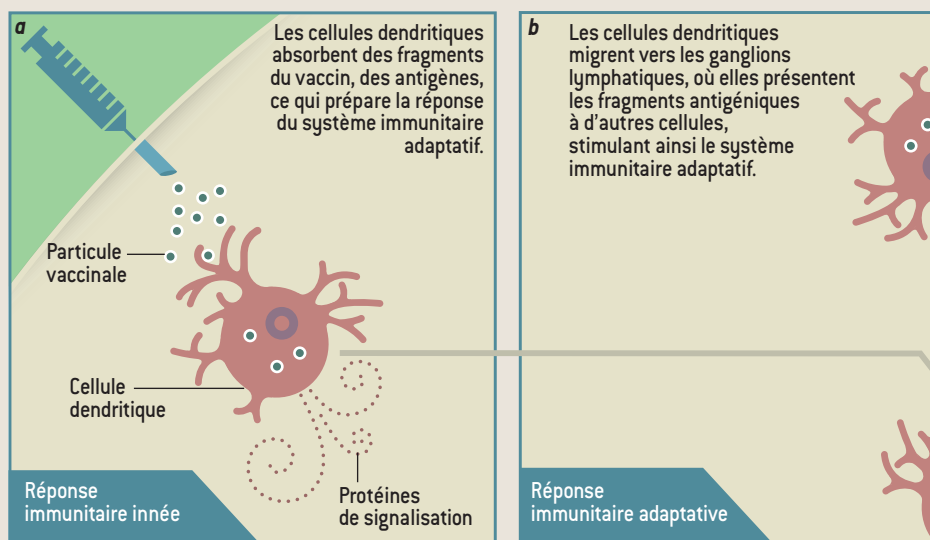


## LES SECRETS DE LA DÉFENSE

Pour être efficace, un vaccin doit préparer l'organisme à se défendre contre un virus, une bactérie ou tout autre micro-organisme pathogène avant que l'infection ne se produise. Les meilleurs vaccins (virus entiers inactivés ou fragments de virus) activent successivement les deux composantes du système immunitaire : le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif. La première ligne des défenseurs de l'organisme est constituée des cellules dendritiques, des cellules généralistes qui réagissent rapidement après l'inoculation du micro-organisme pathogène (a). Elles englobent les particules vaccinales, puis transmettent le relais à des cellules plus spécialisées, les lymphocytes T et les lymphocytes B qui produisent les anticorps (b). Ces lymphocytes gardent l'identité de l'envahisseur en mémoire et permettront à l'organisme de repousser très rapidement de futures attaques de ces ennemis (c).



produits. Une seule injection suffit, le sujet est protégé une semaine après la piqûre, et la protection dure au moins 30 ans. Ce succès a permis de tester les principes et les méthodes de la biologie des systèmes. Une étude a été menée par Bali Pulendran et l'équipe de Rafi Ahmed de l'Université Emory à Atlanta, et mon équipe de l'Institut de biologie des systèmes à Seattle. Nous avons essayé d'établir un profil précis des changements moléculaires et cellulaires expliquant l'efficacité de ce vaccin. À partir de ce profil, nous avons essayé de déterminer pourquoi les vaccins contre le VIH ne déclenchent pas

nes dont la cellule a besoin. Les séquences d'ADN sont d'abord transcrites en ARN messagers qui, à leur tour, sont utilisés pour l'élaboration des protéines. Ainsi, en examinant les concentrations d'ARN, nous déterminons quels gènes ont été activés ainsi que leur niveau d'expression.

Comme nous l'avions prévu, l'inoculation du vaccin YF-17D a tout d'abord activé le système immunitaire inné, le premier des deux systèmes de défense de l'organisme. Le système immunitaire inné contre-attaque immédiatement les agents pathogènes, les « ingère » et tue la plupart d'entre eux. Bien que le sys-

lém avec YF-17D ont stimulé leur système immunitaire adaptatif, provoquant une réponse en deux temps. Des anticorps (des protéines spécifiques de certaines parties du virus de la fièvre jaune) ont d'abord été produits, puis un autre groupe de cellules immunitaires, les lymphocytes T cytotoxiques, qui identifient et détruisent les cellules infectées, est apparu. Nous avons identifié 65 gènes jouant un rôle majeur dans la réponse de l'organisme au vaccin YF-17D. La séquence d'expression de ces gènes révèle une puissante activation des gènes codant les anticorps et des lymphocytes T cytotoxiques.

Ainsi, nous avons validé notre hypothèse : nous pouvions identifier, de façon très précise, quels gènes codant les différents acteurs du système immunitaire étaient ou non activés par le vaccin de la fièvre jaune. Indépendamment, Rafick-Pierre Sékaly, de l'Institut de vaccination et de thérapie génique de Floride, trouva des résultats similaires.

Le fait que l'on puisse « lire » dans le sang si les réactions immunitaires déclenchées à l'endroit de la vaccination sont efficaces permettrait de mettre au point un test diagnostique simple : en prélevant du sang par une simple piqûre au bout d'un doigt, on pourrait très vite savoir si un vaccin est efficace. Pour collecter et analyser de tels prélèvements, il ne serait pas nécessaire de faire appel à du personnel très qualifié ni à des équipements coûteux. C'est un point important quand on sait

### NOUS POUVIONS IDENTIFIER, DE FAÇON TRÈS PRÉCISE, quels gènes codant les différents acteurs du système immunitaire étaient ou non activés par le vaccin.

la réponse immunitaire nécessaire pour vaincre l'infection.

Nous avons commencé notre expérimentation en inoculant le vaccin YF-17D à 25 volontaires en bonne santé. Puis nous avons prélevé des échantillons de sang sur ces sujets à différents moments : lors de l'injection, puis 1, 3, 7 et 21 jours après. Chaque échantillon de sang a été placé dans un dispositif de criblage automatique pour identifier la nature des gènes activés (sur tous les constituants du sang). Les gènes ne produisent pas directement les protéi-

tème inné, rapide, mais non spécifique, assure souvent seul la défense immédiate contre les menaces extérieures, il est secondé par un autre système de défense, le système immunitaire adaptatif, qui produit une réponse spécifique de l'agent pathogène en cause. Cette réponse est telle que les dommages sont limités, voire inexistant, si le sujet rencontre à nouveau le même agent infectieux (voir l'encadré ci-dessus).

Environ dix jours après l'inoculation, les défenses innées des volontaires inocu-