

celui d'un vaccin recombinant, obtenu par fusion de deux épitopes de la protéine de surface du sporozoïte (CSP) à l'antigène de surface de l'hépatite B, HBsAg, très immunogène [7]. Injecté avec des adjuvants puissants chez 46 sujets n'ayant jamais été exposés au paludisme, ce vaccin pré-érythrocytaire s'est avéré immunogène par production d'anticorps IgG et stimulation des CTL dans la majorité des cas par comparaison à une série témoin, mais la variabilité interindividuelle est encore considérable.

Le deuxième essai est différent, puisqu'il a utilisé la potentialité d'une vaccination par l'ADN [8]. Il s'agit d'une immunisation somatique par transgène. L'inoculation faite à la souris est celle d'un ADN de plasmide codant pour une chaîne lourde Ig, sous le contrôle d'un promoteur spécifique de tissu lymphoïde, plus un élément *enhancer*, et naturellement un antigène spécifique du *P. falciparum*, le térapeptide NANP répété de la protéine CSP du sporozoïte. Ce transgène est transcrit et traduit dans les lymphocytes B de la rate de l'hôte, ce dont témoigne sa mise en évidence par PCR et la sécrétion de chaînes lourdes. La création d'une immunité et d'une réponse

mémorisée vis-à-vis du peptide a été vérifiée. En liant ainsi un antigène à un anticorps, il y a antigénisation de l'anticorps et présentation de l'épitope en conformation tridimensionnelle qui serait proche de la conformation native, les déterminants antigéniques du parasite étant constitutivement exprimés comme partie des Ig endogènes. Dans ce premier essai, la transition de sécrétion des IgM vers les IgG semble encore insuffisante. Les auteurs envisagent d'accroître l'efficacité du vaccin en ajoutant au gène chimère d'autres épitopes, spécifiques des cellules B ou des cellules T, ou spécifiques des cytokines. Si cet abord nécessite encore un approfondissement de la recherche, il paraît, lui aussi, particulièrement prometteur.

L'ensemble de ces travaux semble donc ouvrir des perspectives à la vaccination contre le paludisme à *Plasmodium falciparum*. Les obstacles étaient, et sont encore énormes. La gravité de la situation impose, cependant, le développement de plusieurs stratégies vaccinales. Nous n'avons rapporté ici que les résultats des travaux les plus avancés. Tous les jours sont publiés de nouveaux articles. Nombreuses sont les autres stratégies, ce qui pourrait signifier

qu'aucune d'entre elles n'a encore emporté la conviction !

D.L.

1. Robert V, Trape J. Lutter contre le paludisme en réduisant sa transmission ? Présentation de la controverse. *Med Sci* 1997; 13: 678-82.
2. Kwiatkowski D, Marsh K. Development of a malaria vaccine. *Lancet* 1997; 350: 1696-701.
3. Gilbert SC, Plebanski M, Harris SJ, Allsopp CEM, Thomas R, Layton GT, Hill AVS. A protein-particle vaccine containing multiple malaria epitopes. *Nat Biotechnol* 1997; 15: 1280-4.
4. Hill AVS, Elvin J, Willis AC, Aidoo M, Allsopp CEM, Gotch FM, Gao M, Takiguchi M, Greenwood BM, Townsend ARM, McMichael AJ, Whittle HC. Molecular analysis of the association of HLA-B53 and resistance to severe malaria. *Nature* 1992; 360: 434-9.
5. Aidoo M, Lalvani A, Allsopp CEM, Plebanski M, Meisner SJ, Krausa P, Browning M, Morris-Jones S, Gotch F, Fidock DA, Takiguchi M, Robson KJH, Greenwood BM, Druilhe P, Whittle HC, Hill AVS. Identification of conserved antigenic components for a cytotoxic T lymphocyte-inducing vaccine against malaria. *Lancet* 1995; 345: 1003-7.
6. McGuire W, Hill AVS, Allsopp CEM, Greenwood BM, Kwiatkowski D. Variation in the TNF- α promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria. *Nature* 1994; 371: 508-11.
7. Stoute JA, Slaoui M, Heppner G, Momin P, Kester KE, Desmons P, Welde BT, Garçon N, Krzych U, Marchand M, Ballou R, Cohen JD. A preliminary evaluation of a recombinant circumsporozoite protein vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet* 1997; 336: 86-91.
8. Gerloni M, Ballou WR, Billelta R, Zanetti M. Immunity to *Plasmodium falciparum* malaria sporozoites by somatic transgene immunization. *Nat Biotechnol* 1997; 15: 876-81.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Vaccination ADN: une nouvelle voie d'immunisation.** Une nouvelle voie d'immunisation est aujourd'hui possible pour la vaccination par injection d'ADN [1]. Classiquement, l'ADN codant pour l'antigène d'intérêt vaccinal est administré, sous forme d'un plasmide recombinant, par voie sous-cutanée ou intramusculaire (*m/s n° 1, vol. 11, p. 127*). Récemment, on avait rapporté le transfert, dans le noyau de la cellule hôte, d'ADN inséré dans un plasmide et la synthèse de l'antigène codé par l'ADN ainsi cloné, dans des cellules infectées par des bactéries entériques invasives dont la virulence était atténuée [2, 3]. Il restait à montrer que ce système de vectorisation d'ADN était fonctionnel *in vivo* et qu'il permettait l'induction d'une réponse immunitaire humorale et cellulaire, lors

de l'administration des bactéries entériques vectrices par leur voie naturelle d'infection, à savoir la voie orale. C'est chose faite! Darji *et al.* (Braunschweig, Allemagne) [1] viennent de montrer que l'administration, par voie orale, d'une souche vivante de virulence atténuée de *Salmonella typhimurium* portant un plasmide recombinant qui permet l'expression d'antigènes de *Listeria*, permet non seulement le transfert efficace de l'ADN dans les cellules hôtes, mais conduit aussi à l'induction d'une réponse cellulaire (auxiliaire et cytotoxique) et humorale (systémique) chez les souris ainsi vaccinées. Cette réponse, essentiellement de type Th1, permet d'induire la protection par au moins l'un des antigènes utilisés. Bien que les mécanismes mis en jeu restent encore hypothétiques, ce système

semble donc idéal non seulement comme nouvelle voie d'immunisation pour délivrer l'ADN codant pour un antigène d'intérêt vaccinal, mais aussi pour identifier les antigènes jouant un rôle dans la protection contre une infection donnée, tout comme pour induire des anticorps contre le produit de n'importe quelle phase de lecture ouverte présente sur un fragment d'ADN. Compte tenu des résultats décevants obtenus jusqu'à présent lors d'essais de vaccination par l'ADN chez l'homme, espérons que cette nouvelle voie sera plus prometteuse !

- [1. Darji A, *et al. Cell* 1997; 91: 765-75.]
- [2. Courvalin P, *et al. CR Acad Sci Paris* 1995; 318: 1207-12.]
- [3. Sizemore DR, *et al. Science* 1995; 270: 299-302.]