

Pour la HORS-SÉRIE Science

La science expliquée par ceux qui la font

n° 113 - 11.21/12.21



« Les succès contre
le Covid-19 ont redynamisé
le secteur de la vaccination »

Alain Fischer

Président du Conseil d'orientation
de la stratégie vaccinale



La nouvelle révolution des VACCINS

Les premiers
succès
contre Ebola

Un vaccin
universel contre
la grippe

Cancer,
la prochaine
cible

Demain,
un vaccin
anti-VIH ?

BRAINCAST

La voix des neurones

Le podcast de *Cerveau & Psycho*

en partenariat avec l'Institut du Cerveau

8^{ème} épisode

**Comment notre cerveau détermine
nos choix alimentaires**

www.cerveauetpsycho.fr/sr/braincast/



8^{ème} épisode

avec la Dr **Liane Schmidt**

interviewée par Sébastien Bohler

Chercheuse en
neurosciences cognitives

Le mal pour un bien

par **Loïc Mangin**
Rédacteur en chef adjoint
à *Pour la Science*

Tout a commencé par *Blossom* ! C'est la vache qui a transmis sa maladie, la vaccine, à une femme, Sarah Nelmes, dont le contenu des pustules a ensuite été inoculé à un jeune garçon, James Phipps. C'était le 14 mai 1796, et en procédant de la sorte le médecin britannique Edward Jenner théorise la vaccination.

Ainsi, à partir d'une maladie, on en soignait une autre, en l'occurrence la variole.

Plus de deux cents ans plus tard, rien n'a changé, ou presque. Éduquer l'organisme à se défendre contre un agent pathogène grâce à une version plus ou moins proche et surtout moins virulente de celui-ci ou un de ses composants. Selon le philosophe Francis Wolff, « la médecine vaccinale est la plus maligne au sens intellectuel du terme : elle consiste à utiliser les armes de la nature contre elle-même, à prévenir le mal par le mal en le retournant en bien. »

Si le principe est toujours le même, les détails de ses applications se sont raffinés pour combattre, avec succès, toujours plus de pathologies infectieuses. Dernier développement, l'utilisation d'un ARN (un intermédiaire entre l'ADN et les protéines) dans les vaccins contre le Covid-19. L'histoire n'est pas finie, et ce numéro le montre, « la médecine la plus maligne intellectuellement » s'apprête à vaincre encore quelques maladies.

Ont contribué à ce numéro



Alain Fischer

est président du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale et ancien directeur de l'institut des maladies génétiques Imagine, de l'université de Paris.



Éric Tartour

est chef du service d'immunologie biologique à l'hôpital européen Georges-Pompidou, à Paris, et directeur d'équipe Inserm-université de Paris.



Anne-Marie Moulin

est directrice de recherche émérite au CNRS au sein du laboratoire Sphere, médecin, agrégée de philosophie et membre de la mission Pittet.



Victor Appay

est directeur de recherche à l'Inserm et travaille sur le VIH et des lymphocytes T CD8 au laboratoire ImmunoConcept, à l'université de Bordeaux.

VACCINS

La nouvelle révolution

p. 6 Repères

Des schémas, des chiffres, des définitions... l'essentiel pour apprécier ce numéro.

4

p. 10 Grand témoin

Alain Fischer



Un vaccin contre un variant inédit du Covid-19 serait prêt en quelques mois

p. 120 Les incontournables

Des livres, des expositions, des podcasts... Les coups de cœur de la rédaction.

01

Un palmarès impressionnant

p. 18 Les vaccins à ARN changent la donne

Elie Dolgin

Outre le Covid-19, les vaccins à ARN seront utiles contre d'autres maladies.

ENTRETIEN

p. 26 «La polio sauvage est éradiquée en Afrique»

Francis Delpeyroux

PORTFOLIO

p. 30 En ligne de mire

Portraits de quelques microbes – plus ou moins – à portée de vaccins.

p. 38 La première bataille gagnée contre Ebola

Amy Maxmen

Des vaccins récemment autorisés ont fait la preuve de leur efficacité.

p. 46 Les stratagèmes du paludisme enfin déjoués

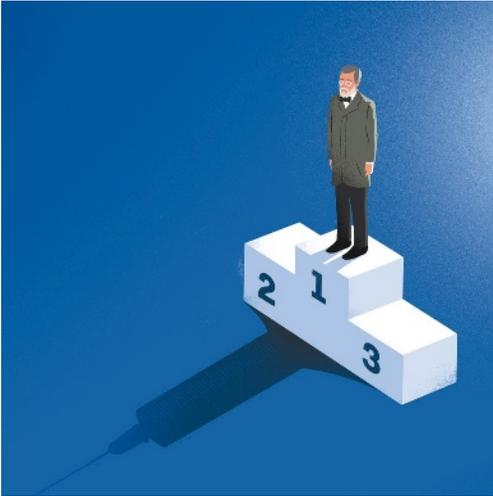
Veronique Greenwood

Le parasite, particulièrement retors, est désormais contrecarré par des vaccins.

ENTRETIEN

p. 56 «L'hésitation vaccinale au "pays de Pasteur" est surtout une déception»

Anne-Marie Moulin



02

Chronique des succès annoncés

ENTRETIEN
p. 64 «Les vaccins à ARN sont enfin une réalité»

Bruno Pitard

p. 72 Hépatites virales :
une riposte
à portée de main

Ian Graber-Stiehl

Pour en venir à bout, le déploiement du vaccin, notamment en Afrique, est crucial.

p. 82 Bientôt un vaccin
contre le VIH ?

Victor Appay, Hugo Mouquet
et Nabila Seddiki

Après quarante ans d'échec, de nouvelles pistes offrent une lueur d'espoir.

INFOGRAPHIE

p. 92 Vers un vaccin universel
contre la grippe

Bientôt la fin des piqûres annuelles ?

p. 94 Vaincre le cancer :
du rêve à la réalité

Éric Tartour

Les obstacles à un vaccin contre le cancer sont en passe d'être surmontés.

p. 102 Lutter contre
l'échappement vaccinal

Melinda Wenner Moyer

Comment empêcher l'apparition d'agents pathogènes résistants aux vaccins ?

p. 110 Comment surmonter
l'hésitation ?

Grégoire Borst

Se projeter dans l'avenir pour mieux accepter de se faire vacciner.

p. 114 Le dilemme de l'antivax

Nicolas Gauvrit

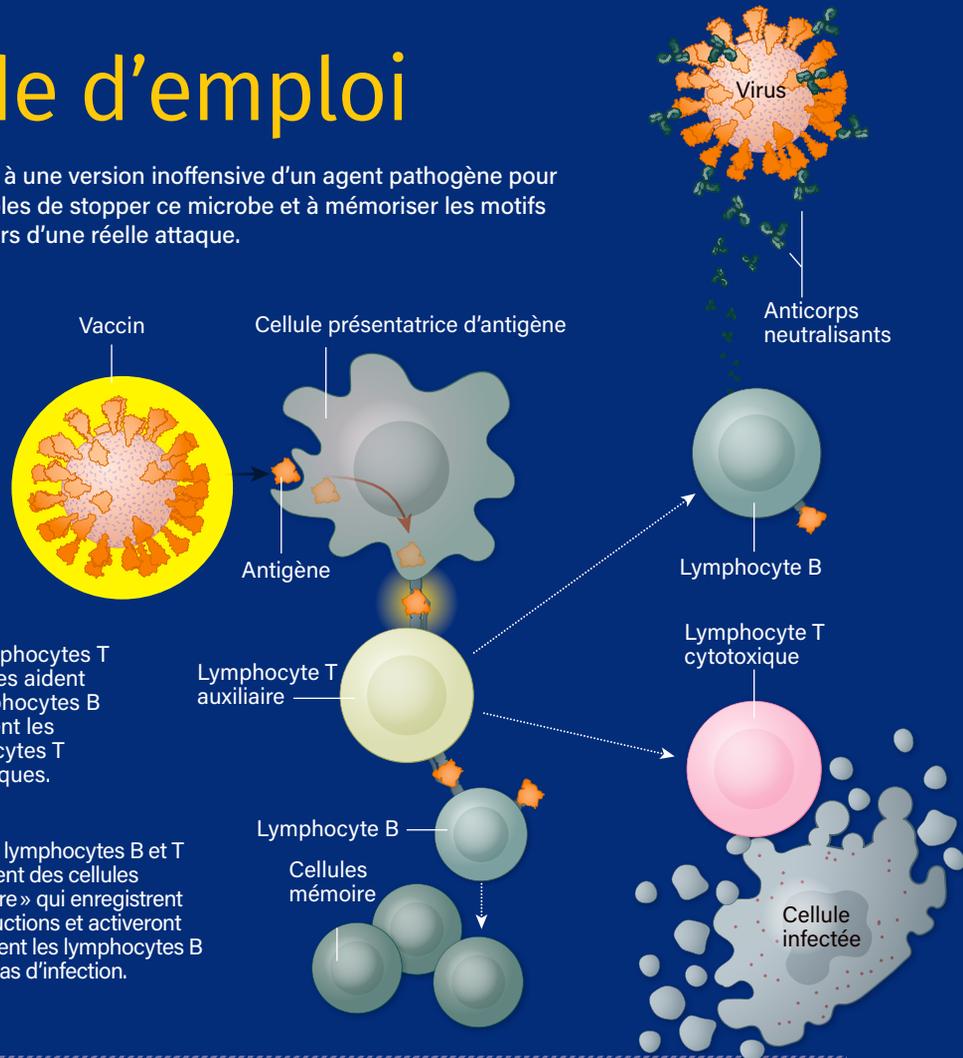
Quand le sentiment du bien collectif l'emporte sur celui de liberté individuelle.

Vaccin, mode d'emploi

Un vaccin expose le système immunitaire à une version inoffensive d'un agent pathogène pour l'entraîner à produire des anticorps capables de stopper ce microbe et à mémoriser les motifs rencontrés afin qu'il soit prêt à s'activer lors d'une réelle attaque.

PRINCIPE

Un vaccin (ci-contre un virus, mais le principe est le même pour les autres agents pathogènes) contient des « antigènes », des molécules typiques du microbe. Des cellules les récupèrent et les présentent à des cellules immunitaires (des lymphocytes T et B), lesquelles produisent alors des anticorps contre ces antigènes. Des lymphocytes T dits « auxiliaires » indiquent aussi à des lymphocytes T cytotoxiques de détruire les cellules infectées.



Des lymphocytes T auxiliaires aident les lymphocytes B et alertent les lymphocytes T cytotoxiques.

Certains lymphocytes B et T deviennent des cellules « mémoire » qui enregistrent les instructions et activeront rapidement les lymphocytes B et T en cas d'infection.

6

ADN
Acide déoxyribonucléique

ARN
Acide ribonucléique

ADN versus ARN

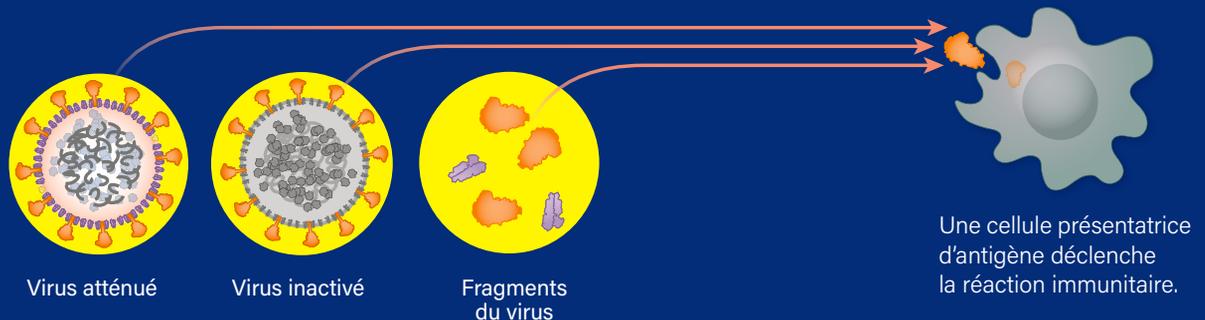
L'ADN comme l'ARN sont des acides nucléiques, c'est-à-dire des successions de nucléotides qui se distinguent par la nature de leur base azotée: A, T, C et G dans l'ADN, le U remplaçant le T dans l'ARN. Le sucre de ces nucléotides est le ribose pour l'ARN et le désoxyribose pour l'ADN. Dans ce dernier, à l'inverse de l'ARN, deux brins sont appariés en une double hélice. L'ADN est le support de l'information génétique. L'ARN, sorte de copie d'un morceau d'ADN, a de nombreuses fonctions notamment, en ce qui concerne l'ARN messager, celle d'apporter la « notice de montage » des protéines aux structures de la cellule chargées de les synthétiser.

