

■■■■ **Enfin un modèle murin de la rougeole.** Quarante millions de sujets infectés, un million de morts chaque année, le bilan de la rougeole est lourd encore en 1999, malgré un usage accru de la vaccination. Dans les formes graves le virus (MV, pour *measles virus*) cible essentiellement le système immunitaire et le système nerveux central (SNC). Les infections secondaires liées à l'immunodépression, et les encéphalomyélites restent les causes majeures de morbidité et de mortalité. Le mécanisme de pénétration de MV dans les cellules, sa diffusion dans le SNC ont été jusqu'à présent incompris, faute d'un modèle animal. Deux équipes américaines, du *Scripps Research Institute* à La Jolla, Californie, et de l'Université Rockefeller à New York, ont réussi à créer chez une souris transgénique un syndrome très comparable à une rougeole humaine [1]. Les auteurs sont partis de l'observation que, chez l'homme, l'une quelconque des quatre isoformes de la molécule CD46 est le récepteur de MV. Les rongeurs, en revanche, n'expriment pas CD46, et, par ailleurs, ne sont pas affectés par MV, à moins qu'on n'utilise un virus phylogénétiquement modifié par de multiples passages sur des cellules du cerveau murin. Il était logique de penser que l'insertion et l'expression de CD46 dans des cellules de rongeurs pourraient rendre ces cellules sensibles à MV. Des premiers essais n'ayant pas obtenu un taux d'expression suffisant, les auteurs ont utilisé une banque de YAC et micro-injecté le génome de CD46 dans sa totalité, les souris transgéniques exprimant ainsi les quatre isoformes principales de CD46 : BC1, BC2, C1 et C2. Le taux d'expression était alors voisin de ce qu'il est chez l'homme. Chez des animaux nouveau-nés inoculés par voie intracérébrale, ou chez des adultes inoculés par voie intrapéritonéale ou intraveineuse, on a pu alors observer une répllication de MV dans les cellules du système immunitaire et du SNC. Le virus

était retrouvé dans les zones riches en cellules T de la moelle osseuse, mais aussi dans les cellules circulantes, cellules T et B, macrophages, entraînant une suppression des réactions immunitaires humorale et cellulaire. Dans le SNC, la répllication se faisait initialement dans les neurones, le virus diffusant ensuite rapidement vers les régions distales par un transport axonal. La presque totalité des animaux mourait dans un délai de 21 jours. Les phénomènes observés suggèrent la synthèse dans le SNC de cytokines et/ou chimiokines, entraînant chez les nouveau-nés une apoptose des neurones immatures. Ce mécanisme pourrait-il être accessible à une approche pharmacologique bloquant les cytokines pro-apoptotiques ? Il semble, en tout cas, de grand intérêt, pour cette maladie grave, de posséder enfin un modèle chez un petit animal de laboratoire.

[1. Oldstone MBA, *et al. Cell* 1999; 98: 629-40.]

■■■■ **De l'utilité des follicules pileux pour l'immunité vaccinale.** Toutes les campagnes vaccinales sont confrontées à de multiples problèmes et c'est pour y parer qu'une recherche se poursuit sur l'utilisation vaccinale de l'ADN nu sous forme de plasmide. L'injection d'ADN par voie intramusculaire (IM) entraîne une réaction immunitaire humorale et cellulaire [1]. Une réponse immunitaire peut aussi être obtenue par voie cutanée, mais après abrasion ou épilation chimique, procédés évidemment mal vécus. D'où l'intérêt du travail récent d'un groupe américain de l'Université de Stanford (CA, USA), qui démontre une immunisation en réponse à l'ADN nu appliqué sur la peau normale chez la souris [2]. Dans ces essais, les auteurs ont travaillé toujours par comparaison avec une immunisation par voie IM, et ont appliqué localement une solution aqueuse d'un vecteur codant pour le gène *lacZ* d'*E. coli* en solution phosphate, et constaté une production d'anticorps dirigés contre la β -galacto-

sidase bactérienne semblable à celle du témoin. L'essai suivant a été celui d'un plasmide cytomégalovirus-HBsAg. Le taux d'anticorps IgG anti-HBsAg était, dans ce cas, 34,4% de celui observé après immunisation par voie IM, et la prolifération cellulaire locale, spécifique de réaction à la vaccination, était 46% et a persisté six mois, alors que l'application du vecteur seul restait sans effet. D'autres expériences ont permis aux auteurs de montrer que des follicules pileux fonctionnels sont nécessaires pour que le transfert d'un gène appliqué localement soit effectif. Les follicules pileux, on le sait, sont une voie d'entrée fréquente des infections bactériennes chez l'homme. Leur mode d'action dans l'induction d'une réponse immunitaire n'est pas totalement expliqué: le captage de l'ADN par les cellules basales pré-sentatrices d'antigène est facilité mais une simple diffusion semble exclue. Il faudrait aussi savoir si certaines étapes du cycle pileux sont requises. La perspective d'une méthode peu onéreuse, non traumatisante et simple justifie sûrement la poursuite de cette recherche.

[1. Wang R, *et al. Science* 1998; 282: 476-80.]

[2. Fan H, *et al. Nat Biotech* 1999; 17: 870-2.]

