

molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I ou de classe II : ils sont susceptibles de déclencher toutes les réactions effectrices du système immunitaire (la production d'anticorps, l'inflammation et l'activation des lymphocytes *T* cytotoxiques).

Des vaccins préventifs aux vaccins thérapeutiques

Diverses études sur l'immunisation par de l'ADN d'agents infectieux sont en cours, mais la faisabilité de la technique a été clairement démontrée sur l'animal. Toutefois, les applications cliniques de cette méthode restent hypothétiques, notamment parce que l'on ignore encore comment administrer efficacement l'ADN pour déclencher une réaction immunitaire notable chez le singe. Il nous faudra préciser les mécanismes de capture de l'ADN *in vivo*, et le rôle des diffé-

rents types de cellules modifiées dans le déclenchement d'une réaction immunitaire efficace.

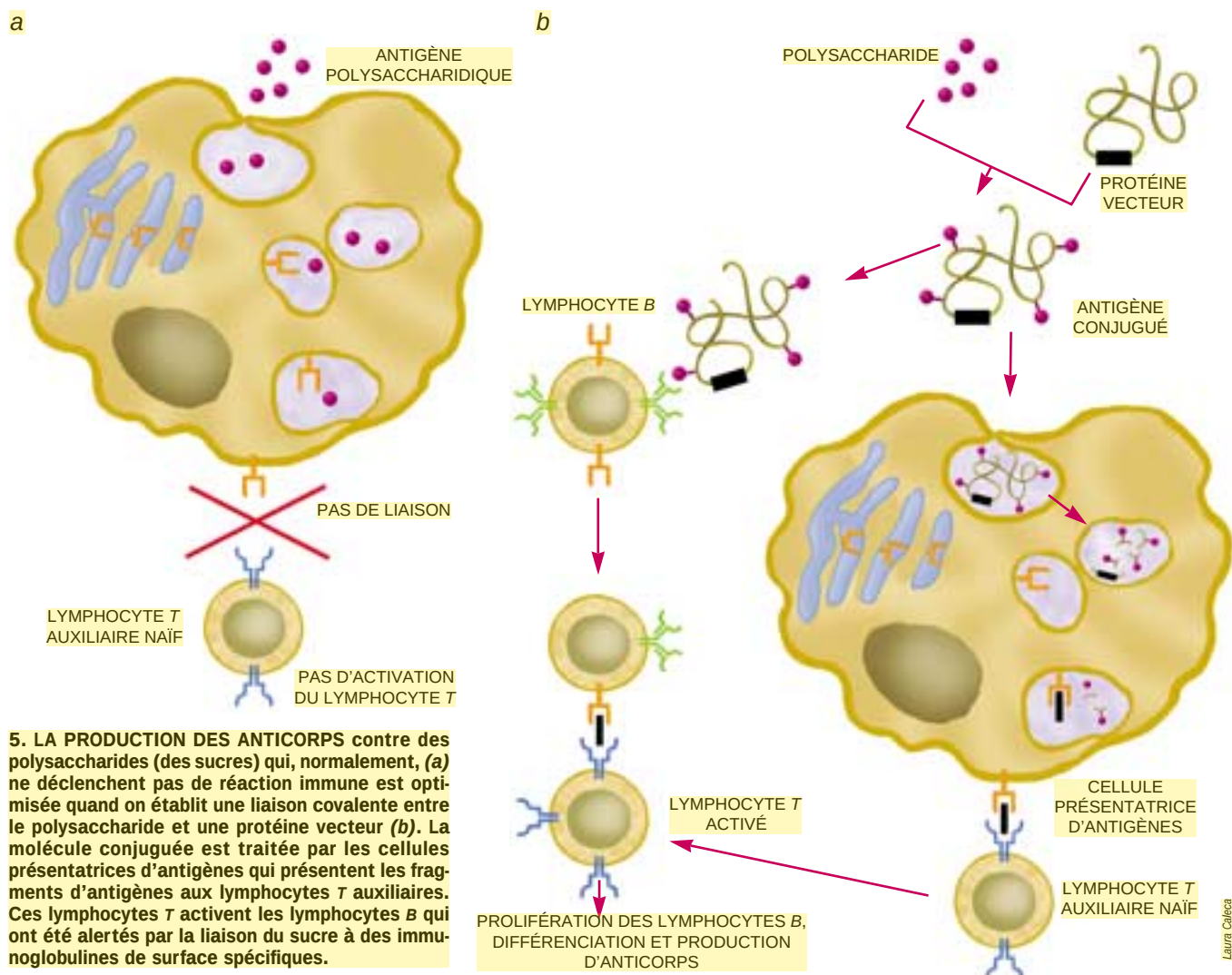
Heureusement, on a obtenu récemment des données intéressantes sur le chimpanzé que l'on a réussi à immuniser avec de l'ADN contre le virus de l'hépatite *B* et contre le VIH ; des essais sur des volontaires sont déjà en cours ou vont bientôt commencer avec des vaccins contre le virus de la grippe, contre le VIH et contre le paludisme. Nous saurons alors si la vaccination par l'ADN passera bientôt de la liste des « méthodes potentiellement utiles » à celle, plus courte mais privilégiée, des « méthodes socialement et économiquement intéressantes ».