Nucléotide

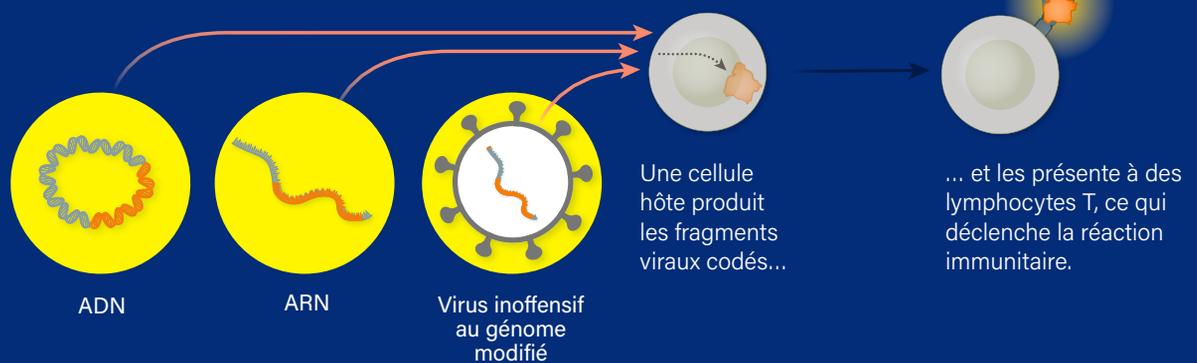
ÉDUCER LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

Pour apprendre au système immunitaire à reconnaître un agent pathogène, plusieurs recettes existent.

Injecter une version modifiée du virus actuel.



Repérer des séquences génétiques d'intérêt (en orange) codant des antigènes et les faire pénétrer dans une cellule qui les produira.



7

GLOSSAIRE

> Adjuvant

Substance ajoutée à un vaccin et visant à accroître son efficacité.

> Anticorps

Protéines produites par des lymphocytes B et spécifiques d'un antigène.

> Antigène

Molécule typique d'un agent pathogène et reconnue comme étrangère par le système immunitaire.

> BCG

Vaccin contre la tuberculose préparé à partir de bactéries vivantes atténuées d'origine bovine.

> Cytokines

Ces molécules, produites en réponse à un antigène, orchestrent l'ensemble des acteurs du système immunitaire.

> Efficacité vaccinale

95% d'efficacité signifie que, lors de l'essai clinique, les vaccinés étaient 20 fois (100/5) moins nombreux à tomber malades que ceux qui ne l'étaient pas.

> Protéine recombinante

Protéine fabriquée par un organisme, comme une bactérie, dont on a modifié le génome à cet effet.

Les vaccins à l'épreuve des chiffres

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 2 à 3 millions de vies sont sauvées chaque année grâce à la vaccination. Voici le détail pour les 11 maladies faisant l'objet d'une obligation vaccinale en France depuis 2018 (*le nombre en jaune indique la diminution du nombre de cas en France*).

> Diphtérie

99,99%

En Europe, au XIX^e siècle, 1 personne sur 20 était atteinte de diphtérie, et 5 à 50% d'entre elles en mouraient. En 1943, une épidémie a fait 1 million de cas et près de 50 000 morts. **En France**, on comptait encore plus de 40 000 cas et 3 000 décès par an dans les années 1940, peu après l'obligation vaccinale en 1938. La maladie a quasiment disparu aujourd'hui.

> Coqueluche

100%

Actuellement, il y aurait environ 50 à 70 millions de cas par an, et 300 000 décès d'enfants. **En France**, la maladie tuait entre 4 et 5 Français pour 100 000 jusqu'à la moitié du XX^e siècle. Aujourd'hui, le vaccin étant inscrit au calendrier vaccinal des nouveau-nés depuis 1966, ce taux de mortalité est quasiment à zéro.

> Tétanos

98%

Dans les années 1980, le tétanos tuait environ 1 million de personnes par an dans les pays en développement (ce nombre était de 180 000 en 2002). **En France**, obligatoire depuis 1940, le vaccin contre le tétanos a fait chuter le nombre de cas de 400 par an jusqu'à la fin des années 1960 à moins de 10 aujourd'hui.

> Rougeole

97%

Dans les années 1960, dans les pays en développement, cette maladie touchait 135 millions d'individus par an et en tuait 8 millions; en 2018, le nombre de décès était de 140 000. **En France**, au début du XX^e siècle, elle était la première cause de mortalité infantile par infection. À la fin des années 1980, on comptait environ 300 000 cas et 30 décès. Depuis l'inscription au calendrier vaccinal en 1983, ces nombres ont diminué drastiquement pour atteindre respectivement 10 000 et 3 en 2000.

> Poliomyélite

100%

Depuis 1988, le programme d'éradication lancé par l'OMS a fait passer l'incidence de 350 000 cas par an en 1988 à 37 en 2016 (la maladie reste endémique au Pakistan et en Afghanistan). **En France**, on comptait de 1 500 à plus de 4 000 cas par an jusqu'à ce que le vaccin soit rendu obligatoire, en 1958; la maladie est déclarée disparue en France depuis 1989.

> Oreillons

98%

Avec la généralisation de la vaccination en 1968, l'incidence dans le monde est passée de 76 cas pour 100 000 à moins de 1. **En France**, le nombre de cas a diminué, depuis l'inscription au calendrier vaccinal en 1986, de 475 000 cas par an à 9 000 en 2015.

> Rubéole

82%

Bénigne, cette infection entraîne des malformations congénitales lorsque le virus est contracté par une femme enceinte. Entre 2000 et 2018, le nombre de cas, estimé au départ à plusieurs centaines de milliers, a chuté de 96%. **En France**, le nombre d'infections rubéoleuses durant la grossesse est passé de 39 cas en 2001 à 7 en 2006 et se maintient depuis.

> Hépatite B

51%

Aujourd'hui, dans le monde, 2 milliards d'individus ont été infectés, dont 370 à 400 millions sont porteurs chroniques. Plus de 1 million meurent chaque année des complications (cirrhose et cancer). **En France**, on comptait 280 821 personnes présentant une hépatite B chronique en 2004. En 2016, elles n'étaient plus que 135 706.

> *Haemophilus influenzae B*

98%

Cette bactérie provoque des méningites chez les enfants et des infections pulmonaires. Quelque 3 millions d'enfants en seraient atteints chaque année, et 370 000 décès lui serait imputables. Le coût du vaccin ralentit sa diffusion : 92% de la population dans les pays développés sont vaccinés contre seulement 8% dans les pays les moins développés, essentiellement en Afrique subsaharienne.

En France, de 50 cas pour 100 000 personnes (1000 infections, 600 méningites et 30 décès) au moment de l'inscription du vaccin au calendrier vaccinal en 1992, l'incidence a chuté à moins de 1 cas en moins de 10 ans.

> Pneumocoque

48%

À l'instar de l'*Haemophilus influenzae B*, auquel elle est souvent associée, cette bactérie entraîne des pneumonies parfois fatales: on a recensé plus de 800 000 morts de cette affection en 2017. **En France**, on a observé une chute de 48% des cas d'infection invasive chez les moins de 1 an depuis 2003, date de l'inscription du vaccin au calendrier vaccinal en 2003.

> Méningocoque C

67,2%

Cette bactérie cause des méningites, surtout chez les jeunes. Elle est particulièrement présente du Sénégal à l'Éthiopie, une zone où l'on comptabilise environ 30 000 cas chaque année, contre 500 000 dans le monde entier. Depuis le lancement d'un vaccin contre un des types de ces bactéries en 2010, le nombre de cas diminue notablement.

En France, entre l'introduction du vaccin en 2002 et 2010, le nombre est passé de 250 à 82, mais remonte depuis, faute d'une couverture vaccinale suffisante.



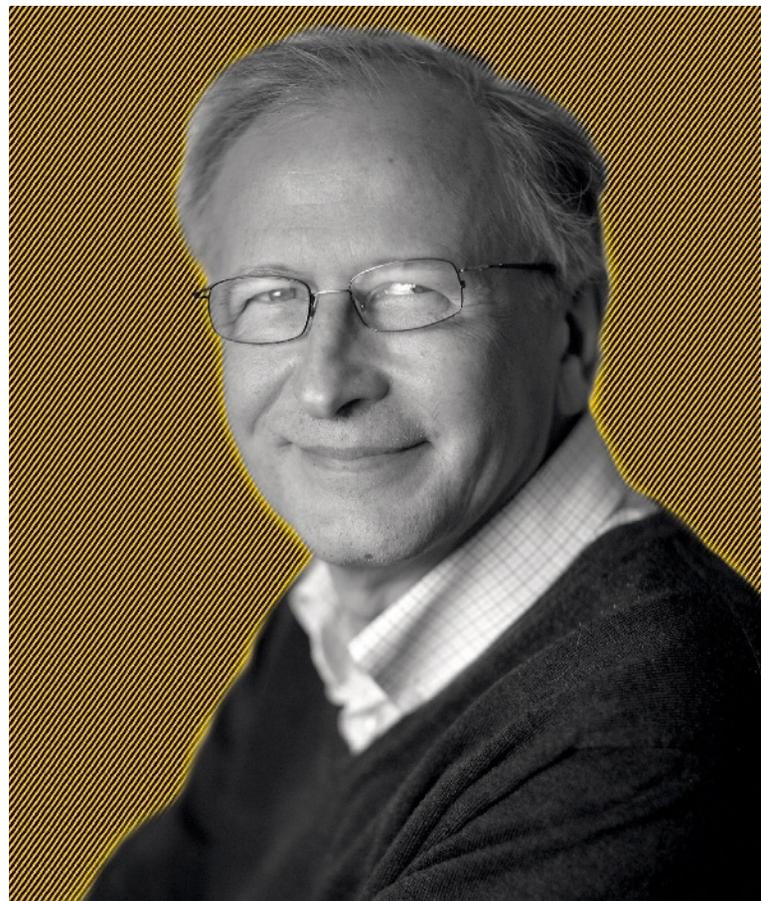
Covid-19

Un vaccin contre un nouveau variant serait prêt en quelques mois

10

Alain Fischer

est président du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale et ancien directeur de l'institut des maladies génétiques Imagine, de l'université de Paris.



“ 5,8 milliards de doses ont été injectées en 10 mois

Comment êtes-vous arrivé à la tête du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale ?

D'abord, je suis immunologiste. Ensuite, entre 2016 et 2018, j'ai présidé le Comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination mis en place par la ministre de la Santé de l'époque, Marisol Touraine. L'objectif était de répondre à la défiance d'une part grandissante de la population envers la vaccination. Ces différents rôles ont sans doute motivé le gouvernement à me proposer cette mission, et je ne regrette pas de l'avoir acceptée. Elle me prend beaucoup de temps, mais, et c'était une condition que j'avais posée, je n'ai pas perdu le contact avec la recherche.

