
André Capron

RÉFÉRENCES

1. Capron A, Dessaint JP, Capron M, Ouma A, Butterworth AE. Immunity to schistosomes : progress toward vaccine. *Science* 1987 ; 238 : 1065-72.
2. Balloul JM, Sondermeyer P, Dreyer D, et al. Molecular cloning of a protective antigen against schistosomiasis. *Nature* 1987 ; 326 : 149-53.
3. Taylor JB, Vidal A, Torpier G, et al. The glutathione transferase activity and tissue distribution of a cloned Mr28K protective antigen of *Schistosoma mansoni*. *EMBO J* 1988 ; 7 : 465-72.
4. Balloul JM, Grzych JM, Pierce R, Capron A. A purified 28,000 dalton protein from *Schistosoma mansoni* adult worms protects rats and mice against experimental schistosomiasis. *J Immunol* 1987 ; 138 : 3448-53.
5. Chuan-Bo X, Verwaerde C, Grzych JM, Fontaine J, Capron A. A monoclonal antibody blocking the *Schistosoma mansoni* 28 kDa glutathione-S-transferase activity female worm fecundity and egg viability. *Eur J Immunol* 1991 ; 21 : 1801-7.
6. Wolowczuk I, Auriault C, Bossus M, et al. A multiple peptide construction of the *S. mansoni* Sm28 GST antigen protects Fischer rats against infection. *J Immunol* 1991 ; 146 : 1987-95.
7. Auriault C, Gras-Masse H, Pierce RJ, et al. Antibody response of *Schistosoma mansoni* infected human subjects to the recombinant P28 glutathione-S-transferase and to synthetic peptides. *J Clin Microbiol* 1990 ; 28 : 1918-24.
8. Capron A, Dessaint JP. Molecular basis of host-parasite relationship : towards the definition of protective antigens. *Immunol Rev* 1989 ; 112 : 27-48.
9. Capron A, Dessaint JP. Vaccination against parasitic diseases : some alternative concepts for the definition of protective antigens. *Ann Immunol Inst Pasteur* 1988 ; 139 : 109-17.

ADRESSE

A. Capron : professeur à la faculté de médecine, membre de l'Académie des Sciences et de l'Académie Nationale de médecine, directeur de l'unité mixte Inserm U. 167-Cnrs 624. CIBP, Institut Pasteur, 1, rue Pr. Calmette, 59019 Lille, France.

UN VACCIN CONTRE LA BILHARZIOSE : STRATÉGIES, HISTOIRE ET PERSPECTIVES

La bilharziose ou schistosomiase, seconde grande endémie parasitaire après le paludisme, touche 200 millions de personnes dans le monde et est responsable de plus de 500 000 morts par an suivant les récentes estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé. La morbidité observée dans cette affection chronique et débilante est essentiellement liée à l'étonnante fécondité des vers femelles dont les œufs pondus par centaines chaque jour sont déposés dans de nombreuses muqueuses et tissus. La formation de granulomes, notamment au niveau du foie, conduit au développement de lésions fibrotiques sévères, le plus souvent irréversibles. Les médicaments actuellement existants, parmi lesquels le praziquantel apparaît comme l'un des plus actifs ne préviennent pas la réinfection, ont peu d'effet sur les formes hépatospléniques sévères de la maladie et n'affectent guère la transmission.

A la différence des parasites protozoaires, les schistosomes ne se multiplient pas chez leur hôte vertébré. Il est par ailleurs unanimement accepté, sur la base de nombreuses études expérimentales et épidémiologiques, qu'une réduction significative et partielle, d'environ 60 % après infection, de la charge parasitaire représentée par les vers adultes, diminuerait de manière importante la pathologie liée au dépôt des œufs dans les tissus et affecterait à terme la transmission parasitaire. Des études épidémiologiques récentes ont clairement établi que le développement de l'immunité dans les populations humaines s'opérait de manière lente, et que son expression n'était décelable qu'après la puberté. L'enfant qui s'infecte dès ses premiers pas, va connaître avant 15 ans une longue période de susceptibilité aux réinfections multiples et représenter, en même temps que la cible privilégiée du développement de la maladie, l'acteur essentiel de la transmission.

