

✓ 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.

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 hématoépithéliale 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. Vavalin, Photo Researchers, en haut : K. Boller, 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.

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.