Où en est-on de la campagne de vaccination en France ?

Mi-septembre, nous en sommes à plus de 49,7 millions de vaccinés (74,1% de la population totale et plus de 86,1% des individus éligibles, c'est-à-dire âgés de plus de 12 ans), dont 47 millions (70,1 et 81,4%) ont reçu les deux doses. Cette proportion était inespérée au début de la vaccination en janvier 2021, mais elle est rendue nécessaire par l'évolution de la pandémie et l'apparition des variants comme le Delta. Globalement, la vaccination en France est un succès, mais il reste des difficultés résiduelles.

Où se situent-elles ?

D'abord, chez les personnes très âgées. Chez les plus de 80 ans, seuls 85% ont reçu une dose et 82% les deux doses. En d'autres termes, environ 15% des gens très fragiles ne sont pas protégés. Ils ne sont pas en Ehpad, mais vivent plus probablement de façon isolée et restent difficiles à contacter. Des efforts sont déployés pour aller à leur rencontre, mais cela prend du temps.

Ensuite, un certain nombre de personnes atteintes de maladies chroniques ne sont pas encore vaccinées. On a aussi constaté un gradient lié aux conditions sociales : schématiquement, plus les gens vivent de façon modeste, moins ils sont vaccinés. Enfin, dans les territoires et départements d'outre-mer, aux Antilles, en Polynésie... où le taux de vaccination est dramatiquement bas

(entre 29 et 45%), la campagne se heurte à des barrières culturelles liées à la religion ou aux coutumes locales parmi les plus difficiles à franchir. Par exemple, en Guyane, chez beaucoup d'Indiens vivant dans des communautés assez indépendantes, la perception de la santé est différente de la nôtre, notre discours dit «rationnel» passe mal.

Comment atteindre ces populations ?

Plusieurs méthodes ont été imaginées et mises en œuvre. Une personne âgée vivant seule et loin de tout ne se déplacera probablement pas : la vacciner nécessite donc une équipe mobile. La mise en place de tels systèmes est en cours, avec parfois l'aide des municipalités. Des «centres de vaccination» ambulatoires ont aussi été installés dans les centres commerciaux, au pied d'immeubles dans des quartiers populaires, dans les foyers de migrants... Autre procédé, la Caisse nationale d'assurance maladie (la Cnam) met à la disposition des médecins, à leur demande, la liste de leurs patients qui ne sont pas vaccinés. Aujourd'hui, quelque 18 000 généralistes (sur un total d'environ 80 000) ont fait la démarche pour ensuite contacter un par un les non-vaccinés, discuter avec eux, envisager une injection, définir ses modalités... La Cnam recense également les individus qui n'ont pas vu de médecin depuis longtemps. Ce sont les gens bien portants, mais aussi ceux vivant en périphérie du système de santé, dans une situation sociale parfois précaire.

Les Espagnols ont expérimenté une méthode directe consistant à envoyer aux non-vaccinés un courrier proposant un rendez-vous, avec une date, une heure et un lieu pour une injection.

Ainsi, de nombreuses initiatives sur le terrain, souvent formidables, sont tournées vers des sous-groupes de la population qui ne sont pas encore vaccinés. Ensemble, elles relèvent d'une politique de l'«aller vers» indispensable pour atteindre les objectifs de vaccination. Même avec un «rendement» faible, elles doivent être encouragées et menées en parallèle de la campagne classique.

Les « antivax » sont-ils aussi un sous-groupe à atteindre ?

Parmi eux, il faut distinguer ceux qui expriment des hésitations, qui se posent des questions... J'en ai rencontré encore récemment et on peut les convaincre en prenant le temps de bien les écouter, de prendre en compte leur vision des choses... Tous ne sont pas réceptifs, mais certains le sont. Et ça va de pair avec la diminution continue de l'hésitation vaccinale en France. On peut conseiller à ces gens d'aller voir leur médecin, leur pharmacien ou toute personne en qui ils ont confiance. Après, parmi les antivax figurent les irréductibles. D'abord, les quelques médecins et scientifiques égarés qui diffusent les fausses informations largement reprises par les gens plus ou moins crédules. Ensuite, ceux qui essaient d'exploiter cette crédulité à leur bénéfice politique. Je n'ai pas de mot pour les qualifier.

À propos d'objectifs, au début de la vaccination, ils étaient de 60 à 70 % de la population. Quels sont-ils aujourd'hui ?

Le plus possible ! Au départ, les chiffres avancés, qui tenaient compte d'une petite marge



fondée sur les infections naturelles, se basaient sur le coefficient de contagiosité (le fameux R) du virus initial. Mais entre le virus initial et le variant Delta aujourd'hui prédominant, le R a au moins doublé. Nous sommes confrontés à un virus beaucoup plus transmissible, devenu aussi contagieux que le virus de la varicelle, ce qui n'est pas rien. Nous devons vacciner plus, et tendre vers les 100%. Mon espoir, et il est réaliste, est qu'avant la fin du mois de septembre 90% des personnes éligibles aient au moins reçu une dose.

L'été étant passé, nous devrions assister à un rebond du rythme des injections à la faveur de l'obligation du passe sanitaire et des obligations vaccinales dans certains contextes. Que 52 millions de Français soient vaccinés ne suffira pas à faire disparaître le virus, mais ce serait quand même un bon niveau de couverture et donc une bonne protection.

L'instauration du passe sanitaire a donc bien joué en faveur de la vaccination ?

C'est évident ! Les courbes sont très parlantes à ce sujet. Le bond observé après le discours d'Emmanuel Macron, le 12 juillet, est considérable et c'est un grand succès.

Quelles leçons peut-on en tirer ?

Cette réaction montre malheureusement les limites de la pédagogie et des tentatives pour obtenir l'adhésion et la confiance. Il fallait le faire, et cela a fonctionné. Rappelons qu'en janvier moins de la moitié des Français voulaient se faire vacciner... Mais pour une fraction de la population, des mesures relevant de la contrainte s'imposaient. Et, *de facto*, elles ont fait leurs preuves, et c'est ce qui compte. Éthiquement, rien de choquant n'a été mis en place, dans la mesure où le bénéfice collectif prime sur une prétendue liberté individuelle difficile à accepter, celle de contaminer les autres.

Imaginons tous les Français vaccinés. L'apparition de variants, comme le Mu, ne sera pas pour autant empêchée ailleurs dans le monde. Qu'aurions-nous à craindre ?

D'abord, précisons que les vaccins actuels ont été élaborés contre la souche historique. Contre le variant Delta, la protection conférée est de 60% contre l'infection, entre 50 et 80% contre la transmission, on ne sait pas très bien, et 90% contre les formes graves. La vaccination n'offre donc pas une protection complète. Même si en théorie demain 100% des Français étaient vaccinés, le virus ne disparaîtrait pas, il circulerait à bas bruit. Deuxièmement, la durée de la protection imposera des rappels au moins pour les personnes âgées.

Concernant le risque d'émergence d'un nouveau variant, la probabilité paraît plus faible en France que dans un pays où le virus a un très

Notre ADN garde la trace de résistances à des maladies infectieuses, mais on ignore le plus souvent lesquelles

fort taux d'incidence. C'est le cas de Mu, détecté en Colombie, dont certaines mutations pourraient gêner la réponse immunitaire.

Cependant, et cela invite à un optimisme prudent, les combinaisons de mutations significatives donnant un avantage au SARS-CoV-2 semblent limitées. S'il y avait vraiment un grand nombre d'options évolutives favorables au virus, la diversité génétique des variants serait plus grande que celle observée. De fait, on retrouve des mutations récurrentes dans les variants Alpha, Bêta, Gamma... et en partie dans le Delta. Toutefois, on n'est jamais à l'abri d'une mauvaise surprise et la seule façon de s'en prémunir est de vacciner l'ensemble de l'humanité.

Où en est-on ?

Avec plus de 40% de la population mondiale ayant reçu une première dose, on progresse. Mais la vaccination en Afrique reste le plus gros problème, et d'importants efforts sont indispensables envers ce continent. À travers les programmes internationaux Act-A et Covax, la France vient d'offrir plusieurs dizaines de millions de doses. C'est bien, mais il faut aller plus loin.

Maintenant, ces opérations ne sont pas simples, car elles se heurtent à des problèmes de droits sur les brevets, mais aussi d'ordre pratique concernant les matières premières, la fabrication, le matériel nécessaire (contenants, seringues...). Quoi qu'il en soit, 5,8 milliards de doses ont été injectées en dix mois. On n'a jamais vu ça ! Le souci est qu'il faut atteindre près de 16 milliards pour limiter les éventuels effets boomerang liés à des nouveaux variants.

Comment les laboratoires s'adapteront-ils à ces variants ?

Ils le font déjà. Moderna et Pfizer testent des produits ciblant soit les protéines Spike (celle avec laquelle le SARS-CoV-2 se fixe aux cellules qu'il infecte) du virus historique et du variant Bêta (dit «sud-africain»), soit celle du Bêta seul. Ils préparent également des vaccins contre le Delta. La technologie à ARN messenger, assez souple, leur facilite la tâche. Néanmoins, à chaque fois, de nouveaux tests sont requis : on attend ces nouvelles versions d'ici à la fin de l'année 2021. Mais cette adaptabilité est plutôt rassurante au cas où émergerait un variant complètement inédit. Un nouveau vaccin serait prêt en un petit nombre de mois.

Les autres types de vaccins comme ceux de Sanofi ou de Novavax, qui se préparent également aux variants, devraient être disponibles cet hiver.

La mise au point d'un vaccin anti-Covid a été fulgurante. Comment l'expliquer ?

Ce sont *des* vaccins, car outre ceux à ARN messenger, ceux à adénovirus (AstraZeneca et Janssen) ont aussi été très rapidement élaborés. Ces adénovirus, prisés en thérapie génique, sont modifiés de façon à ne plus pouvoir se répliquer et à contenir le gène de la protéine Spike. Celle-ci est produite quand l'adénovirus modifié, injecté, infecte une cellule : une réaction immunitaire dirigée contre la protéine est alors déclenchée. Cette méthode n'avait été utilisée qu'une fois, contre Ebola, il y a quelques années et avec succès.

Quant aux vaccins à ARN messenger, ils n'avaient jamais servi contre une maladie

Avec la dégradation de l'environnement, plusieurs spécialistes nous promettent plus de pandémies. La période que nous traversons nous prépare-t-elle à ce genre de scénario ?

Personnellement, je ne suis pas d'accord avec l'idée, par ailleurs largement répandue, que la dégradation de l'état de la planète, même si elle est réelle et doit être combattue, multiplie les occasions de rencontre avec des agents pathogènes inédits. Depuis l'invention de l'agriculture, les êtres humains vivent à proximité des animaux (bétail, rats, chauves-souris...) et je ne vois pas de différence radicale entre aujourd'hui et le néolithique. Il y a eu des zoonoses et il y en aura encore.

Il n'y en aurait donc pas plus ?

Je pense surtout qu'on les repère mieux qu'avant. Il n'est pas exclu que par le passé, des épidémies aient tué beaucoup de gens sans que l'on ait identifié les germes. De fait, notre ADN recèle des marqueurs qui trahissent l'acquisition de résistances, probablement à des maladies infectieuses, mais on ignore le plus souvent lesquelles.

Ce qui a changé, en revanche, ce sont les systèmes de surveillance. Avec le Covid, entre le repérage officiel des premiers malades et la diffusion de la séquence génomique de l'agent pathogène, il ne s'est passé que quelques semaines, c'est inédit.

Les deux avancées liées au Covid sont là : un dispositif de surveillance épidémiologique intégrant les humains, les animaux et l'environnement (c'est la vision *One Health*), qu'il faut renforcer, et une meilleure adaptabilité de la vaccination. Sans nous mettre complètement à l'abri d'une catastrophe, elles rassurent un peu.

