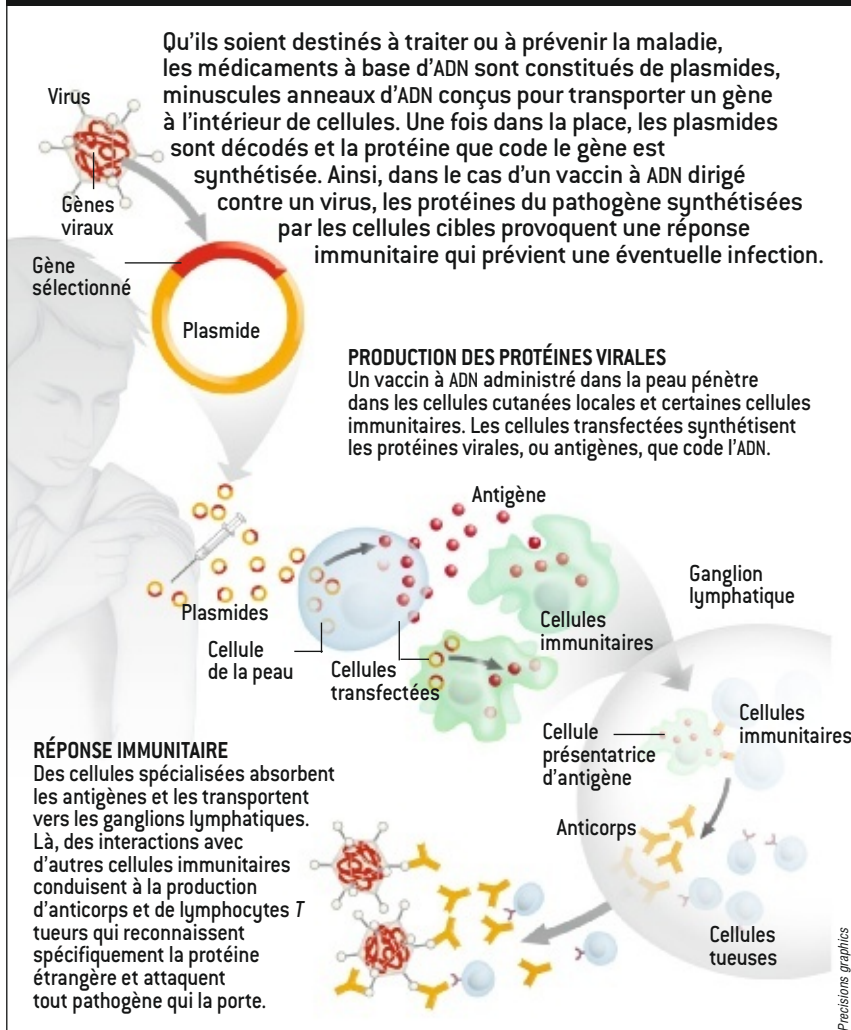
Cependant, convaincus que les vaccins à ADN restaient prometteurs, des scientifiques se sont remis au travail pour chercher des moyens de renforcer leur efficacité. Ces efforts commencent à payer. Une nouvelle génération de vaccins à base de plasmides a montré, dans des études réalisées chez l'homme et chez l'animal, une certaine efficacité tout en conservant la sécurité et d'autres bénéfices qui font l'attrait des vaccins à ADN. La même stratégie s'étend désormais à d'autres formes de thérapie immunitaire et à l'administration de médicaments. Les vaccins et thérapies à base d'ADN pourraient un jour permettre de lutter contre plusieurs maladies actuellement dépourvues de traitement efficace.

L'ESSENTIEL

- ✓ Les vaccins et thérapies à base d'ADN nu ont échoué lors des premiers essais cliniques.
- ✓ De nouvelles constructions génétiques et méthodes d'administration ont rendu le procédé plus efficace.
- ✓ Plusieurs essais réalisés chez l'animal et l'homme confirment que l'ADN nu peut faire partie de la panoplie des vaccins et thérapies à développer.