Les vaccins préviennent les maladies, mais peuvent-ils aussi les soigner ? Peut-on enseigner à notre système immunitaire, par la vaccination, à lutter contre les maladies qui résistent aux traitements clas-

siques ? Ce pourrait être le cas des infections chroniques, des tumeurs et des maladies résultant d'anomalies des réactions immunes, par exemple les maladies auto-immunes et les allergies.

Le système immunitaire peut déclencher une réaction contre une maladie qui, par elle-même, n'active pas les mécanismes de défense. C'est, par exemple, le cas des tumeurs.

Bien que la plupart des tumeurs soient antigéniques, c'est-à-dire qu'elles expriment des molécules que le système immunitaire devrait reconnaître, très peu sont immunogènes : elles ne déclenchent pas de réaction immunitaire, de sorte que le système immunitaire n'endigue pas la croissance des tumeurs. Pour vacciner contre les tumeurs, on a tenté deux stratégies. Dans la première, on identifie les antigènes associés aux tumeurs en espérant pouvoir déclencher une réaction contre ces antigènes. L'autre méthode



consiste à rendre les tumeurs plus immunogènes pour le système immunitaire, par exemple en déclenchant une inflammation sur le site de la tumeur, ou en fournissant aux lymphocytes *T* les molécules co-stimulantes dont ils manquent.

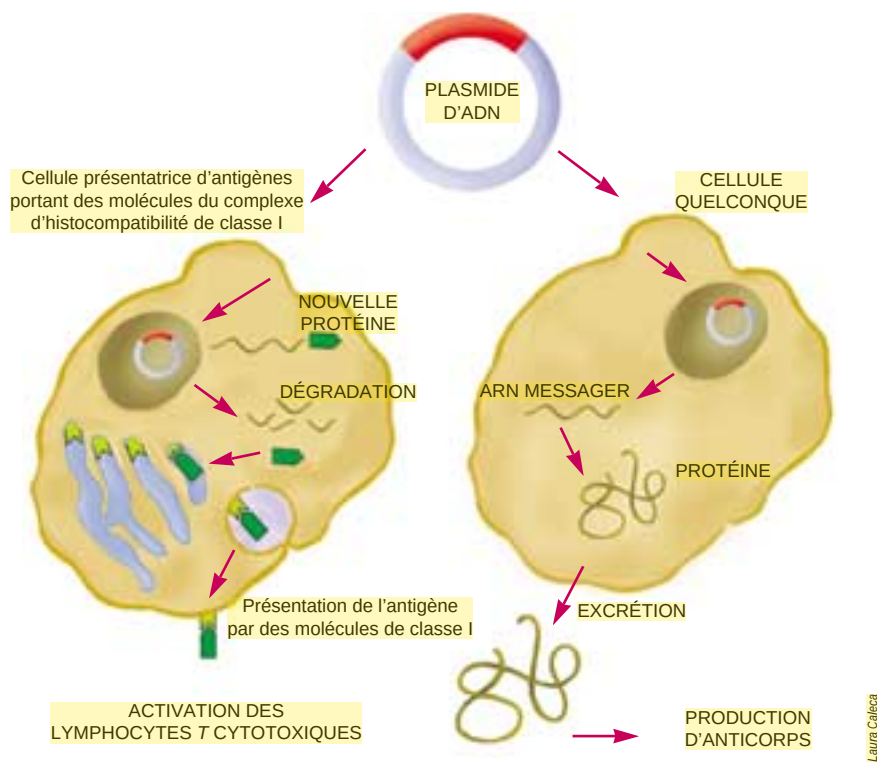
Aujourd'hui, des vaccins thérapeutiques sont en cours d'essais cliniques pour lutter contre le mélanome.