Et plus généralement – j'enfonce une porte ouverte, mais c'est bien de le rappeler temps en temps –, cette pandémie a démontré l'importance de la science. Celle de la recherche scientifique et celle de l'éducation scientifique. À ce sujet, il importe de se rapprocher de la population, car on a bien vu que les idées de corrélation et de causalité, d'ordres de grandeur, de ce qu'est la démarche scientifique... sont mal connues. Toutes ces questions d'éducation et de formation sont essentielles dans une société dans laquelle on souhaite un minimum de démocratie sur ces questions.

Propos recueillis par Loïc Mangin

infectieuse, mais étaient déjà explorés en cancérologie pour augmenter les réponses immunes contre les antigènes des cellules tumorales.

Ainsi la mise au point des vaccins a été rapide, parce que le terrain était préparé par des dizaines d'années de recherches préalables. D'une certaine façon, le Covid-19 est arrivé au bon moment...

Par ailleurs, ces vaccins ont bénéficié d'une mobilisation scientifique, financière et industrielle exceptionnelle. Toutes les étapes (développement préclinique, modèles animaux, études cliniques...) ont été menées en chevronnement. Par exemple, la production des doses n'a pas attendu le résultat des essais. Ce pari, réussi, a été rendu possible par les soutiens financiers massifs.

Que peut-on imaginer comme retombées sur le monde vaccinal ?

Les succès contre le Covid-19 ont redynamisé le secteur, et l'on envisage d'utiliser les mêmes plateformes, notamment l'ARN, contre d'autres microbes. Des essais ont d'ailleurs déjà été lancés : VIH, rage, grippe, Zika... De même, en cancérologie, BioNTech a commencé en juin 2021 un essai clinique de phase II d'un vaccin à ARN messager contre le mélanome. Des start-up sont créées en nombre, Sanofi a racheté une entreprise pour relancer son activité ARN... Tout le monde s'y met... peut-être un peu trop. Dans les mois et les années à venir, on peut espérer soit de meilleurs vaccins contre les maladies infectieuses contre lesquels des vaccins existent déjà, soit des vaccins contre des maladies qui en sont actuellement dépourvues.

Un palmarès impressionnant

Depuis la naissance des vaccins, au XVIII^e siècle, le nombre de maladies vaincues ou en passe de l'être ne cesse de croître. Dernière réussite en date, les premiers vaccins contre le Covid-19, mis au point en une année seulement. Certaines pathologies, comme la variole et la poliomyélite, ont été quasiment éradiquées. D'autres pourraient être bientôt jugulées, toujours grâce à la vaccination... mais il reste à les déployer à travers le monde. Et la tâche est loin d'être simple!



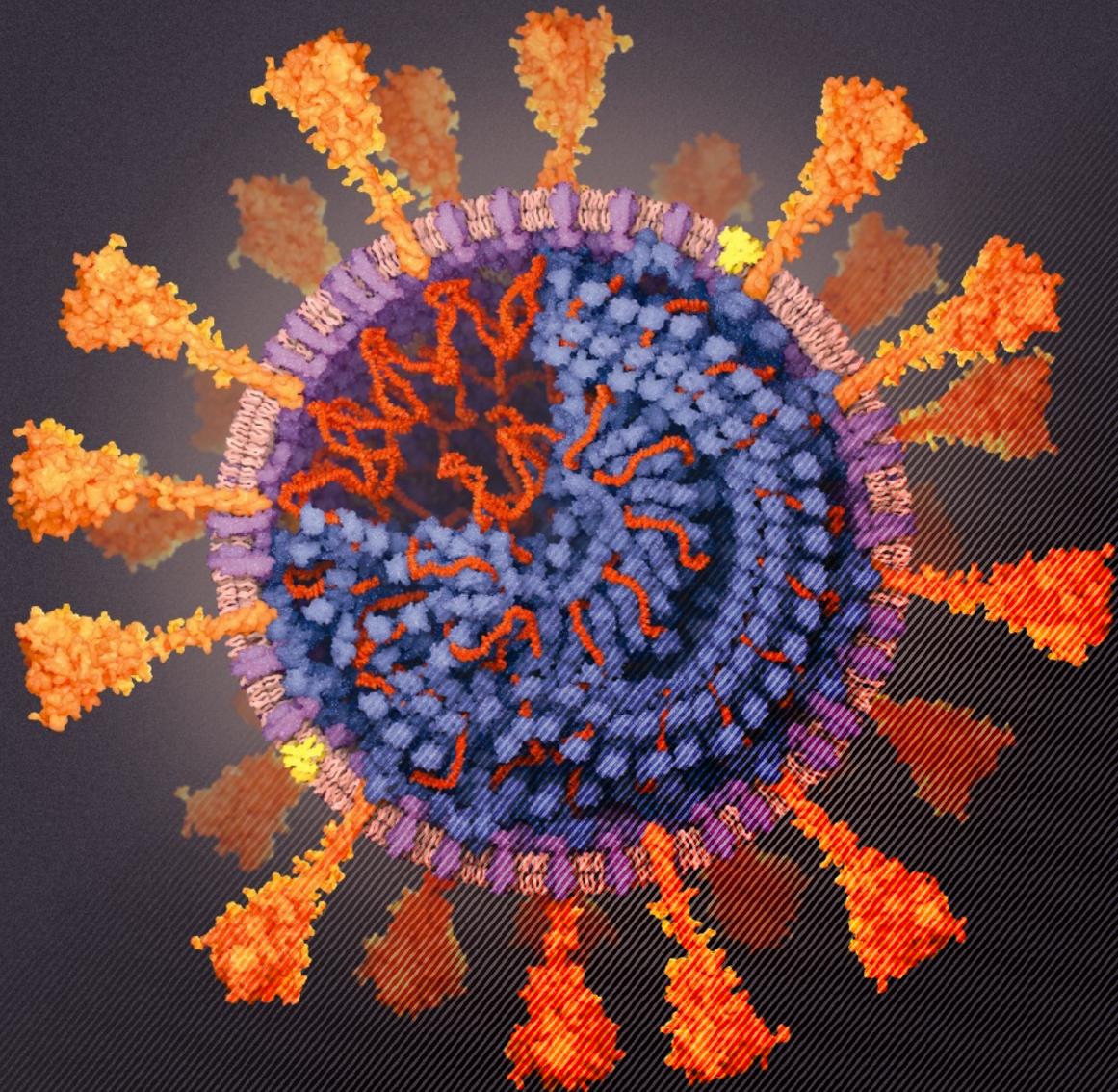
01

Pour la première fois autorisés chez l'humain dans la lutte contre le Covid-19, les vaccins à ARN offrent des perspectives beaucoup plus larges contre diverses autres maladies.

18

Les vaccins à ARN changent la donne

Elie Dolgin



Un virus SARS-CoV-2 est composé d'un brin d'ARN (*en rouge*) qui porte son code génétique, enveloppé dans une capsule constituée de lipides et de protéines, comme la protéine S (*en orange*), qui l'aide à infecter les cellules. Dans les vaccins à ARN contre ce virus, l'ARN code des fragments de la protéine S afin que le système immunitaire apprenne à les reconnaître et détruisse le virus.

C'est un vendredi après-midi, en mars 2013, qu'Andy Geall a reçu l'appel. Une nouvelle souche de grippe aviaire venait d'infecter trois personnes en Chine. Le responsable mondial de la recherche sur les vaccins alors chez Novartis, Rino Rappuoli, voulait savoir si ses collègues et lui étaient prêts à tester leur nouvelle technique de vaccination.

Un an auparavant, Andy Geall, alors au centre de recherche américain de Novartis, à Cambridge, dans le Massachusetts, et son équipe avaient enfermé des molécules d'ARN dans des gouttelettes de graisse nommées «nanoparticules lipidiques» et les avaient utilisées pour vacciner – avec succès – des rats contre un virus respiratoire. Pouvaient-ils faire de même pour la nouvelle souche de grippe, et si possible assez vite ?

Le lundi suivant, l'équipe commençait à synthétiser l'ARN. Le mercredi, elle assemblait le vaccin. Le week-end, elle le testait dans des cellules et, une semaine plus tard, sur des souris.

Le développement s'est fait à une vitesse fulgurante. L'équipe de Novartis a réalisé en un mois ce qui, généralement, prenait un an ou plus. Mais à l'époque, la capacité à fabriquer de l'ARN de qualité clinique était limitée. Et Andy Geall et ses collègues ignoreront toujours si ce vaccin, et plusieurs autres qu'ils avaient mis au point, auraient fonctionné chez l'humain : en 2015, Novartis a vendu ses activités de recherche sur les vaccins.

Aujourd'hui, six ans et une pandémie mondiale plus tard, les vaccins à ARN ont fait leurs preuves. En décembre 2020, deux vaccins à ARN – l'un de Pfizer et de BioNTech, l'autre de Moderna – ont obtenu l'approbation d'urgence

— En bref —

> L'idée de la vaccination à ARN remonte aux années 1990, quand des chercheurs français ont tenté de vacciner des souris contre la grippe.

> Alors trop toxique, la technologie n'a pas pris dans les grandes entreprises pharmaceutiques, mais s'est peu à peu améliorée grâce à de jeunes pousses.

> Le Covid-19 a suscité un nouvel engouement pour les vaccins à ARN. Rapides à concevoir et modulables, ils offrent une flexibilité qui ouvre des perspectives contre d'autres maladies.

> Diverses pistes sont aussi explorées pour faciliter leur stockage, augmenter leur efficacité et limiter leurs effets secondaires.

des autorités réglementaires de plusieurs pays pour lutter contre le Covid-19.

L'ère des vaccins à ARN est advenue – et des dizaines d'entreprises veulent en être. «Toutes les grandes sociétés pharmaceutiques sont, d'une manière ou d'une autre, en train de tester la technique», explique Jeffrey Ulmer, auparavant membre de l'équipe d'Andy Geall chez Novartis.

UNE IDÉE ANCIENNE

L'idée d'utiliser l'ARN, une molécule cousine de l'ADN (*voir les Repères, page 6*), dans les vaccins est dans l'air depuis trente ans. Plus rationnelle que les approches classiques, la méthode accélère de nombreuses étapes de la recherche et du développement des vaccins. Le fort intérêt suscité aujourd'hui pourrait déboucher sur des solutions contre des maladies récalcitrantes comme la tuberculose, le sida et le paludisme. Et la rapidité de leur mise au point offre une piste pour améliorer les vaccins contre la grippe saisonnière.

Mais les applications futures de cette technologie se heurteront à certains défis. Les matières premières sont chères. Les effets secondaires peuvent être perturbants. Et la distribution nécessite actuellement une chaîne du froid coûteuse – le vaccin contre le Covid-19 de Pfizer-BioNTech, par exemple, doit être stocké à des températures comprises entre –25 et –15 °C. L'urgence du Covid-19 a accéléré la résolution de certains de ces problèmes, mais de nombreuses entreprises risquent d'abandonner cette stratégie lorsque la crise actuelle sera passée. La question reste entière : jusqu'où irons-nous ?

Rien qu'au cours de la dernière année, au moins six vaccins à ARN contre le Covid-19 ont été testés chez l'humain

«La technologie des vaccins à ARN a fait ses preuves, mais tout n'est pas encore terminé», déclare Philip Dormitzer, de Pfizer et ancien collègue d'Andy Geall chez Novartis. «Et maintenant que nous l'avons vue fonctionner pour le Covid-19, il est tentant de vouloir en faire plus.»

Les vaccins apprennent à l'organisme à reconnaître les agents pathogènes et à les détruire. Généralement, pour entraîner le système immunitaire à reconnaître un intrus, on injecte des agents pathogènes affaiblis ou des fragments de protéines ou de sucres présents à leur surface, nommés «antigènes» (voir les Repères, page 6). Mais les vaccins à ARN ne portent que les instructions pour produire les protéines de ces envahisseurs. L'objectif est que ces instructions se glissent dans les cellules d'un individu et conduisent ces dernières à produire les antigènes, transformant ainsi le corps en sa propre usine d'inoculation.

