

L'interféron : où en sommes-nous maintenant ? *

par D. A. J. Tyrell

(Centre de recherches cliniques, Harrow.)

La publicité donnée à l'interféron a soulevé une grande espérance : qu'il soit une arme contre le cancer et une panacée contre de nombreuses maladies causées par des infections virales, depuis le rhume jusqu'au zona. Produire suffisamment d'interféron, pour entreprendre des tests cliniques suivis, s'est révélé d'une difficulté considérable et persistante. Ce n'est que récemment qu'il a été possible de produire de l'interféron à peu près pur, au lieu des préparations précédentes qui ne contenaient que 1 % d'interféron. Quelles promesses convient-il d'en attendre et quel chemin reste-t-il à parcourir ?

L'histoire de l'interféron a débuté en 1957. Isaacs et Lindenmann, qui travaillaient à l'Institut National pour la Recherche Médicale de Londres, annonçaient une découverte appelée à changer radicalement les idées d'alors sur les interférences des maladies virales, c'est-à-dire sur le fait qu'un virus peut rendre les cellules résistantes à l'égard d'un autre virus. On attribuait, jusque-là, ce phénomène à une transformation se passant à l'intérieur de la cellule dans laquelle la pénétration d'un premier virus empêchait la pénétration ultérieure d'un autre virus. Mais, ce que prétendait Isaacs, et qui devait se préciser dans les années qui allaient suivre, c'était que la pénétration du premier virus provoque, souvent, dans la cellule la sécrétion d'une certaine substance protéique qui, lorsqu'elle est mise en contact avec d'autres cellules, rend celles-ci résistantes à la pénétration d'autres virus. Cette substance fut reconnue être une protéine de taille relativement modeste, du genre glycoprotéine.

Cette première découverte fut accueillie avec un certain scepticisme. Les travaux qu'elle suscita s'accrurent lentement en nombre au cours des années soixante, puis plus rapidement dans les années soixante-dix, pour se multiplier à un rythme sans précédent au cours de la décennie actuelle.

Les travaux se trouvèrent tout d'abord retardés par une série de difficultés pratiques. L'interféron n'était produit qu'en quantité minime, variant suivant le type de cellule employé et le type de virus infectant. L'interféron produit par une certaine espèce se

montrait, souvent, sans aucun effet sur les cellules d'une autre espèce, avec pour conséquence la difficulté de se procurer de l'interféron utilisable en clinique humaine, puisqu'il fallait l'extraire de cellules de singe, et plus tard, d'homme. De surcroît, la séparation de minimes quantités d'interféron mélangé parmi les autres glycoprotéines cellulaires est ardue, de sorte que ce n'est que vers la fin de la décennie 1970-1980 que de l'interféron réellement pur fut disponible.

Trois types d'interférons

Une difficulté supplémentaire est que la biologie des interférons est très compliquée, comme on le sait aujourd'hui. Tout d'abord, bien d'autres entités que les virus peuvent conduire les cellules à produire de l'interféron. Parmi elles, quelques-unes comme l'ARN à double hélice ou l'acide polyinosinique-polycytidilique (poly I : poly C) ont été utilisées pour déclencher la production d'interféron dans l'organisme humain. A côté, il en existe de nombreuses autres, allant de lipopolysaccharides bactériens à certaines molécules synthétiques de petite taille, qui peuvent induire la production d'interféron, soit dans des cultures de tissus, soit *in vivo* quand elles sont inoculées à des animaux. On découvrit, aussi, qu'il existait trois sortes d'interférons biologiquement distinctes. Celle que l'on appelle, maintenant, IFN est le produit principal de l'infection par les virus de plusieurs types de cellules, dont les leucocytes, qui représentent l'une des espèces de globules blancs. L'INF β est produit par les fibroblastes, ou cellules du tissu conjonctif et, lors de la fabrication, on obtient une quantité plus grande d'interféron en mettant en œuvre des inhibiteurs métaboliques qui paralysent les mécanismes utilisés par la cellule pour arrêter la production d'interféron. Le troisième type d'interféron, l'INF γ , appelé aussi « interféron à cellules T » ou encore « interféron immun », est produit lorsqu'une transformation immunitaire s'effectue dans un lymphocyte, un type particulier de leucocyte fabriqué par le système lymphatique.