Stuart Bradshaw

COMMENT AGISSENT LES MÉDICAMENTS À BASE D'ADN



du plasmide, après avoir été synthétisée par les cellules, attire l'attention des sentinelles de l'immunité. Les plasmides peuvent donc être utilisés à plusieurs reprises chez la même personne pour apporter divers gènes, sans que l'on ait à craindre une immunité contre le vaccin lui-même.

Lors des premiers essais de vaccins à ADN, les faibles réponses immunitaires firent échouer le projet. Ces échecs provenaient vraisemblablement de ce que les plasmides n'entraient pas dans un nombre suffisant de cellules ; et lorsqu'ils y pénétraient, la cellule hôte ne produisait pas assez de protéines susceptibles de déclencher une réaction immunitaire.

Un concurrent pas si efficace

Cependant, l'approche concurrente des vecteurs adénoviraux a finalement rencontré un obstacle plus important. En 2007, le Laboratoire pharmaceutique Merck a lancé l'essai clinique STEP, une étude de grande ampleur d'un vaccin contre le VIH utilisant un vecteur adénoviral nommé *AdHu5* pour transporter des gènes viraux. Quelque 3000 sujets qui n'étaient pas porteurs du VIH ont reçu le vaccin ou le placebo.

À mesure que l'essai avançait, un signe inquiétant est apparu : les personnes vaccinées n'étaient pas mieux protégées que celles qui avaient reçu le placebo. Elles paraissaient même plus vulnérables à l'infection. Un décompte réalisé à mi-parcours de l'étude indiqua que 49 hommes sur les 914 du groupe vacciné étaient devenus séropositifs, alors que c'était le cas pour 33 hommes sur 922 dans le groupe placebo. Durant l'été 2009, l'essai STEP a alors été suspendu.

Les données sont toujours en cours d'analyse. Mais quelques éléments indiquent que le vecteur *AdHu5* serait en cause. Chez les personnes présentant une immunité préexistante à l'adénovirus correspondant au vecteur – un banal virus de rhume –, le système immunitaire a pu attaquer le vaccin lui-même. On ne sait pas en revanche pourquoi les personnes vaccinées semblaient plus sensibles à l'infection par le VIH.

Durant les années précédant l'essai STEP, des chercheurs ont tenté d'apporter des solutions aux problèmes de la première génération des vaccins à plasmides. Leurs efforts visaient plus particulièrement à améliorer la pénétration des

Quand les vaccins à ADN commencèrent à faire parler d'eux, au début des années 1990, leur simplicité apparut immédiatement. Les principaux composants du vaccin sont des plasmides, c'est-à-dire des constructions d'ADN intégrant des gènes codant une ou plusieurs protéines d'un agent pathogène. Les cellules recevant ces plasmides produiraient ces protéines, mais ne contiendraient pas d'instructions pour fabriquer l'agent pathogène entier.

Lorsqu'un plasmide pénètre dans la cellule receveuse – dite cellule hôte, par un processus de transfection –, la machinerie moléculaire qui décode normalement l'ADN commence à lire le gène de l'agent pathogène qui y est inséré. Elle synthétise la protéine souhaitée, qui est reconnue comme étrangère par les cellules immunitaires, comme si l'organisme était infecté. Le système immunitaire développe alors une réponse spécifique de

cet agent dont il garde une mémoire à long terme, ce qui le rend capable de réagir plus fortement et plus vite contre la protéine étrangère en cas de nouvelle infection. La simple introduction d'un plasmide portant un gène pourrait ainsi protéger contre l'agent pathogène.

En plus de leur simplicité, les vaccins à ADN offrent en théorie plusieurs avantages par rapport aux vaccins classiques. Par exemple, pour élaborer un vaccin contre la grippe, il faut manipuler et cultiver des virus « vivants » et le processus de production demande au moins quatre à six mois. Le vaccin, une fois mis au point, doit être maintenu à basse température. Les vaccins à ADN sont plus faciles à produire et sont stables à température ambiante.

