

# Mécanismes de l'immunité anti-virale, défis thérapeutiques et développement de vaccins anti-sida

**Serge Fermandjian**

Université Paris Descartes, CNRS UMR 8601, Chemistry and Biology, Nucleo(s)ptides and Immunology for Therapy, 45 rue des Saints Pères, 75270 Paris Cedex 6, France  
E-mail : [sfermandjian@gmail.com](mailto:sfermandjian@gmail.com)

## INTRODUCTION

L'invasion cellulaire par des particules infectieuses de plus en plus dangereuses et des bactéries de plus en plus résistantes fait appel à des mécanismes moléculaires multiples et extrêmement sophistiqués. L'amélioration constante de nos connaissances sur la structure et la dynamique des molécules nous a beaucoup appris sur ces mécanismes et la nature des interactions du pathogène avec l'organisme. La synthèse rationnelle de nouveaux médicaments a beaucoup bénéficié de ces progrès multidisciplinaires. Le criblage à haut débit qui a déjà permis de sélectionner un bon nombre de petites molécules thérapeutiques, a lui aussi profité de ces progrès.

D'un autre côté, notre meilleure compréhension des mécanismes d'infection et d'activation des acteurs du système immunitaire, inné et acquis, face aux divers pathogènes, devrait aider notre recherche d'un vaccin prophylactique ou thérapeutique contre le VIH/SIDA.

Dans ce qui suit, Jean-Philippe Herbeuval vous décrira plusieurs de ses travaux très récents sur le rôle concerté de l'immunité innée et acquise dans l'infection virale. Il nous fournira de nouveaux résultats sur la participation des cellules dendritiques plasmocytaires dans la fabrication des interférons de type I et le rôle des *Toll* récepteurs dans la reconnaissance des pathogènes. Ces données ainsi que les résultats d'autres chercheurs montrent que les événements très précoces de l'infection ont un impact important dans l'expansion du virus. Il est clair que les effecteurs impliqués dans l'immunité innée et l'immunité acquise participent au contrôle de la virémie.

Dans sa revue, Pierre-Olivier Vidalain nous présente des travaux extrêmement encourageants sur la caractérisation par des méthodes à haut débit de petites molécules agissant sur la sécrétion de l'interféron de type I, cytokine qui stimule l'immunité innée contre des maladies à virus et aussi contre les cellules tumorales. Rapidement, on a compris que les acides nucléiques constitutifs des virus ou générés dans la cellule au cours du cycle viral étaient les principaux inducteurs d'interférons. Puis ce fût la découverte des petites molécules cycliques artificielles dotées de propriétés inductrices, d'abord chez la souris puis chez l'Homme. Aujourd'hui, le criblage à haut débit permet d'isoler des petites molécules inductrices de plus en plus efficaces, à propriétés thérapeutiques réelles.

Enfin, malgré sa grande efficacité, la palette de médicaments anti-viraux actuellement disponibles (« HAART ») n'arrive pas à débarrasser l'organisme infecté de la totalité de ses virus assaillants. Certains de ces virus se réfugient au sein de « réservoirs », à l'abri des médicaments, et se déversent dans le milieu sanguin dès l'interruption du traitement.

Le meilleur espoir qui reste d'éradiquer la pandémie est le vaccin. Jusqu'à aujourd'hui, toutes les tentatives de créer un vaccin prophylactique ou préventif n'ont pas donné les résultats escomptés. Il y a eu malgré tout, à côté des nombreux échecs constatés, quelques réussites partielles qui ont motivé de nouvelles approches. Patrice Debré nous parlera d'une voie originale basée sur l'hypothèse selon laquelle la disparition des cellules CD4 est due plus à un phénomène « *bystander* » (effet spectateur) qu'à une infection directe par le virus. Dans cette approche, des anticorps préparés contre un épitope hautement conservé et pathogène de la glycoprotéine gp41 de l'enveloppe virale inhibent la déplétion des cellules CD4. Des essais en cours chez l'Homme devraient montrer la validité du concept.