La situation est différente pour certaines infections chroniques, notamment l'hépatite *B*. Le système immunitaire est activé, mais insuffisamment pour vaincre l'infection. Pire encore, dans le cas de l'hépatite *B*, le système immunitaire, activé par le virus, est lui-même responsable de la maladie chronique, car les lymphocytes *T* qui tentent d'éliminer le virus finissent par endommager une quantité excessive de cellules hépatiques.

Un vaccin thérapeutique « apprend » au système immunitaire à réagir correctement contre l'agent infectieux. Dans le cas de l'hépatite *B*, par exemple, on cherche à déclencher la production d'anticorps neutralisants et à éviter l'activation des lymphocytes *T* cytotoxiques, responsables de la maladie hépatique.

Des vaccins thérapeutiques destinés à lutter contre diverses maladies chroniques sont en cours de mise au point : des vaccins contre l'herpès génital, le virus de l'hépatite *B* et celui de l'hépatite *C*, les papillomavirus, *Helicobacter pylori* (responsable de gastrites et d'ulcères gastriques et duodénaux) et le VIH. La plupart de ces agents infectieux participent à l'apparition de tumeurs dans les organes infectés : le virus de l'hépatite *C* est responsable de tumeurs du foie, *Helicobacter pylori*, de tumeurs de l'estomac, le papillomavirus de cancers du col et le virus herpétique HSV 2 de cancers de l'utérus. Jusqu'à présent, nous avons assimilé l'immunisation au déclenchement d'une réaction immune.

Dans le cas des maladies auto-immunes ou des allergies, il s'agit au contraire d'inhiber une réaction immune nocive. On pourrait vraisemblablement renverser le cours des maladies auto-immunes en supprimant les cellules pathogènes, généralement des lymphocytes *T* CD₄⁺ auxiliaires ou des lymphocytes *T* CD₈⁺ cytotoxiques, ou en modifiant leur action. On suppose qu'en inhibant les



6. LA VACCINATION PAR L'ADN pourrait déclencher une réaction immune puissante et efficace. L'ADN des plasmides pénètre dans les cellules et le gène codant l'antigène voulu s'exprime. L'antigène emprunte alors deux voies : il peut être sécrété et déclencher directement la production d'anticorps (à droite). Il peut aussi être traité dans la cellule modifiée : les fragments antigéniques sont présentés à la surface de la cellule par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, stimulant ainsi les lymphocytes *T* cytotoxiques (à gauche).

lymphocytes auxiliaires TH₁, qui participent aux réactions cytotoxiques et à l'inflammation locale, et en activant les lymphocytes TH₂, qui stimulent notamment la production d'anticorps, on réduirait l'inflammation chronique qui accompagne les maladies auto-immunes. Inversement, dans le cas des maladies allergiques, on pourrait favoriser les cellules TH₁ au détriment des cellules TH₂ qui stimulent les mécanismes de l'allergie.

En conclusion, la vaccination n'est plus aujourd'hui seulement préventive. C'est plutôt un moyen de déclencher des réactions immunitaires, qu'elles servent à prévenir une infection ou à modifier le cours d'une maladie déjà établie.

La vaccination doit procurer une immunité protectrice contre une maladie. Tandis que les médicaments soignent les maladies infectieuses quand elles se produisent, les vaccins arment l'organisme contre les agents infectieux. Le génie génétique nous permet d'envisager la mise au point de nouveaux vaccins qui ne seront plus une étape douloureuse de l'enfance,

mais des outils utiles de prévention et de traitement, tout au long de la vie. Ils seront plus sûrs, plus efficaces, et souvent administrés au niveau des muqueuses plutôt qu'injectés. Ils devraient permettre de traiter diverses maladies infectieuses chroniques, des cancers, des maladies auto-immunes et des allergies.

Rino RAPPUOLI dirige le centre de recherche IRIS de la Société Vaccins Chiron, à Sienne. Sergio ABRIGNANI y dirige le département d'immunologie et Guido GRANDI le département de biologie moléculaire.

Cellular and Molecular Immunology, sous la direction de A.K. Abbas, A.H. Lichtman, J.S. Pober, W.B. Saunders Company, 1994.

Bacterial Pathogenesis : A Molecular Approach, sous la direction de A.A. Salyers et D.D. Whitt, asm Press, Washington D.C., 1994.

Medical Microbiology, sous la direction de Mins, Playfair, Roitt, Wake- lin et Williams, Mosby, 1993.