Autre avantage qui a été décisif pour remettre cette technologie en selle : le vaccin ne déclenche pas de réponse immunitaire ; seule la protéine codée par le gène

plasmides dans les cellules, à augmenter la production des protéines du vaccin et à accroître les réponses immunitaires grâce à des adjuvants.

De ces travaux sont issus de nouveaux modes d'administration des vaccins. Ils sont capables d'introduire les plasmides dans un nombre plus élevé de cellules cibles, y compris des cellules immunitaires. Par exemple, des patchs transdermiques et d'autres systèmes sans aiguille, tels le *Gen Gun* et le *Bioject*, qui utilisent de l'air pressurisé pour injecter le vaccin, administrent les plasmides dans la peau, où se trouve une forte concentration de sentinelles immunitaires.

Ces méthodes forcent aussi physiquement les plasmides à pénétrer en plus grande quantité et dans un plus grand nombre de cellules que ne le ferait l'injection à l'aide d'une aiguille. Pour que des vaccins administrés dans un muscle ou dans la peau à l'aide d'une seringue obtiennent des résultats équivalents à ceux des dispositifs à air pressurisé, l'injection peut être suivie d'une électroporation : sous l'effet d'une série d'impulsions électriques, des pores s'ouvrent temporairement dans les membranes cellulaires, si bien que les plasmides entrent plus facilement dans les cellules cibles. L'électroporation peut augmenter jusqu'à 1 000 fois le nombre de plasmides pénétrant dans les cellules.

La renaissance de l'ADN

Les constructions génétiques à base de plasmides ont aussi été améliorées. On peut désormais faire en sorte que la cellule lise les instructions du gène de façon à les exécuter plus facilement. Dans le code génétique, les composants de base des protéines que sont les acides aminés sont définis par un ensemble de trois « lettres » dans l'ARN messager codé par l'ADN, formant un codon. Certains acides aminés sont déterminés par plusieurs codons synonymes, mais les cellules « préfèrent » en général l'un d'eux, ce qui veut dire qu'elles le traduisent plus efficacement que les autres pour l'intégrer dans la séquence de la protéine. L'astuce consiste donc à choisir les codons les plus favorables à la traduction, ce qui augmente la production de la protéine correspondante par la cellule. D'autres modifications de la séquence du gène rendent les ARN messagers transcrits

à partir du gène plus stables et précis, ce qui accélère la synthèse de la protéine réalisée à partir de ces ARN.

On peut aussi faire en sorte que la première séquence d'ARN traduite par la cellule pour fabriquer une protéine – la « séquence leader » – augmente la stabilité de cette dernière. Certaines séquences leaders peuvent marquer une protéine comme faisant partie de celles que la cellule doit sécréter dans le milieu extracellulaire ; ce marquage est souhaitable, car il permet aux cellules immunitaires de rencontrer les protéines étrangères à la fois à l'intérieur et à l'extérieur des cellules transfectées. Les deux situations entraînent des réactions immunitaires légèrement différentes et leur combinaison augmente l'immunité globale produite par le vaccin.

LES AUTEURS



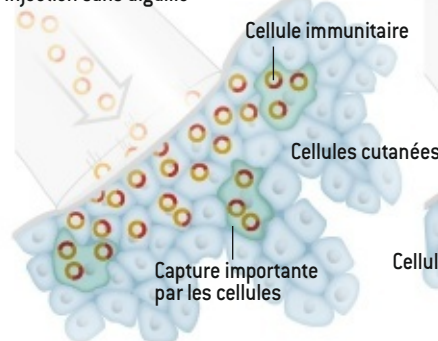
Matthew MORROW et David WEINER sont chercheurs à l'Université de Pennsylvanie. D. Weiner, professeur de médecine, y dirige le programme Thérapie génique et vaccins. Il est aussi consultant pour l'Administration américaine de l'alimentation et des médicaments (FDA) et pour des sociétés pharmaceutiques.