Il apparaît donc qu'une démarche vaccinale qui conduirait à l'induction anticipée de mécanismes effecteurs réduisant le niveau de réinfection et, idéalement, la fécondité parasitaire affecterait de manière profonde l'incidence ultérieure des manifestations pathologiques et le potentiel de transmission du parasite.

Sur la base de ces principes généraux, notre stratégie a visé, dans une première phase, à l'identification des mécanismes effecteurs de la réponse immune dans les modèles expérimentaux et chez l'homme. Des mécanismes de cytotoxicité cellulaire dépendants d'anticorps (ADCC) totalement originaux ont été identifiés, impliquant des populations cellulaires proinflammatoires (macrophages, éosinophiles, plaquettes) en tant que partenaires cellulaires et des isotypes d'anticorps inhabituels tels que l'IgE et certaines sous-classes d'IgG en tant que composants humoraux [1]. La démonstration du rôle essentiel joué par les anticorps IgE dans la réponse immune protectrice contre les schistosomes a été principalement basée, durant de nombreuses années, sur des études de cytotoxicité *in vitro* chez les rongeurs, les primates et l'homme, et sur le transfert passif d'anticorps monoclonaux IgE chez le rat. La pertinence de ces découvertes expérimentales dans l'immunité des populations humaines contre la schistosomiase a été récemment confirmée par trois études totalement convergentes. Les travaux de Paul Hagan en Gambie, d'Anthony Butterworth et nous-mêmes au Kenya ont permis, par l'analyse des paramètres de réinfection après traitement dans des communautés humaines, la démonstration d'une corrélation hautement significative entre l'acquisition de l'immunité protectrice dans ces populations et la réponse IgE spécifique dirigée contre les antigènes de schistosome.

Les intéressantes recherches d'Alain Dessein au Brésil conduisent à des conclusions identiques et révèlent l'importance des rapports anticorps effecteurs-anticorps

bloquants dans l'expression de la susceptibilité ou de la résistance à la réinfection. Il est d'ailleurs à noter que les trois études confortent le concept, développé dès 1984 dans les modèles expérimentaux et chez l'homme, du rôle régulateur bloquant joué par certaines classes ou sous-classes d'anticorps dans l'expression de la fonction effectrice des classes d'anticorps cytotoxiques [1].

L'utilisation d'anticorps polyclonaux et monoclonaux d'isotypes sélectionnés pour leur activité effectrice a conduit à l'identification et au clonage moléculaire de diverses molécules potentiellement vaccinales. L'une d'entre elles, dénommée P28, clonée et séquencée en collaboration avec J.-P. Lecocq et les laboratoires Transgène a été identifiée à une glutathion-S-transférase (Sm28 GST) et exprimée dans divers vecteurs dont *E. coli* et *S. cerevisiae* [2, 3].

Des expériences de vaccination initialement conduites avec la protéine native hautement purifiée avaient montré un niveau de protection proche de 70 % chez le rat, 50 % chez la souris et le hamster. L'immunisation réalisée avec la protéine recombinante en présence d'hydroxyde d'alun a confirmé ces résultats initiaux et conduit à une protection supérieure à 50 % chez le rat. Diverses expériences de vaccination ont été entreprises chez les babouins et une protection très significative pouvant aller jusqu'à 80 % a été observée chez certains animaux [4]. Un important degré de variation individuelle a cependant été observé avec un indice de protection moyenne de l'ordre 40 %. Au cours de ces toutes premières expériences, l'attention fut attirée sur l'existence, même chez les animaux partiellement protégés, d'une diminution significative de la taille et du volume des granulomes formés autour des œufs dans le foie, tandis qu'une réduction de 68 % de l'élimination fécale des œufs par femelle et par jour était observée. Des observations similaires devaient être faites chez le singe *Patas* où une diminution objective des lésions vésicales étudiées pendant huit mois par échotomographie fut observée en même temps qu'était démontrée une diminution spectaculaire de la viabilité des œufs et de leur infectivité. L'essentiel de nos efforts les plus récents a visé à l'optimisation de notre stratégie vaccinale. Il a été démontré grâce à des sondes monoclonales appropriées que l'inhibition de la fécondité

parasitaire observée après immunisation était liée à l'inhibition d'expression de l'activité enzymatique de la molécule [5]. La cartographie des épitopes majeurs de la protéine a conduit à la démonstration du rôle essentiel joué par les domaines N- et C-terminaux. La construction de peptides de synthèse correspondants a permis, par immunisation, de diminuer de plus de 70 % la fécondité parasitaire et la viabilité des œufs. Parallèlement, un épitope immunodominant a été identifié dans les modèles expérimentaux ainsi que dans les populations humaines. La construction d'un octamère (huit copies de la séquence couplées à la lysine) a permis l'obtention de hauts niveaux de protection [6].

