

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.

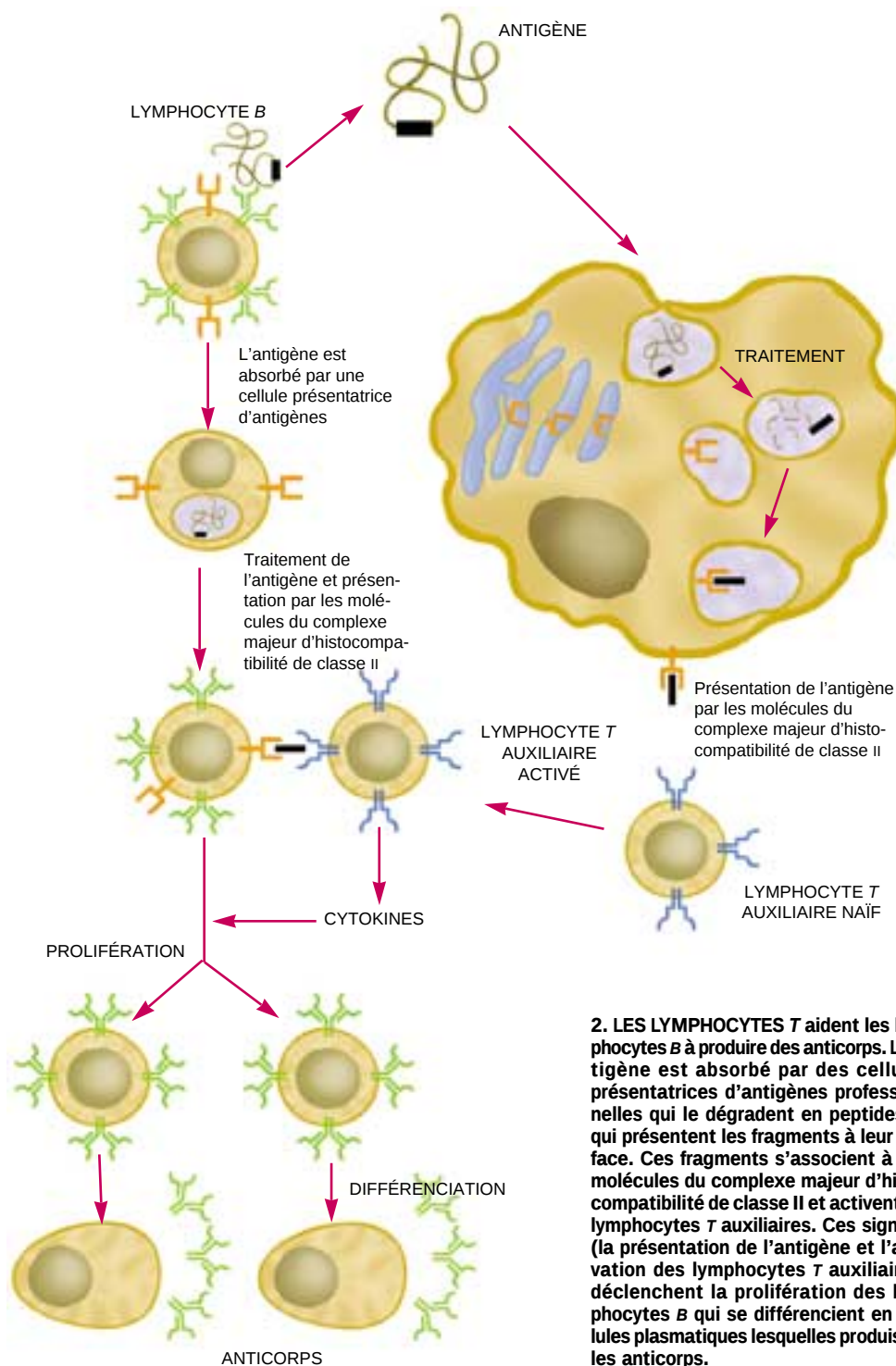
Plusieurs vaccins construits sur le même principe ont été élaborés contre *Menigococcus A* et *C*, *Pneumococcus* et *Salmonella typhi*. Ils sont tous très efficaces, et devraient permettre de maîtriser les maladies que déclenchent ces micro-organismes infectieux.

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



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.

