

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

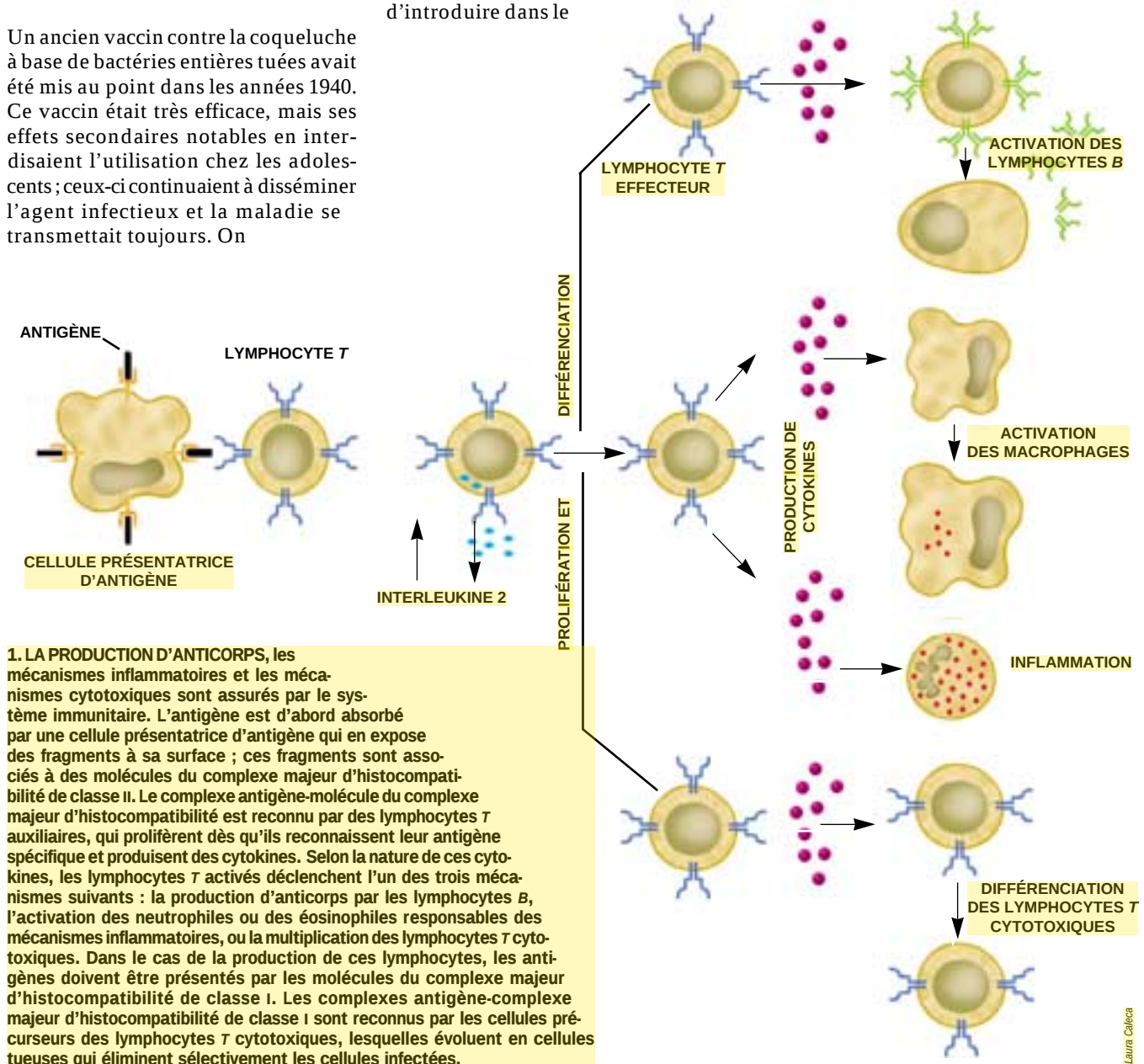
découvrit alors que la toxine *pertussis* était le principal antigène protecteur, mais pour l'utiliser comme vaccin, on devait éliminer ses propriétés toxiques.

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

sucré) 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 immune 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.