PETITES PARTICULES, GRANDE AVANCÉE

L'idée de la vaccination à ARN remonte aux années 1990, lorsque des chercheurs français (de l'entreprise aujourd'hui connue sous le nom de Sanofi Pasteur) ont utilisé pour la première fois chez la souris un ARN codant un antigène de la grippe. Cela a produit une réponse, mais le système lipidique de libération de l'ARN s'est révélé trop toxique pour une utilisation chez l'humain. Il a fallu encore une décennie avant que les entreprises qui s'intéressaient aux thérapies par interférence à ARN – lesquelles reposent sur la capacité de l'ARN à bloquer sélectivement la production de protéines

spécifiques – ne découvrent les technologies des nanoparticules lipidiques, qui ont rendu possibles les vaccins actuels contre le Covid-19.

«Enfin, la percée a eu lieu», déclare Nick Jackson, de la Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies, à Oslo – un partenariat mondial visant à accélérer le développement de vaccins. «Ce fut vraiment un tournant.»

En 2012, à peu près au moment où Andy Geall et ses collègues ont décrit le premier vaccin à ARN encapsulé dans une nanoparticule lipidique, l'Agence américaine pour les projets de recherche avancée (la Darpa) a commencé à financer des groupes chez Novartis, Pfizer, AstraZeneca, Sanofi Pasteur et ailleurs pour travailler sur des vaccins et des produits thérapeutiques à ARN. Mais aucune des grandes entreprises n'a poursuivi dans cette voie. «Elles étaient réticentes à prendre des risques vis-à-vis d'une réglementation sur les vaccins nouvellement en vigueur, même si les données semblaient bonnes», explique Dan Wattendorf, ancien directeur de programme à la Darpa.

En revanche, deux petites entreprises liées au programme de la Darpa ont continué à travailler sur cette approche. L'une d'elles est CureVac, à Tübingen, en Allemagne, qui a commencé à tester un vaccin antirabique sur des humains en 2013. CureVac dispose également d'un vaccin contre le Covid-19 en phase finale de test, mais des résultats intermédiaires publiés en juin 2021 ne sont pas à la hauteur des espérances avec seulement 47% d'efficacité.

L'autre était Moderna, qui s'est appuyée sur les travaux financés par la Darpa pour, fin 2015,

mener jusqu'aux essais cliniques un vaccin à ARN contre une nouvelle souche de grippe aviaire. Ce vaccin a produit des réponses immunitaires suffisamment fortes pour que l'entreprise embraye sur des essais cliniques de vaccins à ARN contre le cytomégalovirus (cause fréquente d'anomalies congénitales), deux virus transmis par des moustiques (Zika et l'agent du chikungunya) et trois virus responsables de maladies respiratoires chez les enfants.

Et en 2019, GlaxoSmithKline, qui avait acquis la plupart des actifs de Novartis dans le domaine des vaccins, a également commencé à évaluer un vaccin antirabique à ARN. Telle était l'étendue du développement clinique des vaccins à ARN début 2020 : une dizaine de candidats avaient été testés chez l'humain, quatre avaient été rapidement abandonnés après les premiers essais et un seul – contre le cytomégalovirus – avait progressé vers une étude de suivi plus importante.

UNE FABRICATION EXPRESS

22

Puis est arrivé le coronavirus – et «cet énorme coup de projecteur», explique Kristie Bloom, de l'université du Witwatersrand, à Johannesburg, en Afrique du Sud. Rien qu'au cours de la dernière année, au moins six vaccins à ARN contre le Covid-19 ont été testés chez l'humain. Plusieurs autres sont en cours d'évaluation.

Les vaccins à ARN semblent faits pour la vitesse. À partir de la séquence génétique d'un agent pathogène, les chercheurs peuvent rapidement extraire un fragment codant un antigène potentiel, insérer cette séquence dans une

matrice d'ADN et ensuite synthétiser l'ARN correspondant avant de finaliser le vaccin.

Moderna, par exemple, a accompli ce protocole dans les quatre jours qui ont suivi la réception de la séquence du génome du SARS-CoV-2, le virus responsable du Covid-19. L'entreprise s'est concentrée sur la protéine S (ou *spike*), une protéine située à la surface des particules virales et que ces dernières utilisent pour entrer dans les cellules. Puis, en seulement deux mois, elle a mené, en collaboration avec les Instituts américains de la santé, des expériences de preuve de concept sur des souris, avant de lancer les premiers tests chez l'humain.

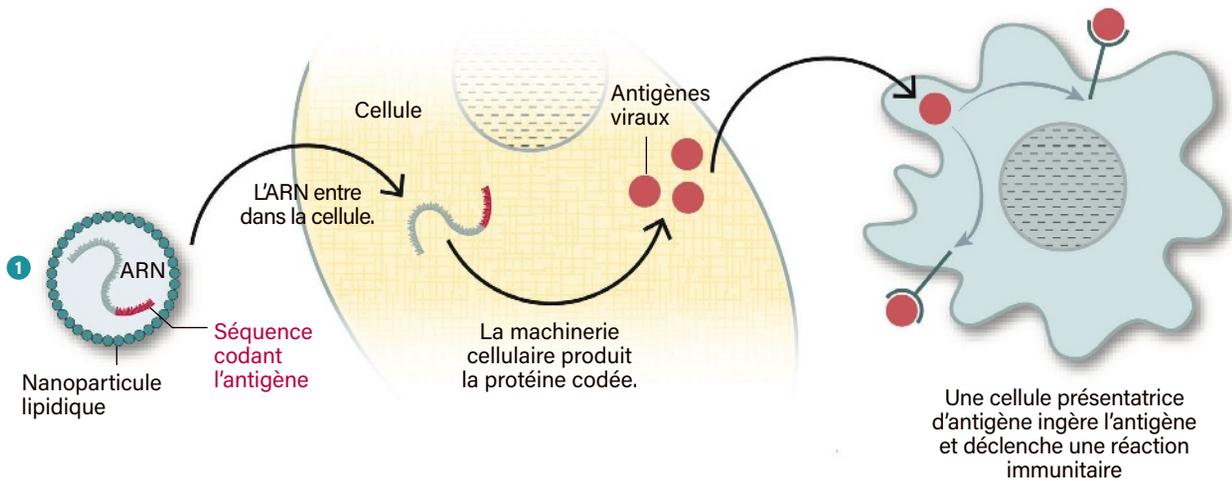
N'importe quel vaccin, en théorie, pourrait être créé de la même manière. «Dans ce sens, il s'agit vraiment d'une plateforme», déclare John Shiver, responsable de la recherche et du développement des vaccins chez Sanofi Pasteur. Avec l'ARN, «vous n'avez pas besoin de recréer tout le processus».

Les approches classiques pour concevoir des vaccins, en revanche, exigent pour chaque candidat des étapes sur mesure, coûteuses et chronophages. Ce protocole explique pourquoi les autorités sanitaires doivent s'y prendre des mois avant la saison de la grippe pour choisir les souches à inclure dans le vaccin annuel contre cette maladie. Ces choix manquent souvent leur cible, et le temps est trop court pour revenir en arrière et tester un autre cocktail. Par conséquent, les vaccins antigrippaux sont rarement efficaces à plus de 60%.

Avec l'ARN, cependant, les fabricants de vaccins pourraient plus rapidement se réorienter sur un choix efficace d'antigènes. «Théoriquement, on pourrait agir très vite pour ajuster la séquence et régler ce problème – presque à la volée», explique Ron Renaud, de Translate Bio, une entreprise spécialisée dans l'ARN, qui travaille avec Sanofi Pasteur sur des vaccins à ARN contre la grippe, le Covid-19 et plusieurs autres infections virales et bactériennes.

Grâce à leur fonctionnalité prête à l'emploi, les vaccins à ARN aideront aussi la recherche fondamentale. Justin Richner, de l'université de l'Illinois, à Chicago, met actuellement au point un vaccin à ARN contre la dengue. De façon systématique, son équipe coupe et modifie le gène codant la protéine (la principale de son enveloppe) que le virus de cette maladie utilise pour lancer son attaque sur les cellules humaines. En itérant le procédé, les chercheurs ont testé une

Avec l'ARN,
on n'a pas besoin
de recréer tout
le processus pour
adapter un vaccin à
une nouvelle souche



↑ Un vaccin à ARN consiste à injecter, *via* une nanogouttelette lipidique, un ARN messager codant un antigène dans une cellule. Celle-ci produit alors l'antigène et déclenche une réaction immunitaire.

quinzaine de vaccins candidats chez la souris. « Il est vraiment facile de manipuler la séquence codante du vaccin pour essayer de nouvelles hypothèses et stratégies susceptibles de l'améliorer », explique Justin Richner.

Les progrès de la technologie aident à présenter les chercheurs à se rapprocher de certains graals du développement vaccinal, par exemple un vaccin antigrippal universel qui fonctionnerait contre n'importe quelle souche du virus sans nécessiter une nouvelle conception chaque année. D'autres s'attaquent au sida et à d'autres maladies mortelles dans les pays à faible revenu. Jusqu'à présent, les scientifiques ne sont pas parvenus à produire de vaccins contre ces maladies, souvent parce que les agents responsables de ces pathologies modifient systématiquement leurs protéines de surface et échappent ainsi au système immunitaire. Certains agents infectieux, comme celui du paludisme, ont également des cycles de vie complexes qui compliquent encore le choix des antigènes.

Les vaccins à ARN pourraient inclure des instructions pour produire plusieurs antigènes, soit rassemblées sur un seul brin d'ARN soit sous

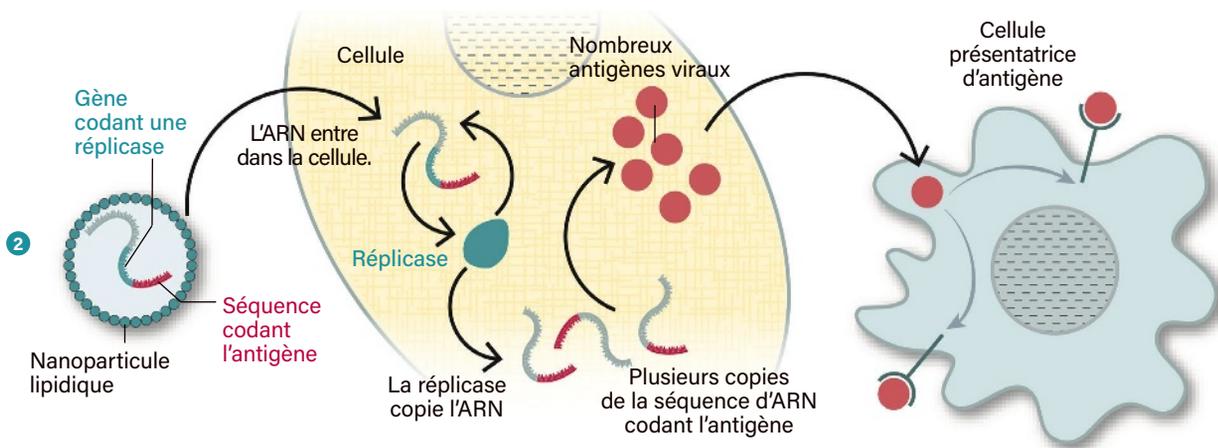
la forme de plusieurs brins d'ARN enchâssés dans une même nanoparticule. Norbert Pardi, de l'université de Pennsylvanie, à Philadelphie, a adopté cette dernière approche pour concevoir son vaccin expérimental contre la grippe. Constitué de quatre brins d'ARN, chacun codant une protéine virale différente, ce vaccin multiplex a protégé des souris contre l'infection par un sous-type particulier de virus de la grippe.