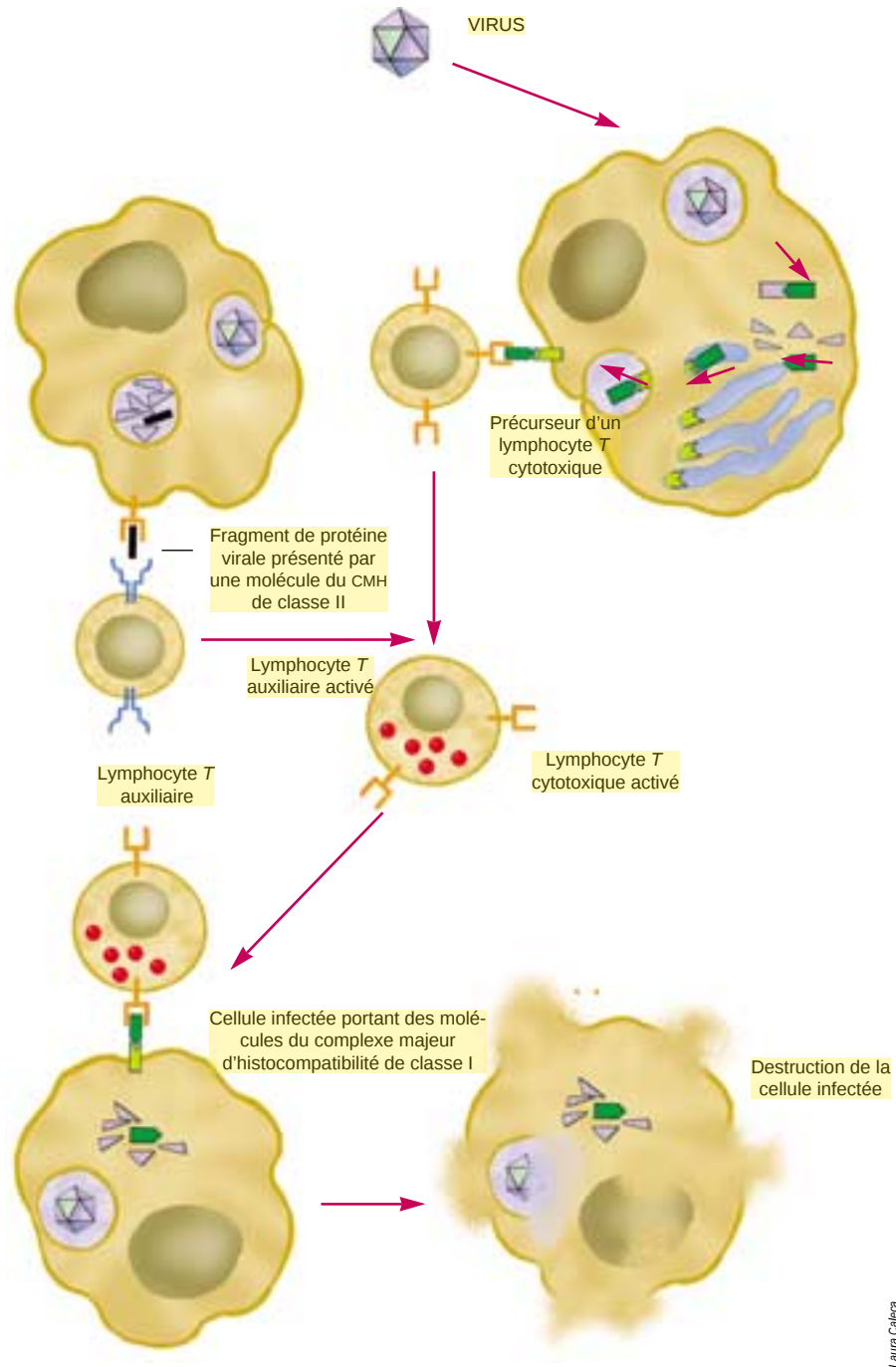
Ce sont, par exemple, la toxine du choléra et la toxine sensible à la chaleur d'*Escherichia coli*. Lorsqu'elles sont administrées par voie orale ou intranasale, elles déclenchent une réaction immune puissante des muqueuses, dirigée contre elles-mêmes et contre les molécules administrées simultanément. 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 Caleca