

■■■■ **Lumière est faite... dans les tumeurs.** Dans le traitement des tumeurs, l'intervention précoce est un élément pronostique essentiel mais elle est tributaire d'une détection des tumeurs le plus tôt possible au cours du processus de carcinogénèse. Dans cette optique, un groupe de l'université de Stanford a récemment proposé une stratégie originale : celle-ci repose sur la capacité des tissus de mammifères de transmettre la lumière, *in vivo*. Un gène rapporteur bioluminescent, codant pour la luciférase, et exprimé de manière constitutive, est introduit dans des cellules tumorales. L'injection de ces cellules à des souris immunodéficientes permet de suivre la progression tumorale par la mesure de l'émission de lumière. Le principe est simple : les animaux, injectés avec de la luciférine cinq minutes avant l'analyse d'image, sont anesthésiés et placés dans la chambre obscure d'une caméra CCD (*charged-coupled device*), reliée à un ordinateur, et une image « colorisée » (variant du bleu au rouge), proportionnelle à l'intensité de lumière est alors créée sur l'écran. L'équipe de C. Contag (Stanford, CA, USA) a ainsi évalué la croissance, puis la régression *in vivo*, en réponse à différents traitements, de tumeurs de carcinomes [1]. Cette méthode permet d'acquérir, de manière externe et non invasive, des données en temps réel sur la distribution spatiale des cellules tumorales, tout au long de l'évolution de la maladie. Le second avantage, non négligeable, est que, contrairement aux techniques fondées sur l'utilisation de colorants, ou de molécules radiomarquées, qui sont diluées au cours des divisions cellulaires, « l'étiquette » lumineuse de chaque cellule reste constante. Cette technique a cependant deux limitations : il est difficile de visualiser les tumeurs profondes en raison de l'atténuation du signal lumineux et, par ailleurs, le pelage des souris est un obstacle à la bonne transmission de la lumière. Malgré ces réserves, cette méthode requiert beaucoup moins d'animaux que les approches classiques et permet d'analyser le devenir d'un très petit nombre de cellules. Elle devrait également permettre de suivre le développement de l'angiogénèse tumorale. La société de biotechnologie Xenogen,

qui a obtenu un brevet exclusif pour développer cette technologie, se propose maintenant d'utiliser une luciférase de procaryote, qui ne nécessite pas l'administration d'un substrat externe, et d'améliorer ainsi les performances de cette approche prometteuse.

[1. Sweeney TJ, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 12044-9.]

■■■■ **Vaccination idiotypique dans les lymphomes folliculaires.** Les lymphomes folliculaires sont caractérisés par une translocation t(14;18), impliquant les gènes *bcl-2* et le locus codant pour les chaînes lourdes d'immunoglobulines [1]. La présence de cellules tumorales résiduelles identifiées par la présence de la t(14;18) est quasi constante chez les patients après traitement par chimiothérapie conventionnelle, et sa détection est associée aux rechutes. Le groupe de L. Kwak (National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA) rapporte les résultats [2] d'un essai de vaccination idiotypique conduit chez des patients ayant une persistance de cellules tumorales circulantes après chimiothérapie conventionnelle. Pour chaque patient, l'immunoglobuline spécifique du clone tumoral a été obtenue après réalisation d'hétérohybrides, conjuguée à l'immunogène KLH, et injectée par voie sous-cutanée (4 injections à un mois d'intervalle), en association avec du GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*). Dans 8 cas sur 11, une disparition du clone tumoral (sachant que la sensibilité de détection est de 1 cellule sur 100 000) a été obtenue de manière persistante avec un recul de 5 à 27 mois. Des réponses cellulaires T CD4 et CD8 restreintes par les molécules HLA-spécifiques des cellules tumorales autologues, ont été détectées chez les patients vaccinés. L'activité cytotoxique CD8 spécifique a été, pour la première fois, confirmée par la lyse des cellules tumorales autologues et non pas uniquement au vu de la lyse de lignées B transfectées avec l'ADNc codant pour l'immunoglobuline tumorale. Cette étude démontre qu'il est possible d'induire des réponses antitumorales spécifiques capables d'éliminer une maladie résiduelle

même chez des patients traités par de la chimiothérapie. La démonstration définitive de l'effet bénéfique de la vaccination, à long terme, ne pourra toutefois venir que de protocoles randomisés comparant cette approche à celle utilisant la chimiothérapie seule.

[1. Larsen CJ, *et al. Med Sci* 1994; 10: 1127-35.]

[2. Bendandi M, *et al. Nat Med* 1999; 9: 1171-7.]

■■■■ **Pourra-t-on se vacciner contre l'hépatite B en mangeant de la salade ?**

Dans une perspective économique il serait souhaitable d'utiliser une voie alimentaire pour les vaccinations de masse. C'est ce qu'ont cherché à faire deux équipes, l'une polonaise (Poznan) et l'autre américaine (Philadelphie), à partir de l'antigène de surface HBsAg très immunogénique du virus de l'hépatite B [1]. L'introduction de l'ADNc codant pour cet antigène dans *Agrobacterium tumerifaciens* LBA4404 leur a permis d'obtenir des plantes transgéniques, dans lesquelles on a vérifié par RT-PCR la présence du transcrit codant pour HBsAg. Le lupin transgénique (*Lupinus luteus L*) a servi à nourrir des souris, qui ont développé, à la seconde prise, un taux significatif d'anticorps, en moyenne double de celui des témoins ($p < 0,01$). Un essai chez l'homme a ensuite été effectué chez trois volontaires qui ont mangé des feuilles de laitue transgénique (*Lactuca sativa L*) à deux reprises : 200 g la première fois, 150 g deux mois plus tard. Deux semaines après cette seconde prise, le taux d'anticorps spécifiques était de 3 UI/l chez les trois témoins, et chez deux d'entre eux une élévation ultérieure jusqu'à 10 UI/l a été observée, taux considéré comme le minimum à atteindre pour une protection contre le virus HBV. L'administration orale de l'antigène peut donc induire une réponse immunologique spécifique, chez la souris et chez l'homme. Il reste évidemment à améliorer cette réponse pour la rendre utile à grande échelle.

[1. Kapusta J, *et al. FASEB J* 1999; 13: 1796-9.]