Aujourd'hui, avec ses collègues de la faculté de médecine Icahn du Mont-Sinai, à New York, Norbert Pardi espère répéter l'exercice pour les deux autres principaux sous-types du virus avant de tout rassembler en un vaccin antigrippal à douze brins qui remplacerait alors la vaccination annuelle. « Si vous touchez le virus en plusieurs points, explique Norbert Pardi, vous induisez des réponses immunitaires largement protectrices. »

DES VACCINS PLUS PERFORMANTS

Malgré ses nombreux avantages potentiels, la technologie actuelle des vaccins à ARN demeure perfectible. « Cette technologie est encore très précoce, commente Robin Shattock, de l'Imperial College de Londres, et je pense que nous allons assister à de nombreuses créations et améliorations au cours des prochaines années. »

Tout d'abord, il y a la question du stockage. Les vaccins de Pfizer-BioNTech et de Moderna nécessitent tous deux des températures très basses pour maintenir l'intégrité de leur ARN. Mais au moins deux entreprises prétendent avoir des vaccins à ARN contre le Covid-19 stables pendant des mois à des températures plus élevées.



CureVac, qui utilise les mêmes nanoparticules lipidiques que Pfizer-BioNTech, plie son ARN en structures 3D compactes autorisant un stockage à des températures d'un réfrigérateur pendant plusieurs mois, explique Mariola Fotin-Mleczek, directrice technique de la société. Et Suzhou Abogen Biosciences, une entreprise chinoise dont le vaccin à ARN contre le Covid-19 est actuellement testé chez l'humain en phase III, s'est concentrée sur la qualité et la pureté des nanoparticules lipidiques pour créer un produit qui, selon les informations disponibles, conserverait son efficacité jusqu'à une semaine à température ambiante.

24

UNE OU DEUX DOSES ?

Un autre défi est à relever : jusqu'à présent, les vaccins à ARN testés chez l'humain contre une maladie, qu'il s'agisse du Covid-19 ou d'une autre, ont généralement nécessité une double dose pour être efficaces. Or, à en juger par le peu d'assiduité pour les rappels vaccinaux, de nombreuses personnes ayant reçu la première dose ne recevront probablement pas la seconde.

De nouveaux systèmes d'inoculation pourraient y remédier. Chez Vaxess Technologies, à Cambridge, dans le Massachusetts, par exemple, des chercheurs ont mis au point un patch cutané portable, parsemé de minuscules microaiguilles à pointe de soie qui, en se dissolvant, laissent lentement s'écouler le vaccin dans l'organisme.

Administrer le vaccin au goutte-à-goutte aiderait à résoudre un troisième inconvénient : les effets secondaires. Bien que transitoires, les réactions fortes semblent plus fréquentes avec les vaccins contre le Covid-19 qu'avec d'autres – plus de



Une stratégie pour augmenter l'efficacité d'un vaccin à ARN consiste à incorporer, dans le brin d'ARN, la séquence codant une réplicase, une enzyme qui produit de nombreuses copies de l'ARN ciblé (celui du vaccin en l'occurrence). Le nombre d'antigènes produits est ainsi amplifié.

80% des personnes ayant reçu le vaccin Moderna lors des essais cliniques ont eu une réaction systémique au vaccin, avec des accès de fatigue, des douleurs musculaires et d'autres problèmes qui se sont souvent révélés temporairement invalidants.

Pour le vaccinologue Stanley Plotkin, ce désagrément est acceptable dans le cadre d'une pandémie mondiale mortelle. En revanche, les gens pourraient se plaindre s'il survenait régulièrement, par exemple lors de leur vaccination annuelle contre la grippe. Et pour tout vaccin destiné aux nourrissons, «on voudrait certainement avoir quelque chose de moins réactogène».

On considère que les contaminants introduits lors de la synthèse des vaccins et les nanoparticules lipidiques sont parmi les principales sources de réactogénicité. Les systèmes de purification ne sont pas parfaits et les nanoparticules lipidiques ne sont optimisables que partiellement. Pour ces raisons, les fabricants de vaccins administrent souvent des doses plus faibles afin de limiter l'exposition à ces impuretés. Avec un vaccin à ARN classique, des doses plus faibles signifient

une efficacité moindre. Mais des entreprises telles qu'Arcturus Therapeutics, à San Diego, en Californie, et VaxEquity, à Londres, ont trouvé des solutions en construisant, pour leurs vaccins contre le Covid-19, des ARN qui s'autoamplifient (voir la figure page ci-contre). De quelle façon ?

AMPLIFIER L'ARN

Les vaccins à ARN contre le Covid-19 aujourd'hui autorisés ne contiennent guère plus que la séquence codante de la protéine S (voir la figure page 23) du coronavirus flanquée de régions régulatrices. Les vaccins dont l'ARN s'autoamplifie comportent, en plus, la séquence d'une enzyme, une réplicase, qui reproduit l'ARN : celui-ci se copie lui-même.

La construction du vaccin est alors un peu plus délicate, car elle nécessite une plus grande optimisation de la séquence et un plus grand savoir-faire. Mais elle permet de réduire la dose. Et l'ARN qui se réplique ressemble davantage à une infection virale naturelle, et déclenche une réaction immunitaire plus forte et plus large, susceptible d'autoriser une inoculation à dose unique.

Récemment, BioNTech a amélioré la technologie d'amplification de l'ARN. Avant le Covid-19, l'entreprise se concentrait principalement sur les vaccins contre le cancer. Mais sa réputation désormais bien établie, sa capacité de production accrue et le flux substantiel de trésorerie attendu des ventes du vaccin contre le Covid-19 rendent confiant Uğur Şahin, cofondateur et directeur général de l'entreprise qui déclare : « Nous allons pouvoir développer beaucoup plus rapidement notre plateforme contre les maladies infectieuses ».

À Oostkamp, en Belgique, l'entreprise Ziphios Vaccines a également tenté de tirer parti de la dynamique du coronavirus. Fondée en mai 2019 – initialement pour développer des traitements à base d'ARN contre des maladies rares telles que la myopathie de Duchenne et la mucopolysaccharidose –, Ziphios a revu ses plans de développement l'année dernière après avoir commencé à travailler sur un vaccin à ARN autoamplifié contre le Covid-19. Son directeur général, Chris Cardon, a déclaré que la jeune pousse tente à présent de réunir 30 millions d'euros pour faire avancer quatorze programmes précliniques contre diverses maladies infectieuses.

Pourtant, les vaccins à ARN pourraient se heurter à des obstacles financiers. De nombreux acteurs de l'industrie pensent que l'intérêt

actuel pour les vaccins à ARN ne durera pas une fois la pandémie calmée.

« Il est assez difficile de convaincre les gens de parier sur ce type de technologie vaccinale contre les maladies infectieuses », explique Nathaniel Wang, directeur général de Replicate Bioscience, à San Diego, en Californie, une entreprise qu'il a cofondée l'année dernière avec Andy Geall pour développer des traitements à base d'ARN contre le cancer. Et, selon lui, même si Replicate a monté quelques partenariats universitaires et commerciaux autour des vaccins à ARN contre le Covid-19 et le virus Zika, ce n'est pas ce que la plupart des sociétés de capital-risque veulent financer.

Pour autant, alors que les vaccins à ARN font la une des journaux, Andy Geall et nombre de ses anciens collègues se remémorent leurs années chez Novartis. Si l'entreprise avait conservé sa branche vaccinale, auraient-ils pu contribuer à éradiquer les épidémies d'Ebola ou de Zika au cours de la dernière décennie ?

« C'est toujours un peu triste de regarder en arrière », constate Christian Mandl, ancien responsable de la recherche et des premiers développements cliniques de la branche vaccinale chez Novartis. Mais le succès des vaccins contre le Covid-19 le reconforte aujourd'hui : « Je suis très fier de la contribution précieuse que nous avons apportée. »

— L'auteur —

Elie Dolgin

est docteur en génétique des populations et journaliste scientifique. Installé à Somerville, dans le Massachusetts, aux États-Unis, il publie dans *Nature*, *New Scientist*...

Cet article est la traduction de *How Covid unlocked the power of RNA vaccines*, publié sur *Nature.com* le 12 janvier 2021.

— À lire —

T. Beissert et al.,

A trans-amplifying RNA vaccine strategy for induction of potent protective immunity, *Mol. Ther.*, vol. 28, pp. 119-128, 2020.

N.-N. Zhang et al.,

A thermostable mRNA vaccine against Covid-19, *Cell*, vol. 182, pp. 1271-1283, 2020.

A. W. Freyn et al.,

A multi-targeting, nucleoside-modified mRNA influenza virus vaccine provides broad protection in mice, *Mol. Ther.*, vol. 28, pp. 1569-1584, 2020.

“ La polio sauvage est éradiquée en Afrique

26

Francis Delpeyroux

virologue à l'institut Pasteur,
à Paris



Fin août 2020, l'Organisation mondiale de la santé a salué l'éradication, en Afrique, du virus sauvage responsable de la poliomyélite. On observe pourtant une recrudescence de cas de paralysie poliomyélitique. Comment expliquer ce paradoxe ?

En quoi consiste la lutte contre la poliomyélite ?

C'est une lutte vaccinale. La maladie est due au poliovirus, un virus à ARN qui se transmet par voie féco-orale, se réplique dans l'intestin et, dans certains cas, détruit les neurones moteurs du système nerveux central, causant une paralysie flasque. Avant la vaccination, c'était une maladie saisonnière très contagieuse qui touchait à peu près tous les individus d'une population donnée, dont quelques-uns (1 sur 200) avec paralysie. Mais dans les années 1950, deux vaccins ont été mis au point. Utilisés intensivement dans le cadre du programme mondial d'éradication de la poliomyélite décidé à la fin des années 1980, ils ont réduit le nombre de cas à moins de quelques centaines aujourd'hui.

Le premier est un vaccin injectable, constitué de souches du virus sauvage inactivées grâce à des agents chimiques. Son injection induit une bonne immunité générale qui empêche le virus de passer de l'appareil digestif au système nerveux central. Il est donc très efficace pour prévenir la maladie. Le second est un vaccin atténué administré par voie orale, constitué de souches vivantes du virus sélectionnées pour la protection qu'elles conféraient à des singes. Leur atténuation est due à des mutations. Ce vaccin, qui protège contre la maladie, induit de surcroît une forte immunité intestinale qui limite la circulation du virus

entre les humains et est donc capable de faire disparaître les souches sauvages si la couverture vaccinale est suffisante.

Pourquoi n'utilise-t-on pas seulement le premier, comme en France ?

Ce vaccin injectable demande du personnel médical et des rappels. Il est donc utilisé dans les pays qui ont les moyens d'effectuer ces inoculations et de contrôler l'immunité de la population. Dans les pays où le niveau d'hygiène est correct, il suffit pour prévenir la maladie ; mais dans ceux où le virus circule encore – le Pakistan et l'Afghanistan, à cause des conflits qui entravent la couverture vaccinale –, seul le vaccin oral est capable actuellement d'arrêter sa circulation.