L'étude des mécanismes immunologiques responsables de l'inhibition de ponte et de viabilité des œufs devait révéler l'existence d'un mécanisme original lié à l'activité neutralisante des anticorps IgA. Une étude récente réalisée dans les populations humaines [7] a permis d'observer une association étroite entre la production d'anticorps IgA dirigés contre la molécule P28 et ses épitopes majeurs, leur activité neutralisante de l'activité enzymatique et la diminution de l'élimination des œufs observée en fonction de l'âge, en parallèle à l'acquisition de l'immunité.

Des anticorps monoclonaux IgA produits contre les régions N et C terminales de la molécule reproduisent, par transfert passif, un effet très spectaculaire d'inhibition de la fécondité.

Il apparaît, par conséquent, qu'en termes de stratégie vaccinale l'immunisation par Sm28 GST peut atteindre deux objectifs complémentaires dans les populations humaines : (a) la réduction de la population parasitaire résultant d'une exposition à l'infection ; (b) la réduction des conséquences pathologiques par la diminution de la fécondité des vers et de la viabilité des œufs, cet effet direct affectant par ailleurs les potentialités de transmission de l'infection. Il apparaît également qu'en réponse à Sm28 GST, deux mécanismes immunitaires distincts dont les composantes cellulaires nous sont encore mal connues peuvent rendre compte de ces deux effets : dans l'un, les anticorps IgE apparaissent comme l'une des composantes humorales essentielles de l'immunité protectrice à la réinfection, alors que, dans l'autre, les anticorps IgA

apparaissent comme un facteur humoral majeur affectant la fécondité parasitaire et la pathologie qu'elle induit. La pertinence de ces observations par rapport à la stratégie vaccinale a été très récemment confirmée dans le cas de la bilharziose du bétail due à *S. bovis*. Des expériences d'immunisation, menées en collaboration avec Martin Taylor et Ahmed Bushara à Khartoum, ont montré que la vaccination des veaux avec la glutathion-transférase de *S. bovis* conduisait à la réduction spectaculaire de la production des œufs (83 %) et à l'acquisition d'une résistance supérieure à 90 % à une infection létale.

Nos perspectives nous conduisent désormais vers la mise en phase I de la protéine Sm28 GST dans les populations humaines. Dans le même temps, la cristallisation récente de la molécule permettra son étude structurale tridimensionnelle et une approche de modélisation moléculaire. Le rôle insoupçonné de la réponse IgA et ses effets sur la fécondité parasitaire ouvrent la voie à des possibilités stratégiques d'immunisation par voie orale, actuellement développées dans notre laboratoire à l'aide de constructions appropriées.

Des modèles expérimentaux à l'homme, de la paillasse de laboratoire aux zones d'endémie, les travaux réalisés depuis 15 ans ont permis de révéler, qu'il s'agisse des mécanismes effecteurs de l'immunité, des mécanismes de régulation et de ceux de la pathogénie, des modalités originales dont les implications débordent largement le cadre de la schistosomiase [8, 9]. Ces travaux paraissent actuellement constituer une approche prometteuse vers le contrôle immunologique possible de l'une des affections parasitaires majeures, grâce à l'identification non seulement des antigènes susceptibles d'induire la protection mais aussi des composantes de la réponse immunitaire qu'il convient d'induire par la vaccination ■

Ce texte est dédié à la mémoire de notre ami Jean-Pierre Lecocq, dont la tragique disparition nous affecte profondément. L'histoire d'un vaccin contre la bilharziose n'aurait pu être relatée sans sa confiance, son enthousiasme et son soutien permanents.