Les effets de l'interféron sont également très variés. Non seulement il protège les

* De *Spectrum* n° 173.

cellules des infections virales, mais il peut aussi arrêter la division cellulaire dans les cultures de tissus (ou au niveau de la moelle osseuse), intensifier l'expression des antigènes dirigés contre les tissus transplantés, modifier le mode d'action des cellules T, stimuler les cellules tueuses du système immunitaire, etc. (Les cellules T sont produites par le thymus; ce sont elles qui reconnaissent et détruisent les cellules étrangères à l'organisme, comme celles des tissus transplantés).

L'interféron a suscité un grand intérêt chez ceux qui se trouvent confrontés aux problèmes de la régulation et de la commande de la machinerie cellulaire. Si son effet antiviral n'avait pas été sa première propriété connue, il aurait été considéré comme une lymphokine, qui attire et active les cellules inflammatoires. L'interféron est un modèle avec lequel il est possible d'explorer comment un stimulus, tel qu'une molécule inductrice arrivant à la surface d'une cellule, est reconnu et incite ensuite certains gènes de chromosomes spécifiques à synthétiser des molécules spécifiques, elles aussi.

Inhibition spécifique

Pour le biochimiste, il est également intéressant de comprendre, avec précision, comment des cellules traitées à l'interféron

conservent la propriété de synthétiser une gamme considérable de protéines, mais subissent une large inhibition spécifique en ce qui concerne les peptides utilisés par les virus. Les enzymes, qui jouent un rôle dans ces mécanismes, sont en cours d'étude et un médiateur important, le 2'5' oligo A, a été découvert par Kerr et ses collègues à ce même Institut où avait travaillé Isaacs. On peut s'attendre à ce que les recherches continuent dans cette voie et qu'elles nous révèlent bien des détails sur la régulation de la machinerie cellulaire.

Après des années de travail assidu, plusieurs types d'interféron ont été maintenant purifiés à un niveau de qualité constant et en quantité suffisante pour que leurs séquences d'acides-amino aient pu être partiellement découvertes. Les progrès vont actuellement très vite. Les gènes de plusieurs interférons ont pu être introduits dans des bactéries aptes à les exprimer et à les cloner. L'un des codes ADN a pu être répliqué de cette façon et la totalité de la séquence de ses nucléotides a été identifiée.

Pour compléter ces réussites du génie génétique, il a été possible d'utiliser le code ADN de l'interféron pour rechercher d'autres séquences d'interféron dans des gènes humains qui avaient déjà été clonés dans des bactéries. Le résultat de ces recherches est qu'il existe une série de gènes codant pour l'interféron; on en connaît au moins huit. Ce résultat a été confirmé de façon