Deux vaccins ont été
utilisés intensivement
dans le programme
mondial d'éradication
de la polio

La fin de la variole

L'empereur inca Huayna Capac, Louis XV, Danton, Mozart, Abraham Lincoln, Joseph Staline... toutes ces célébrités ont en commun d'avoir contracté la variole, et certains en sont morts. Ils ont été infectés par un poxvirus, un virus très contagieux qui aurait conquis l'humanité au Néolithique, notamment lors de la domestication des bovins, et serait devenu endémique à la faveur de l'augmentation de la population et de sa densification. La transmission se fait uniquement d'humain à humain, et il n'y a aucun réservoir animal pour ce virus. Jusqu'au XVIII^e siècle, la variole faisait des dizaines de milliers de morts chaque année en Europe (pour une population, par exemple en 1750, de 140 millions d'habitants). Quant aux survivants de l'infection, ils restaient pour la plupart défigurés voire aveugles. À la faveur de la colonisation, le virus s'exporta, gagna le monde entier. Par exemple, on estime que la variole, arrivée dans les bagages

des conquistadors espagnols au XVI^e siècle, tua 17 des 18 millions d'habitants que comptait le Mexique en moins d'un siècle. Plusieurs moyens de lutte contre cette maladie se sont succédé. Le premier, la variolisation, pratiquée très tôt en Chine et en Inde, consistait à infecter un individu à partir de prélèvements effectués sur des malades. La technique arrive en Europe au début du XVIII^e siècle. Puis vient la vaccination, inventée en 1796 par le Britannique Edward Jenner. Cette fois, on inocule le contenu de vésicules de la vaccine, une version bovine de la variole. La méthode est adoptée plus ou moins facilement par la France, puis l'Espagne, qui l'exporte dans tout son empire.

Au début du XX^e siècle, la vaccination contre la variole s'intensifie et en 1958, l'OMS entreprend d'éradiquer la maladie, qui faisait alors 2 millions de victimes par an dans le monde. Dans un premier temps, la vaccination de masse est choisie, mais peu concluante car coûteuse et logistiquement difficile. En 1967, l'idée de surveillance et d'endiguement par confinement et vaccination est privilégiée et mise en œuvre. En Europe, la dernière grande épidémie eut lieu en Yougoslavie en 1972. En 1975, les derniers foyers subsistent en Afrique de l'Est, mais ils seront vaincus et le 9 décembre 1979, un comité d'experts certifie l'éradication globale de la variole.



→ Une des campagnes de vaccination contre la variole, à New York, en 1872.



← En Afrique, le principal vaccin administré contre la poliomyélite est constitué de souches vivantes atténuées du poliovirus et administré par voie orale.

Un nouveau vaccin plus efficace a été autorisé en novembre 2021

Entre le 19 août 2019 et le 18 août 2020, on a répertorié 572 cas de paralysie poliomyélitique, dont 403 en Afrique, et encore 18 durant la seule semaine du 26 août, dont 11 au Soudan. Comment est-ce possible si le virus sauvage a été éradiqué en Afrique ?

Les virus à ARN mutent beaucoup, car ils ne disposent pas d'outils pour réparer le génome lorsqu'une mutation apparaît durant sa répllication. Ainsi, dans de rares cas, le poliovirus atténué mute, se réplique et même circule d'enfants vaccinés à d'autres non vaccinés en cas de couverture vaccinale insuffisante, voire redevient pathogène. Or, dans plusieurs régions, notamment en Afrique, la couverture vaccinale

diminue pour diverses raisons, notamment chaque fois qu'une autre épidémie focalise l'attention (grippe H1N1, Ebola, Covid-19...).

Mais un nouveau vaccin oral, noté nVPO2, aidera à diminuer le nombre de cas. L'ARN viral a été modifié de façon à rendre plus fidèle l'enzyme qui le réplique et à stabiliser les domaines impliqués dans l'atténuation du virus. Le vaccin a reçu une autorisation d'utilisation d'urgence par l'OMS en novembre 2020. Une première campagne de vaccination avec le nVPO2 a eu lieu au Nigeria en mars 2021, tandis que le Liberia et d'autres prévoient de l'utiliser prochainement.

Vous êtes donc optimiste pour la suite ?

Oui, l'éradication du virus sauvage en Afrique est une excellente nouvelle. Cela confirme que ce continent est capable d'éliminer la poliomyélite. Malgré les problèmes, dont le terrorisme, il s'est doté d'un réseau efficace de surveillance de la maladie, capable de différencier virus sauvage et virus vaccinal, voire de s'occuper d'autres maladies infectieuses virales. Ce n'est donc pas seulement l'histoire de la polio qui s'écrit, mais aussi celle de la surveillance et de la prévention des maladies virales.

Propos recueillis par Marie-Neige Cordonnier

Dans la famille microbes,
il y a les bons... et les méchants.
Portraits de quelques tueurs – plus
ou moins – à portée de vaccin.

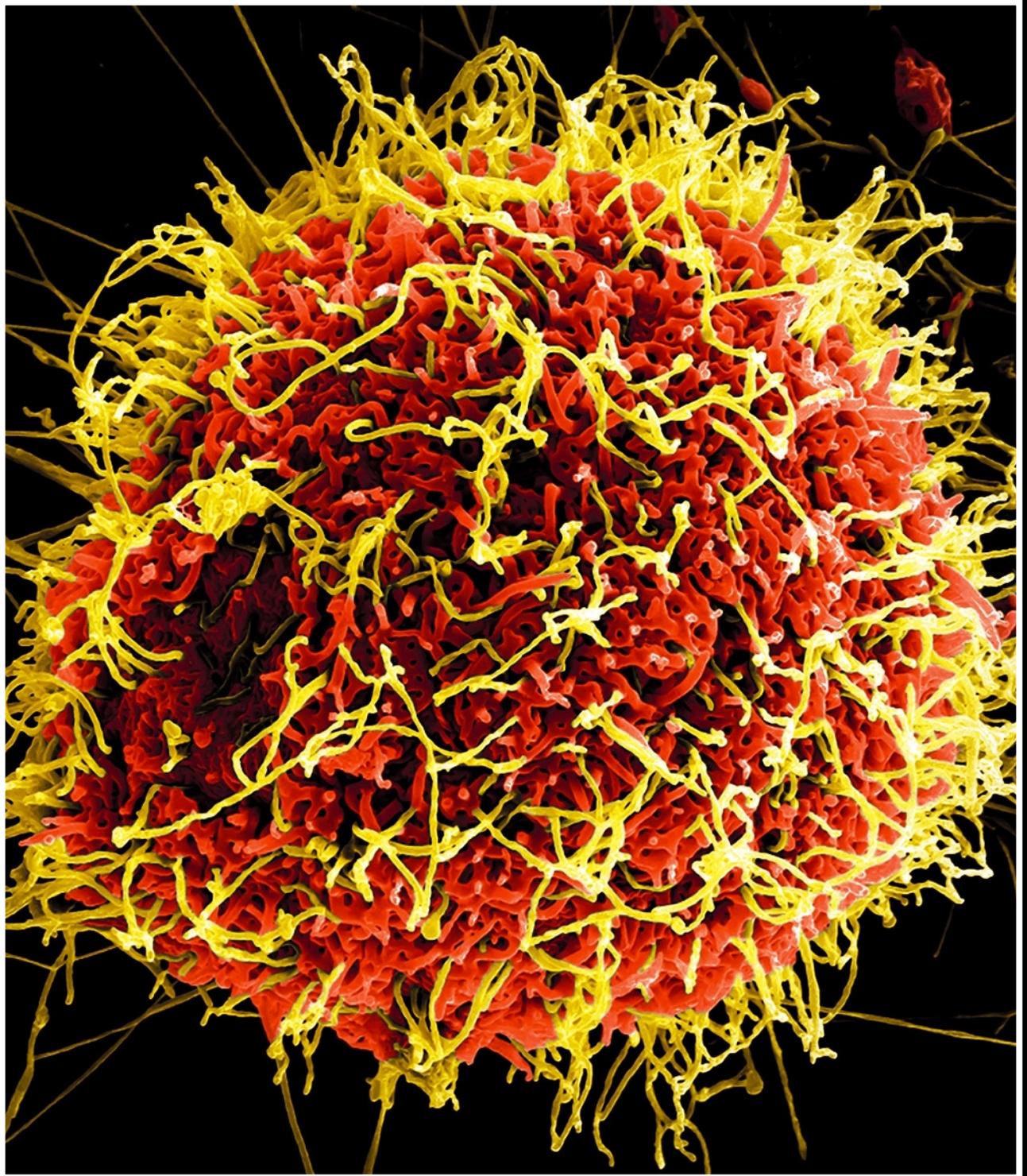
En ligne . de mire

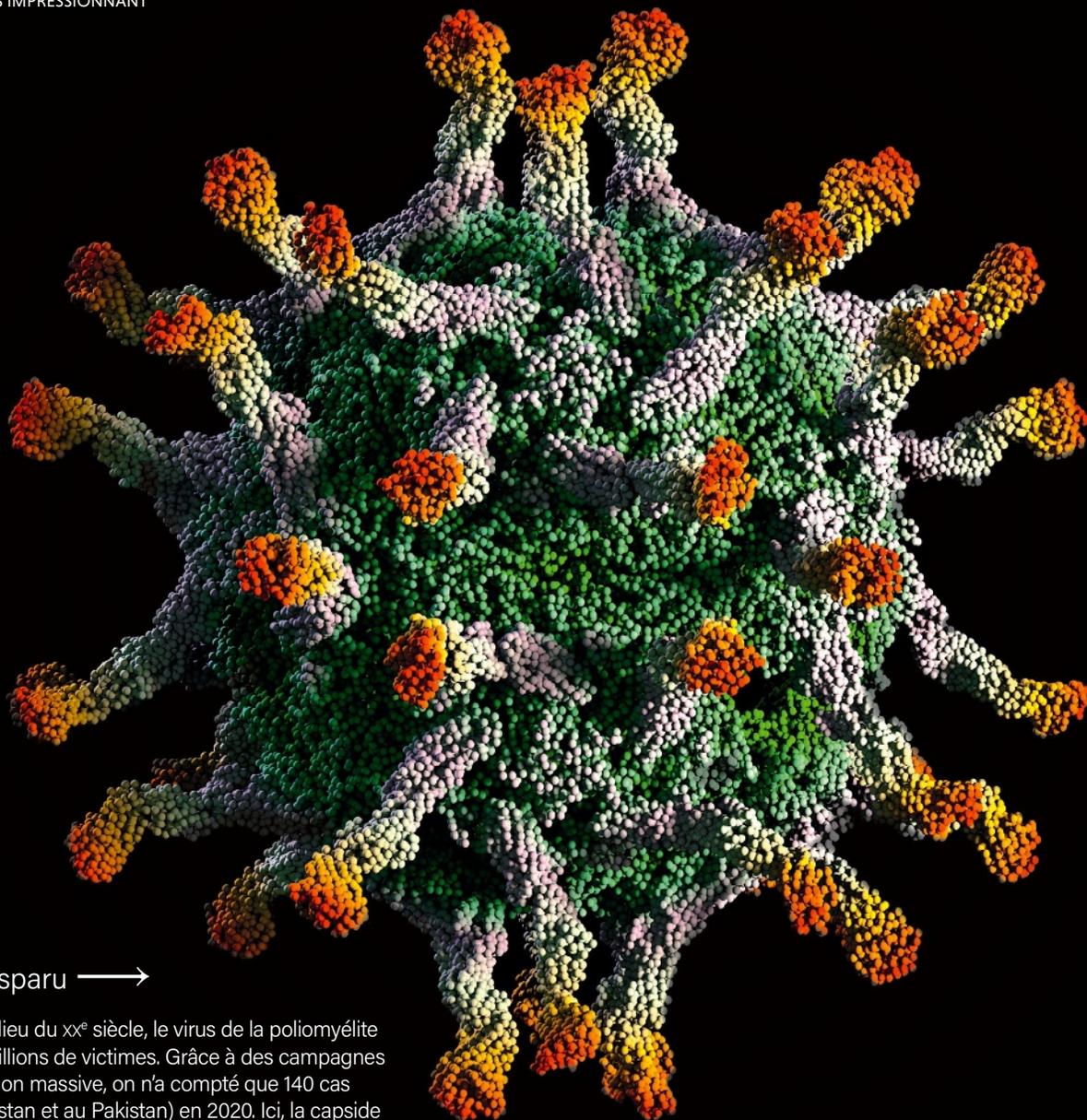
30

Chapelet d'Ebola →

Le virus Ebola déclenche des épidémies de fièvre hémorragique, dont la plus meurtrière a tué 11323 personnes (pour 28646 cas) en Afrique de l'Ouest entre 2013 et 2016.

