

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 circonvoler 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

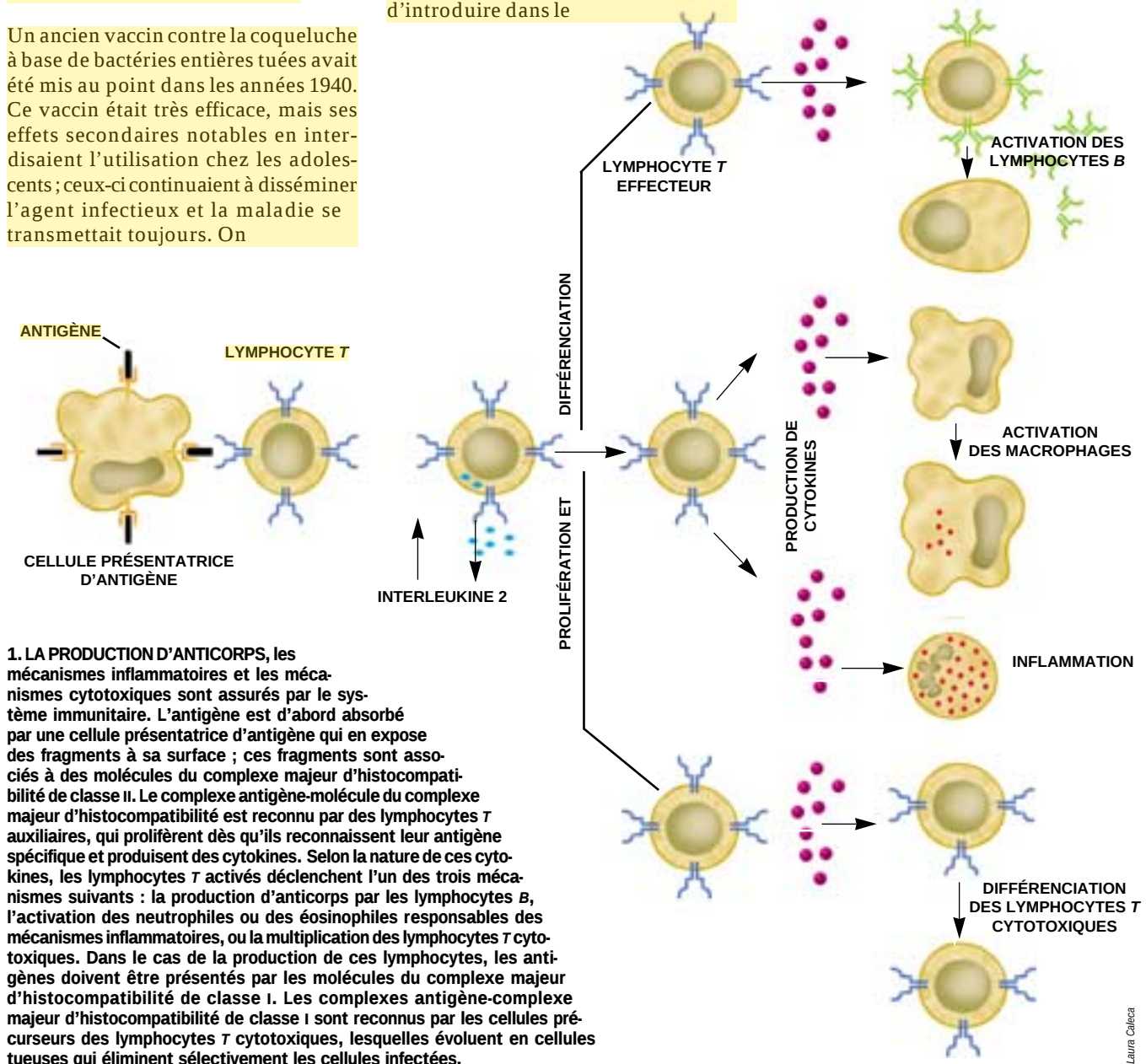
découvrit alors que la toxine *pertussis* était le principal antigène protecteur, mais pour l'utiliser comme vaccin, on devait éliminer ses propriétés toxiques.

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



Laura Coleca