L'EFFET DE L'ADN RENFORCÉ

L'efficacité des vaccins et des thérapies à base d'ADN, sous forme de plasmides, a été améliorée par différentes méthodes. Celles-ci accroissent le nombre de plasmides intégrés par les cellules, augmentent la production des protéines antigéniques et renforcent la réaction immunitaire.

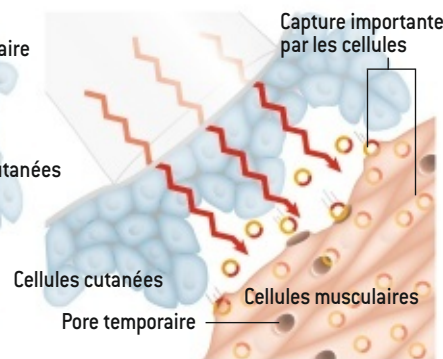
UN MODE MEILLEUR D'ADMINISTRATION DES PLASMIDES

Injection sans aiguille



Des systèmes sans aiguille injectent le vaccin dans la peau, où sont concentrées des cellules immunitaires. En comparaison des injections classiques, les plasmides sont plus nombreux à pénétrer dans les cellules immunitaires cutanées.

DISPOSITIF D'ÉLECTROPORATION



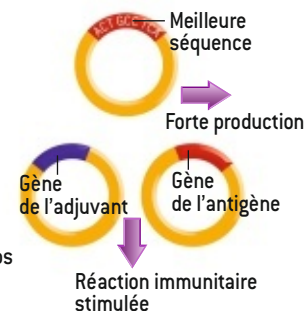
Une faible stimulation électrique, l'électroporation, accroît la quantité de plasmides qui entrent dans les cellules après leur injection. En effet, chaque impulsion électrique ouvre brièvement des pores dans la membrane cellulaire, laissant passer des plasmides.

UNE CONCEPTION OPTIMISÉE DES PLASMIDES

Les instructions génétiques de production d'une protéine présentes sur un plasmide peuvent être lues en utilisant différentes séquences de « lettres » de l'ADN. Le choix de l'une ou l'autre de ces séquences permet d'augmenter la quantité de protéine synthétisée.

UNE STIMULATION IMMUNITAIRE PLUS EFFICACE

La synthèse d'adjuvants, substances stimulant les cellules immunitaires, peut être codée par des gènes insérés dans les plasmides. Les adjuvants, fabriqués alors en même temps que les antigènes, renforcent les réponses immunitaires dirigées contre ces derniers.



Précisions graphiques

✓ BIBLIOGRAPHIE

A. Abbott, *Therapeutic HIV vaccines show promise*, *Nature*, vol. 466, p. 539, 2010.

M. Ingolotti *et al.*, *DNA vaccines for targeting bacterial infections*, *Expert Rev. Vaccines*, vol. 9, pp. 747-763, 2010.

M.A. Liu, *Gene-based vaccines : Recent developments*, *Curr. Opin. Mol. Ther.*, vol. 12, pp. 86-93, 2010.

F. Martinon *et al.*, *Persistent immune responses induced by a human immunodeficiency virus DNA vaccine delivered in association with electroporation in the skin of nonhuman primates*, *Hum. Gene Ther.*, vol. 20, pp. 1291-130, 2009.

J. Rice *et al.*, *DNA vaccines : Precision tools for activating effective immunity against cancer*, *Nature Review Cancer*, vol. 8, pp. 108-120, 2008.