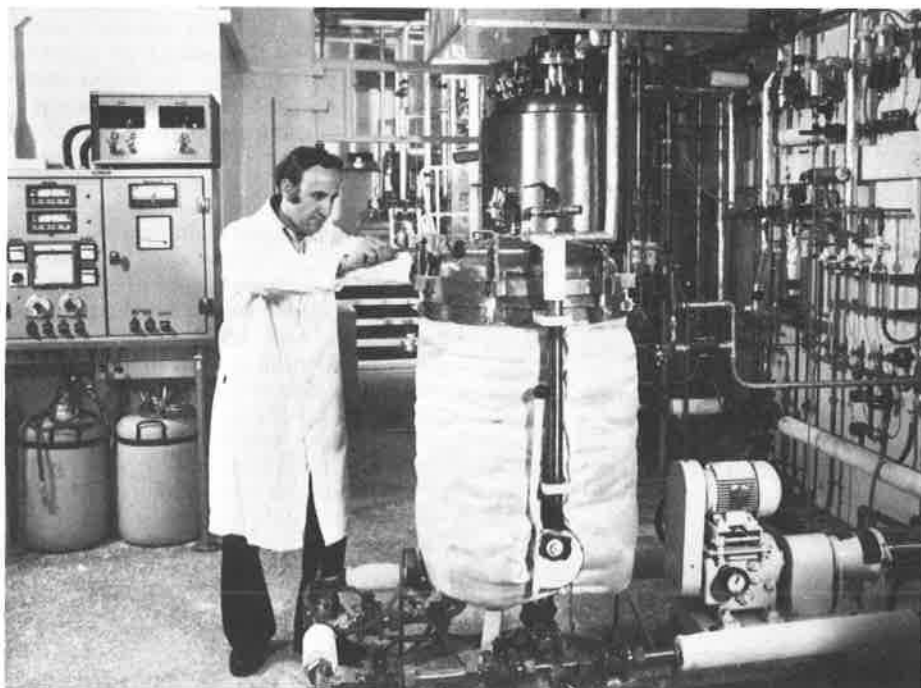
indépendante par Allen et Fantus, deux chercheurs des laboratoires Wellcome, en Grande-Bretagne. Ils ont montré que l'interféron fabriqué par leur firme, à partir de cellules lymphoblastoïdes (qui sont apparentées aux cellules lymphoïdes normales présentes dans le sang et qui produisent l'interféron), est un produit presque pur, à la différence des préparations utilisées jusqu'à présent dans les tests cliniques, qui ne contiennent qu'environ un pour cent d'interféron. Cependant, la préparation des laboratoires Wellcome est hétérogène et ils ont pu montrer qu'elle contient plusieurs types de molécules, qui diffèrent non seulement par leur poids moléculaire, mais aussi par les séquences de leurs acides-amino. L'hypothèse, la plus plausible actuellement, est que ces différentes molécules sont codées par des gènes différents: les séquences de peptides et celles de l'ADN peuvent déjà être mises en correspondance, dans une certaine mesure. Les connaissances sur la structure de l'interféron avancent si rapidement qu'il est probable que les sites de l'interféron pourront être identifiés d'ici quelques années, ce qui couvre une perspective qui fait rêver: le préparer par synthèse.

La biologie moléculaire a fourni un moyen simple et efficace pour purifier l'interféron humain sous la forme d'un anticorps anti-interféron monoclonal. Ce produit peut se préparer *in vitro* et il sert à lier spécifiquement les molécules d'interféron présentes dans une grande quantité de molécules étrangères, selon une technique mise au point dans les universités de Warwick et de Cambridge.

Essais cliniques

Des expériences sur des animaux ont montré que l'injection d'interféron était capable de prévenir certaines infections virales. Des essais, menés par la suite, ont établi, maintenant, que les interférons d'origine humaine prévenaient l'infection de la peau de l'homme par la vaccine (le virus utilisé pour la vaccination contre la variole). Ils créent, aussi, un état résistant à l'égard des rhumes causés par les rhinovirus, ont un effet positif dans le traitement des infections de l'œil par le virus de l'herpès, et dans celui de la varicelle et du zona chez les cancéreux, etc. Pour chaque traitement, des millions d'unités sont nécessaires, mais cela n'a rien d'étonnant, l'unité définie à propos de l'interféron se rapportant à la protection d'une culture de tissu, non d'un organisme entier. Cependant, l'interféron est une molécule si active que les effets utiles se manifestent, même au niveau de l'organisme, à partir de minuscules quantités de produit pur.

