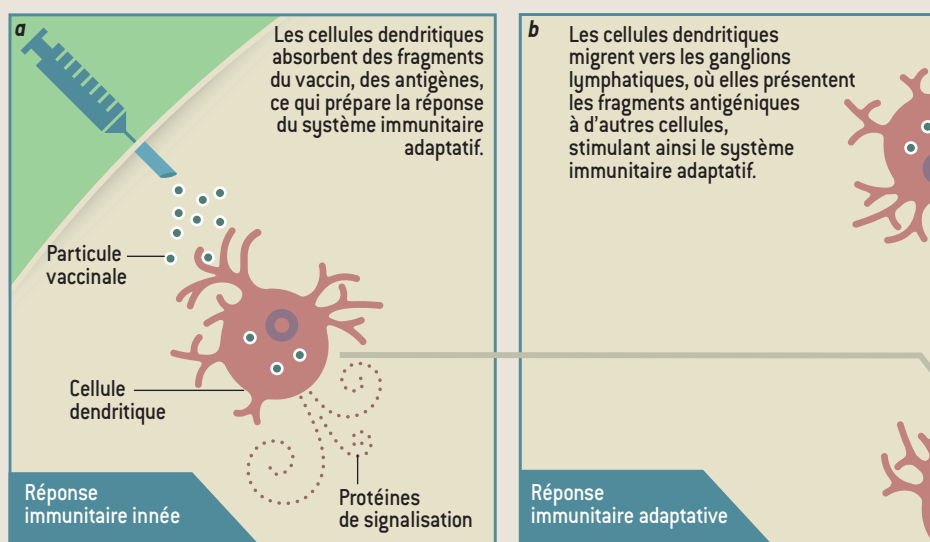


LES SECRETS DE LA DÉFENSE

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

des réponses 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-

lème 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

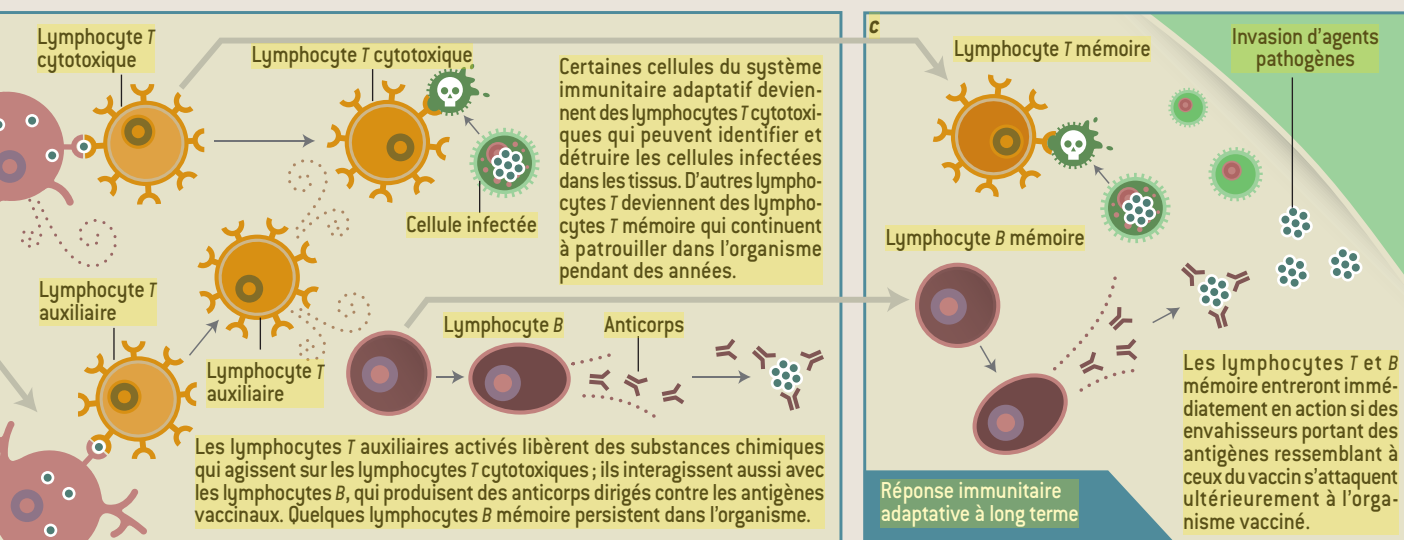
NOUS POUVIONS IDENTIFIER, DE FAÇON TRÈS PRÉCISE, quels gènes codant les différents acteurs du système immunitaire étaient ou non activés par le vaccin.

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-

tes du système 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-



que le VIH, le paludisme et la tuberculose frappent surtout les régions les plus pauvres du monde.

Après avoir montré que la biologie des systèmes pouvait donner une image précise de l'effet produit par un vaccin sur le système immunitaire, nous nous sommes attaqués au problème que pose le VIH. Nous voulions comparer plusieurs formulations vaccinales, afin de voir si l'une d'elles déclencherait une réponse immunitaire « idéale ». À ceci près que nous ignorions – et que nous ignorons toujours – à quoi ressemble une réponse immunitaire idéale dans le cas du VIH. C'est aujourd'hui l'un de nos principaux objectifs. Nous avons commencé par rechercher des indices chez des animaux.

À la recherche du profil immunologique idéal

Certains singes peuvent être infectés par le virus de l'immunodéficience simienne (VIS) qui présente beaucoup de similitudes avec le VIH. Louis Picker, de la Faculté de médecine et de sciences de l'Oregon, Robert Seder, de l'Institut américain de la santé, et les biologistes de l'Institut *Seattle Biomed* testent aujourd'hui différents vaccins contenant des antigènes du VIS pour préciser le profil immunologique caractérisant une réponse efficace. Ainsi, nous avons identifié plusieurs caractéristiques de la réponse immunitaire innée qui permettent de prévoir quels vaccins limiteront le plus effi-

cacement la quantité de virus dans le sang d'animaux exposés au VIS.

Les gènes en jeu, dont l'expression est liée à une meilleure capacité à combattre le virus, apparaissent comme les nœuds d'un réseau constitué de tous les acteurs de la réponse immunitaire ; chaque nœud représente un gène et les connexions entre eux indiquent l'influence qu'ils exercent les uns sur les autres. Puisque les singes et les hommes ont un grand nombre de gènes en commun, le profil de la réponse immunitaire idéale pour un singe pourrait nous renseigner sur celui de la réponse au VIH chez l'homme, et servir à évaluer différents vaccins.

L. Picker et R.-P. Sékaly explorent une piste voisine. Ils appliquent une approche biologique des systèmes afin de déterminer pourquoi les vaccins contenant des formes atténuées du VIS protègent efficacement les singes. Malheureusement, dans le cas du VIH, l'utilisation d'un virus affaibli est beaucoup trop dangereuse. Avec le temps, il pourrait se recombiner avec des formes actives du virus et rendre malades les personnes qu'il était censé protéger (c'est pour cette raison que la forme vivante atténuée du virus de la poliomyélite a été abandonnée dans de nombreux pays). Si cette approche est couronnée de succès, on saura comment déclencher une réponse immunitaire semblable à celle produite par un virus atténué sans prendre le risque de l'utiliser dans un vaccin.

L'AUTEUR



Alan ADEREM dirige l'Institut *Seattle BioMed*, spécialisé dans la mise au point de vaccins et localisé à Seattle, aux États-Unis.