Dernier perfectionnement, les adjuvants, généralement ajoutés aux vaccins usuels, pour stimuler le système immunitaire peuvent orienter la réaction immunitaire vers une forme plutôt qu'une autre. Par exemple, ils peuvent favoriser une plus grande production de lymphocytes *T*, qui recherchent et tuent les cellules infectées dans l'organisme, plutôt que la production de lymphocytes *B* qui libèrent les anticorps, bloquant l'entrée des agents pathogènes dans les cellules. Ainsi, le Vaxfectin augmente de 200 fois la quantité d'anticorps produits en réponse à un vaccin à ADN contre la grippe. Un autre adjuvant, *Resiquimod*, est utilisé pour déclencher une réaction immunitaire à base de lymphocytes *T* et d'anticorps.

Coder les adjuvants

Par ailleurs, au lieu d'ajouter des adjuvants à la formulation finale du vaccin, ce qui pose parfois un problème de stabilité, les concepteurs de vaccins à ADN peuvent incorporer directement le gène codant

les molécules d'adjuvant dans le plasmide du vaccin. Les cellules qui intègrent les plasmides fabriquent alors l'adjuvant, ainsi que les protéines du vaccin. Quand un adjuvant codé par un gène est ajouté à un vaccin à ADN, même lorsque les plasmides ont déjà été optimisés, il multiplie par cinq les réponses immunitaires.

Par ailleurs, à cause de leur origine bactérienne, les plasmides ont un pouvoir adjuvant intrinsèque. En effet, certaines séquences de l'ADN bactérien (séquences CpG) sont reconnues par l'organisme comme des signaux de danger, et leur reconnaissance provoque l'activation de mécanismes inflammatoires qui augmentent la puissance des réponses immunitaires.

Avec des plasmides optimisés et l'amélioration des modes d'administration, la technologie de l'ADN nu était prête à faire son retour au moment où l'essai STEP rencontrait l'échec, courant 2009. Qui plus est, l'approche des vaccins à ADN est devenue prometteuse au-delà de la vaccination classique, notamment parce qu'elle apporte des solutions thérapeutiques dans d'autres domaines.

Un grand nombre de traitements à base d'ADN sont plus avancés que les vaccins. À l'opposé des médicaments classiques, qui se présentent souvent sous forme de petites molécules, les thérapies à ADN apportent un gène pour traiter une maladie. Cependant, contrairement à la thérapie génique, le plasmide ne s'intègre pas de façon permanente dans le génome cellulaire du receveur, ni même ne persiste dans les cellules, ce qui évite des complications qui ont entravé les progrès des thérapies géniques reposant sur l'utilisation de rétrovirus (par exemple, parce qu'une séquence du vecteur s'intègre dans un gène important pour la cellule hôte, ou à proximité).

Comme souvent pour les nouvelles technologies, les premiers succès des thérapies à base de plasmides ont été obtenus chez les animaux. L'une d'elles, déjà autorisée aux États-Unis pour une utilisation chez le porc, vise à prévenir la mort du fœtus chez la truie. Administré à des truies gravides et sous électroporation, le plasmide pénètre dans les cellules de l'animal et code la production de l'hormone de libération de l'hormone de croissance, qui favorise la survie du fœtus en gestation. Ce traitement ne nécessite qu'une seule injection, ce qui est de bon augure pour les thérapies humaines.

VIH : la piste de l'ADN

Les bases de la vaccination par ADN sont apparues dans les années 1990-1992. Son étonnante simplicité technique a tout d'abord semblé suspecte, faisant s'interroger sur son innocuité biologique dans un contexte de prudence vis-à-vis des organismes génétiquement modifiés (OGM). Cette appréhension a rapidement disparu lorsque les chercheurs ont montré que les vaccins à ADN ne s'intègrent pas dans le génome des cellules et que leur durée de vie *in vivo* est limitée. Néanmoins, les premières expériences ont été particulièrement décevantes dans la mesure où les résultats encourageants obtenus chez la souris n'étaient pas reproduits chez l'homme. Comme l'indiquent M. Morrow et D. Weiner, de nombreuses études ont alors cherché à optimiser cette approche vaccinale.