La plupart des essais cliniques ont été faits avec les préparations d'interféron issues des laboratoires du Dr. Cantell à Helsinki, en Finlande, à partir de leucocytes humains. Sans ces préparations, nous ne saurions à peu près rien des effets cliniques de l'interféron mais, maintenant, les progrès seront



Vue d'une partie de l'appareillage en usage dans les Laboratoires de recherche de Wellcome, dans la banlieue de Londres, pour la production de l'interféron.

C'est la toute première des installations industrielles de ce genre. Pour point de départ de la production, Wellcome utilise une lignée de cellules lymphoblastoïdes humaines capables d'une reproduction sans fin. Cette installation se distingue aussi par une purification rigoureuse, aboutissant à une préparation qui titre plus de 70 % d'interféron pur, au lieu de seulement un pour cent, comme dans la plupart des préparations à usage clinique.

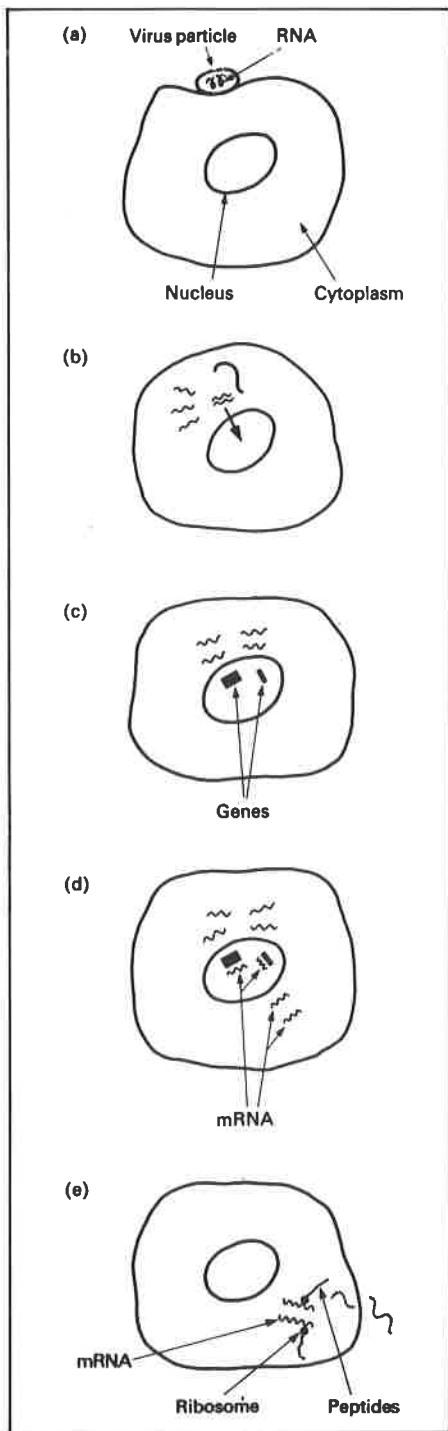


Schéma de la production naturelle de l'interféron :

(a) un virus arrive au contact d'une cellule et (b) commence à se reproduire; on note la formation d'ARN à double hélice; (c) la présence de cet ARN déclenche l'activation

lents tant que nous ne disposerons pas de quantités bien plus grandes d'interféron.

Il est clair que nous pouvons, aujourd'hui, nous orienter vers l'interféron quasi pur. Cependant, des résultats récents suggèrent que l'interféron pur est à l'origine d'effets secondaires désagréables, bien que non dangereux. Quand nous avons administré à plusieurs volontaires de l'interféron purifié par anticorps monoclonal, ces sujets ont eu de la fièvre et se sont sentis réellement mal. En fait, ces essais donnent du poids à l'hypothèse selon laquelle les malaises généraux, dont nous souffrons quand nous subissons une infection virale localisée comme la grippe, pourraient provenir, dans une certaine mesure, de l'interféron qui est libéré dans la circulation générale.