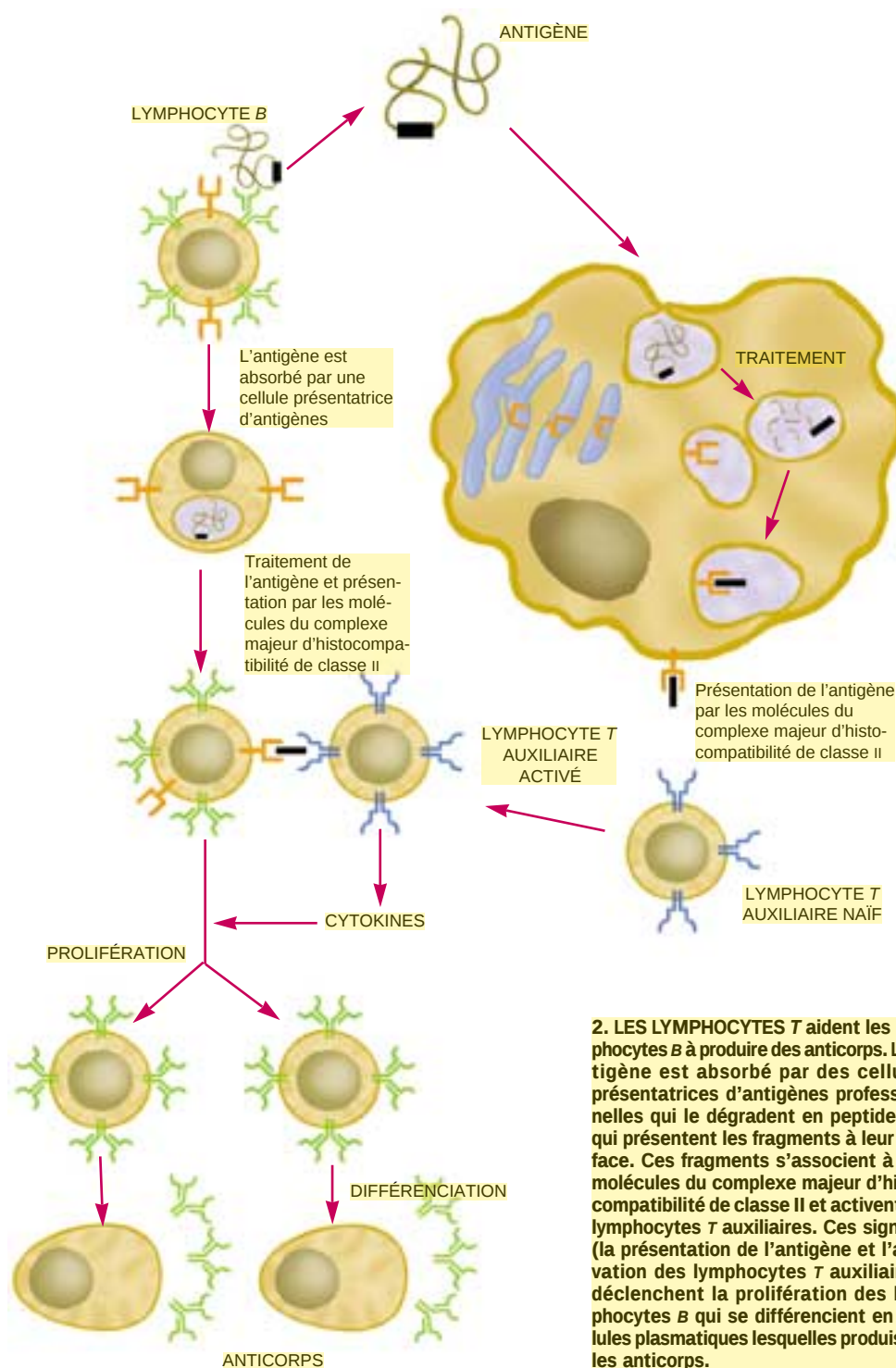
Plusieurs vaccins construits sur le même principe ont été élaborés contre *Menigococcus A* et *C*, *Pneumococcus* et *Salmonella typhi*. Ils sont tous très efficaces, et devraient permettre de maîtriser les maladies que déclenchent ces micro-organismes infectieux.

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 immune 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



Laura Caléca