Dans ce contexte, l'Union européenne a financé plusieurs

projets reposant sur cette stratégie, notamment destinés au développement de vaccins contre le VIH. En collaboration avec la société finlandaise *FIT Biotech* et l'Université de Tartu, en Estonie, nous avons participé à l'étude d'un vaccin à ADN particulièrement prometteur, dans le cadre du projet européen EPIVAC. En plus des améliorations décrites par M. Morrow et D. Weiner, le plasmide utilisé comportait un gène lui permettant de faire passer la durée d'expression des antigènes vaccinaux de 3 jours à 12 jours. De plus, chez le macaque, ce vaccin à ADN, associé à une électroporation au niveau du site d'injection dans la peau, a stimulé une immunité de type cellulaire (production de lymphocytes *T*) d'une intensité jamais atteinte auparavant et d'une stabilité de plusieurs années, ce qui est recherché pour limiter le

nombre de rappels de vaccinations nécessaires.

Nos recherches suggèrent que les cellules de Langerhans, sentinelles du système immunitaire localisées dans la peau et les muqueuses, jouent un rôle important dans l'efficacité potentielle de cette vaccination. Ce candidat vaccin est maintenant entré en phases cliniques, en particulier dans l'essai LIGHT, réalisé en France par l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS) chez des volontaires sains, et dans un essai de vaccination thérapeutique réalisée en Afrique du Sud chez des patients infectés par le VIH.

**Frédéric Martinon
et Roger Le Grand**

Institut des maladies émergentes et thérapies innovantes, DSV/CEA, Fontenay-aux-Roses, et Université Paris-Sud, Orsay.

★ musée du quai Branly

LÀ OÙ DIALOGUENT LES CULTURES

LA REVUE GRADHIVA★

EN LIBRAIRIE LE 24 NOVEMBRE 2010

La musique n'a pas d'auteur

★ musée du quai Branly

GRADHIVA

12

La musique n'a pas d'auteur Ethnographies du copyright

coordonné par Christine Guillebaud,
Victor A. Stoichita et Julien Mallet

À l'heure où la propriété intellectuelle fait l'objet d'un large débat en France, comment se cristallise-t-elle dans différentes sociétés du monde ?

Ce numéro, centré sur la musique, rappelle les conditions historiques d'émergence des notions d'œuvre et d'auteur et la difficulté soulevée par leur extension à d'autres cultures. Les études rassemblées ici sont des «ethnographies du copyright», au sens où chacune tente de suivre au plus près les principes vernaculaires de la propriété des idées musicales. Elles détaillent des situations de performance, des marchés conclus ou des mésententes, dans leurs spécificités culturelles, mais aussi dans leur confrontation aux principes et pratiques, désormais mondialisés, de la propriété intellectuelle.

Retrouvez les numéros précédents de GRADHIVA sur www.quaibranly.fr/gradhiva

DÉMONSTRER LE POTENTIEL DE L'ADN

Les vaccins et les thérapies à base d'ADN sont à l'étude chez l'homme pour une large gamme de maladies. Certains sont déjà autorisés chez les animaux. Le tableau ci-dessous présente une sélection de pathologies visées par des produits en essais cliniques chez l'homme ou déjà commercialisés pour les animaux.

PRODUIT	PATHOLOGIE VISÉE DANS LES ESSAIS CLINIQUES	PATHOLOGIE VISÉE CHEZ LES ANIMAUX
Vaccins pour prévenir des maladies	■ Sida (trois vaccins) ■ Grippe (deux vaccins)	■ Virus du Nil occidental (cheval) ■ Virus de la nécrose hématoïdétique infectieuse (saumon d'élevage)
Traitements immunostimulants	■ Hépatite C ■ VIH ■ Tumeurs induites par le papillomavirus humain ■ Cancer du foie ■ Mélanome	■ Mélanome (chien)
Thérapies produisant des protéines indispensables	■ Insuffisance cardiaque congestive ■ Retard de croissance dû à l'immunodéficience combinée sévère liée au chromosome X ■ Troubles circulatoires des membres (trois traitements) ■ Mélanome	■ Perte du fœtus (porc)