L'interféron pourrait bien se montrer utile à la fois pour traiter les infections virales locales et les infections généralisées. Cependant, mon sentiment personnel est que les nombreux essais, qui sont nécessaires pour aboutir à une juste idée sur de tels traitements, ne pourront se faire que lorsque nous disposerons d'interféron produit par des bactéries portant des gènes clonés d'interféron. Cette voie a déjà été explorée et a fourni de l'interféron en petite quantité. Celui-ci s'est montré capable de protéger des singes contre une infection virale. Cependant, les problèmes consistant à produire cet interféron en quantités importantes, et ensuite à le purifier, restent à résoudre. En supposant ces difficultés surmontées, il restera encore à mener un important travail d'études systématiques pour juger des mérites et des inconvénients de chacune des variétés moléculaires d'interféron, y compris quant à l'importance des chaînes à résidus de sucres liées à la molé-

des gènes spécifiques de l'interféron; ces gènes (ou ce gène) gouvernent la synthèse d'un ARN messager (d) qui migre dans le cytoplasme de la cellule; les brins d'ARN messager et les ribosomes qui leur sont associés synthétisent les chaînes peptidiques de l'interféron (e), qui quittent la cellule (le schéma omet de représenter le processus selon lequel on pense que l'interféron synthétisé quitte la cellule).

Virus particle	particule virale
RNA	ARN
Nucleus	noyau
Cytoplasm	cytoplasme
Genes	gènes
mRNA	ARNm
Robosome	ribosome
Peptides	peptides

culc, et qui différeront évidemment de celles que l'on rencontre dans l'interféron d'origine humaine.

Essais contre le cancer

La plus grande partie de l'interféron humain, qui est actuellement disponible, sert à traiter des patients atteints de diverses sortes d'affections malignes. Cette situation résulte de travaux expérimentaux qui ont montré que l'interféron prévenait, chez la souris, le développement de tumeurs induites par des virus, ou non liées à l'action de virus. Par la suite, Strandler, à Stockholm, semble avoir diminué la fréquence d'apparition des tumeurs secondaires dans le cas d'un type de cancer de l'os (le sarcome ostéogénique) en utilisant l'interféron en complément de traitement. Ces résultats n'ont toutefois pas fait l'objet d'un contrôle strict, bien qu'après une analyse ultérieure, il semble effectivement y avoir eu bénéfice pour les malades. L'interféron semble, aussi, agir favorablement dans le papillome juvénile du larynx (excroissance dans le larynx qui peut être considérée plutôt comme une infection virale que comme une tumeur), dans quelques cas de myéломatose (cancer de la moelle osseuse), et dans la maladie de Hodgkin. Un petit nombre d'autres tumeurs sont en cours de traitement aux États-Unis et ailleurs, mais il est prématuré de dire s'il en résulte un quelconque bénéfice, même à court terme.

Je crois que l'on découvrira que l'interféron apporte une aide dans le traitement de certaines tumeurs et qu'il sera alors nécessaire de disposer d'interféron en quantités beaucoup plus grandes, de traiter beaucoup plus de patients (et pendant plus longtemps), de telle façon que soit trouvé le moyen d'associer les bénéfices de l'interféron avec ceux des autres traitements pour l'utiliser de la manière la plus judicieuse. Bien que les effets qu'il ait permis d'obtenir actuellement ne soient que de modeste importance, il est certain qu'ils relèvent de mécanismes biologiquement fondés. Ces mécanismes sont vraisemblablement très différents de ceux qui assurent l'effet des autres médicaments, par exemple ceux qui détruisent les cellules. L'interféron pourrait donc apporter une utile contribution au bien-être du malade, et à sa survie. Il se pourrait que l'interféron gamma soit celui spécialement utile et que son action se fasse en synergie avec celles des autres interférons. Il y a de nombreuses hypothèses de ce genre qui méritent d'être examinées, dès qu'il existera assez d'IFN disponible pour les essais cliniques.