En bas : S. Gschmeissner, Photo Researchers ; au milieu : J. Vavallin, Photo Researchers ; en haut : K. Bolter, Photo Researchers

Différents essais cliniques de thérapies à base d'ADN sont en cours (voir le tableau ci-dessus). L'un consiste à intégrer des gènes codant des facteurs de croissance, afin de mobiliser des cellules souches pour traiter l'insuffisance cardiaque congestive. Un autre utilise un plasmide qui code le facteur de croissance IGF-1 ; l'objectif est de traiter le retard de croissance chez les malades atteints d'immunodéficience combinée sévère liée au chromosome X. Un troisième essai s'attaque à l'ischémie critique des membres en apportant des facteurs de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins, dans l'espoir d'éviter l'amputation.

Une catégorie différente de traitements, l'immunothérapie biologique à ADN, combine les meilleurs aspects des thérapies et des vaccins à ADN. Un gène porté par le plasmide introduit incite l'organisme à développer une réponse immunitaire contre une tumeur ou une infection virale chronique. L'un des premiers essais utilise de l'ADN codant des protéines virales afin de pousser les cellules immunitaires à attaquer les tumeurs dues aux papillomavirus humains (PVH). Les premiers résultats montrent que, chez la moitié des personnes traitées, les réponses des lymphocytes T visent les protéines des papillomavirus, et que plus de 90 pour cent produisent des quantités élevées d'anticorps. Un autre essai en cours vise à tester l'immunothérapie à base d'ADN contre le virus de l'hépatite C. Dans

les deux cas, les résultats préliminaires sont encourageants.

En immunothérapie, les applications vétérinaires sont là encore plus avancées que les études cliniques. Ainsi, une thérapie du mélanome avancé chez le chien multiplie par six la durée de survie moyenne.

De la grippe au sida

Des dizaines d'essais cliniques de thérapies et de vaccins à base d'ADN ont été menés chez l'homme ces dix dernières années, ou sont en cours. Des vaccins antigrippaux à base de plasmides apportent certains bénéfices que l'approche ADN a déjà permis de confirmer. Ainsi, celui que nous avons mis au point protège l'animal contre les souches communes du virus de la grippe et contre la grippe aviaire H5N1, mortelle, qui a infecté plusieurs centaines de personnes. Le vaccin entraîne une protection aussi large parce que ses plasmides contiennent des séquences dites consensus de gènes grippaux : les protéines virales qui en résultent ressemblent à celles de nombreuses souches différentes du virus de la grippe. Ces vaccins pourraient permettre de prévenir à la fois la grippe saisonnière et les infections causées par des souches de virus émergentes, telles H5N1 depuis 1997 et H1N1 en 2009.

La souche pandémique H1N1 du virus de la grippe de 2009-2010 souligne qu'une nouvelle approche vaccinale est nécessaire.

Une version expérimentale d'un vaccin à ADN contre cette souche, produit par un laboratoire américain, *Vical*, a été réalisée en tout juste deux semaines en mai 2009. Si elle avait été testée et autorisée à l'avance, un tel vaccin aurait pu être fabriqué en grandes quantités au moins deux mois avant que les vaccins standards soient disponibles. Elle fait l'objet depuis 2010 d'un essai clinique.

Des maladies pour lesquelles il n'existe pas d'autres solutions efficaces ont également remis l'ADN dans la course au vaccin contre le VIH (voir l'encadré page 78). Un vaccin désormais en essai clinique chez l'homme, le *Pennvax-B*, contient trois gènes du virus, ainsi que des gènes codant des molécules d'adjuvants. Il est administré par électroporation.

Deux autres vaccins à plasmides sont testés chez l'homme pour amorcer la reconnaissance immunitaire des protéines du VIH, suivie d'une administration d'un autre type de vaccin pour amplifier la réaction immunitaire initiale. L'un, développé par la Société américaine *GeoVax*, renforce la réponse immune déclenchée par le vaccin à ADN grâce à un vecteur utilisé en vaccination expérimentale, nommé modification d'Ankara du virus de la vaccine. Le Centre de recherche sur les vaccins des Instituts américains de la santé teste maintenant un autre vaccin à ADN dirigé contre le VIH, avec l'un des deux vaccins à base d'adénovirus comme amplificateur.

Festival international de cinéma

Cinéma science

Un évènement CNRS

*30 novembre - 5 décembre 2010
Bordeaux, Aquitaine*

*Films de fiction suivis
de rencontres entre le public,
les cinéastes et les chercheurs*

Projections: théâtres Fémina et Trianon,
cinémas UGC et Mégarama

www.cnrs.fr/cinemascience

Pour accéder au programme
Cinémascience, scannez le code
avec votre téléphone (application
disponible sur <http://2d.bordeaux.fr>).



Manifestation organisée dans le cadre de l'Année France-Russie 2010



www.cnrs.fr



ANDRÉ LURTON
CULTURES D'EXCEPTION



HISTOIRE DES SCIENCES

L'émergence de la question des ressources naturelles

En 1948, suite à la publication de deux ouvrages exposant les dangers d'une croissance irraisonnée, un large public, dans le monde entier, prend conscience de la complexité des questions environnementales.

Valérie CHANSIGAUD

L'année 1948 est marquée par la parution de deux livres qui deviennent vite des best-sellers. Leurs auteurs partagent un même objectif : alerter l'opinion publique sur la réduction des ressources naturelles et sur l'augmentation sans précédent de la population mondiale, la conjugaison de ces deux phénomènes mettant en danger l'avenir même de l'espèce humaine. Les thèmes développés dans ces deux livres sont similaires à ceux de nombreux ouvrages d'aujourd'hui et l'on peut y voir, à juste titre, les précurseurs du pessimisme environnemental moderne et du questionnement sur l'épuisement des ressources, sur leur utilisation durable et sur la décroissance.

Le succès est immense et international. *Road to Survival*, de l'écologue américain William Vogt (1902-1968), est traduit en français en 1950 sous le titre *La faim du monde* et connaît dix autres traductions. *Our Plundered Planet*, de l'administrateur de zoo américain Henry Fairfield Osborn Jr. (1887-1969), est réimprimé huit fois durant la seule année 1948 ; il est traduit en français en 1949 sous le titre de *Planète au pillage*, ainsi que dans 12 autres langues. Lus par 20 à 30 millions de personnes, ces livres demeurent les best-sellers des questions environnementales jusqu'à la parution, en 1962, de *Silent Spring* (*Printemps silencieux*) de la biologiste américaine Rachel Carson (1907-1964). Leur audience dépasse largement les cadres scientifiques habituels et suscite nombre d'articles, de forums, de correspondances et de débats.

Pourtant, ces deux livres ne sont pas les créateurs d'une pensée environnementale nouvelle : depuis le début du XX^e siècle, de nombreux scientifiques (naturalistes, géologues ou géographes) et politiques américains s'inquiètent de l'avenir des ressources naturelles, dont l'exploitation, comme le gaspillage, croissent sans cesse. Toutefois, les études sont disparates,

éparses et peu diffusées dans la société. La grande force des deux livres est de les avoir réunies et d'avoir ainsi participé à la popularisation des idées écologistes. Qui étaient leurs auteurs ? Quels cheminements les ont conduits à écrire ces ouvrages ? Quels sont leurs messages et comment ont-ils été reçus ? Telles sont les questions que nous allons examiner ici.