La dernière en date, début 2021, en Guinée, a concerné 23 individus. Les virus (*en jaune*) s'assemblent parfois par un phénomène de concatémérisation en une particule linéaire pouvant atteindre 14 micromètres de longueur.

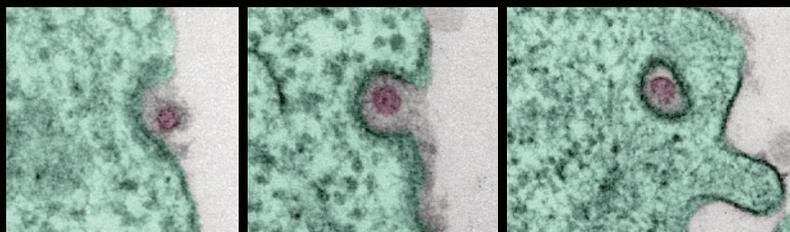




32

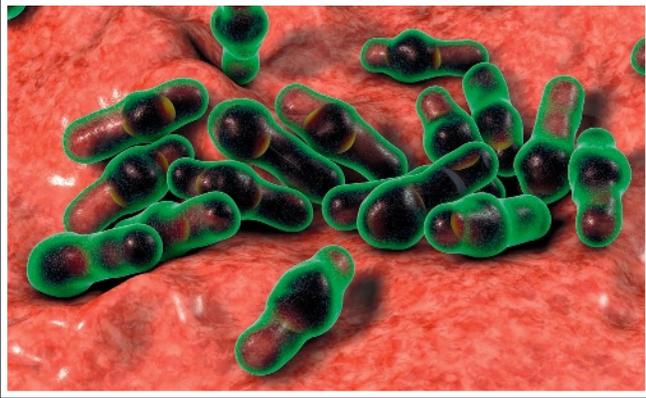
Quasi disparu →

Jusqu'au milieu du xx^e siècle, le virus de la poliomyélite a fait des millions de victimes. Grâce à des campagnes de vaccination massive, on n'a compté que 140 cas (en Afghanistan et au Pakistan) en 2020. Ici, la capsid (en vert), c'est-à-dire la structure renfermant le génome viral, est accrochée aux récepteurs CD155 (en orange) présents à la surface des cellules humaines.



← Fusion de dengue

Chaque année, le virus de la dengue (en violet) cause un demi-million d'hospitalisations et 20 000 décès. Lors de l'infection, le virus pénètre dans une cellule après que la membrane de celle-ci (en vert) s'est incurvée vers l'intérieur jusqu'à former une vésicule.

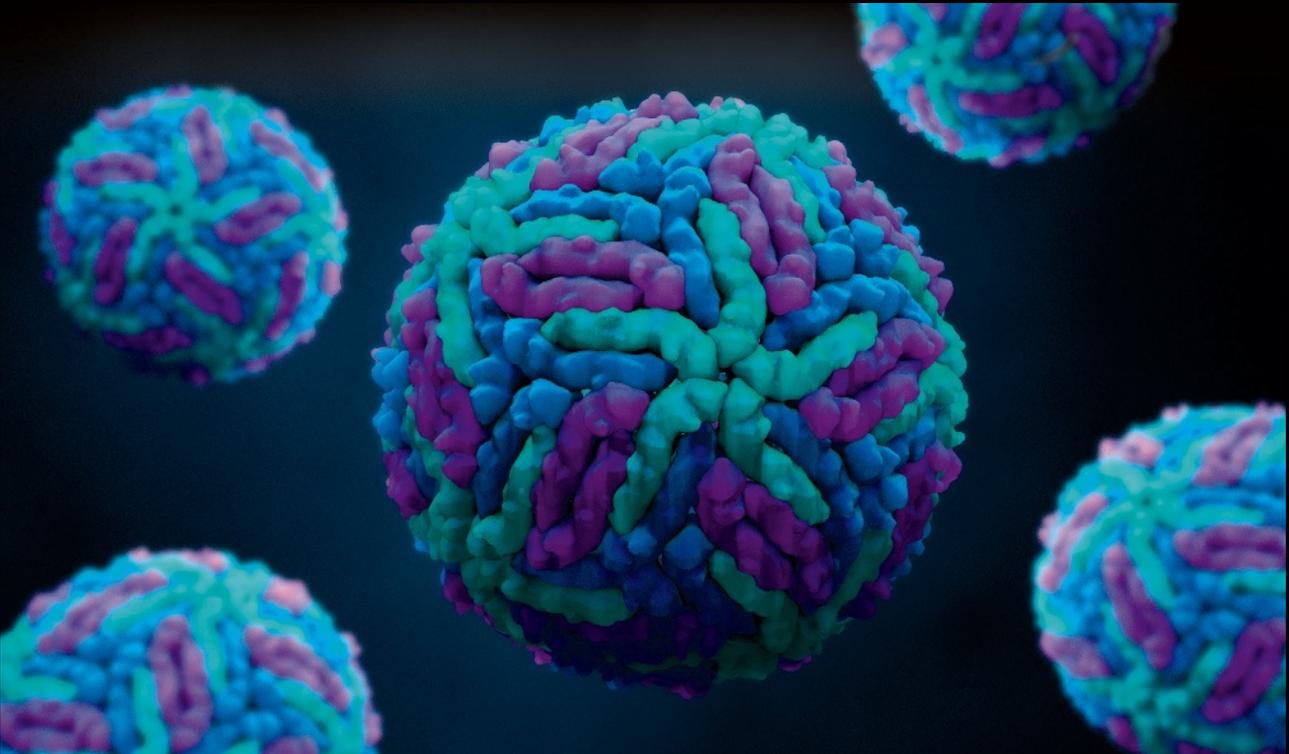


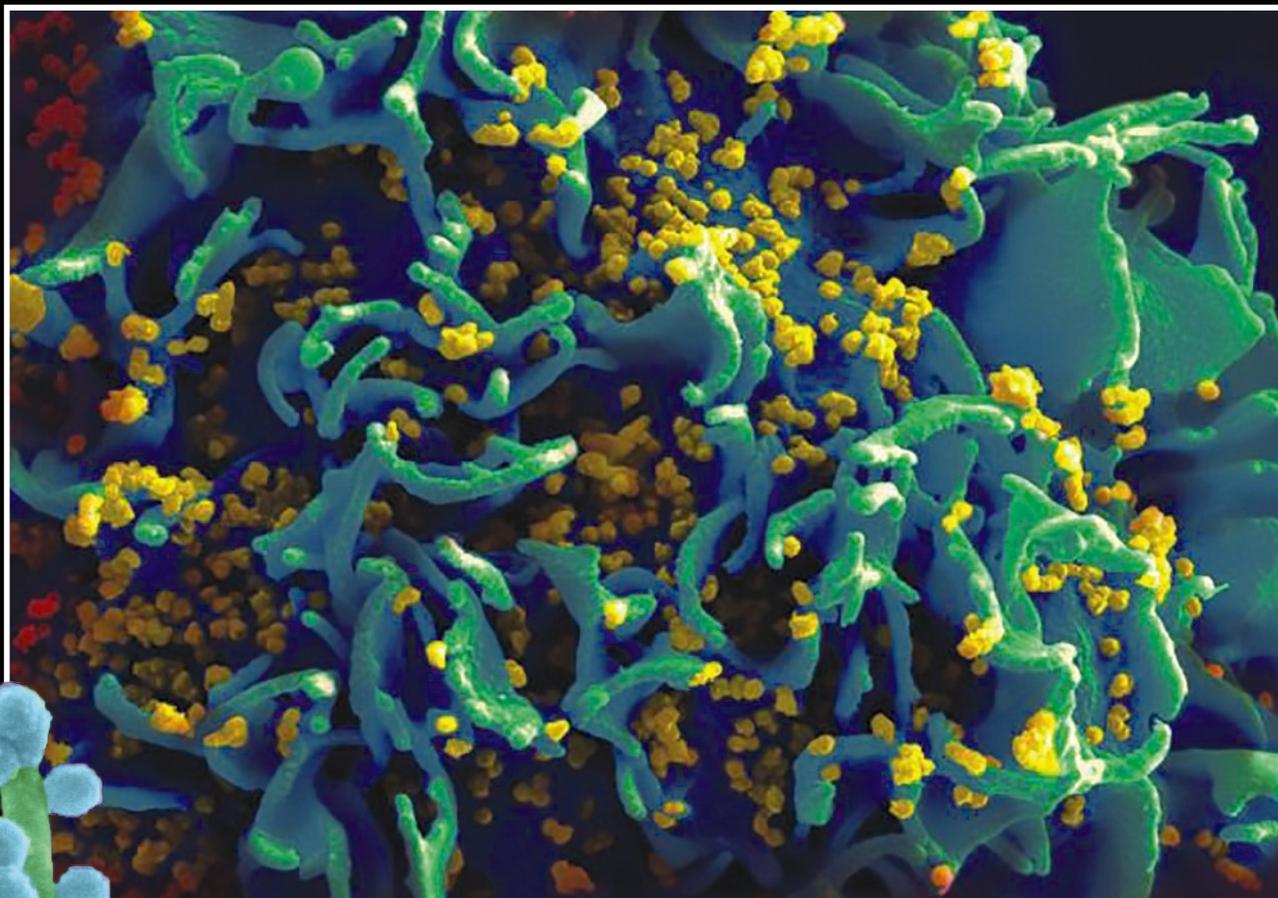
← Tétaniser

La toxine produite par la bactérie *Clostridium tetani* entraîne la contraction de tous les muscles du corps, qui est «tétanisé». Dans les pays en développement, on a dénombré 30 000 décès par tétanos en 2017 contre 1 million dans les années 1980. Le microbe vit dans la terre, où, quand les conditions sont défavorables, il développe une forme de résistance, la spore (*les sphères*).

↓ Les vingt faces de Zika

Le virus Zika déclenche des infections peu sévères, mais entraîne chez les femmes enceintes des malformations du fœtus, notamment une microcéphalie. Il se manifeste par des flambées épidémiques, dont la plus importante, au Brésil, en 2015, a concerné 1,5 million d'individus. Le génome viral est enfermé dans une structure (une capsid) à symétrie icosaédrique, c'est-à-dire à vingt faces.





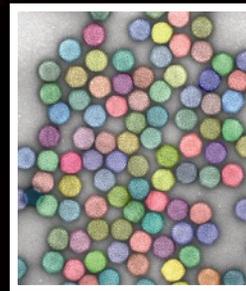
34

Infection efficace

Le virus de l'immunodéficience humaine, ou VIH (*en orange ci-dessus et en bleu ci-dessous*), a fait plus de 36 millions de morts du sida depuis le début de la maladie en 1981. On compte encore 1 million de décès chaque année. C'est que l'infection est particulièrement efficace. Pourquoi ? Le virus est fabriqué par les cellules infectées (*en bleu ci-dessus et en vert ci-dessous*) et s'en échappe par bourgeonnement. Ce phénomène a souvent lieu aux extrémités de filopodes, des expansions filiformes de la surface cellulaire, que le VIH détourne afin de faciliter son accès à d'autres cellules.

↑ La star du moment

Les coronavirus, comme le SARS-CoV-2, responsable de la pandémie de Covid-19 (mi-septembre, on comptabilisait 227 millions de cas et 4,6 millions de décès) doivent leur nom à leur aspect en couronne lorsqu'ils sont observés en microscopie électronique. Il s'agit en fait de protubérances protéiques particulièrement volumineuses : les protéines S (pour *Spike*, soit « épine »), cible des vaccins anti-Covid.



← Mosaïque

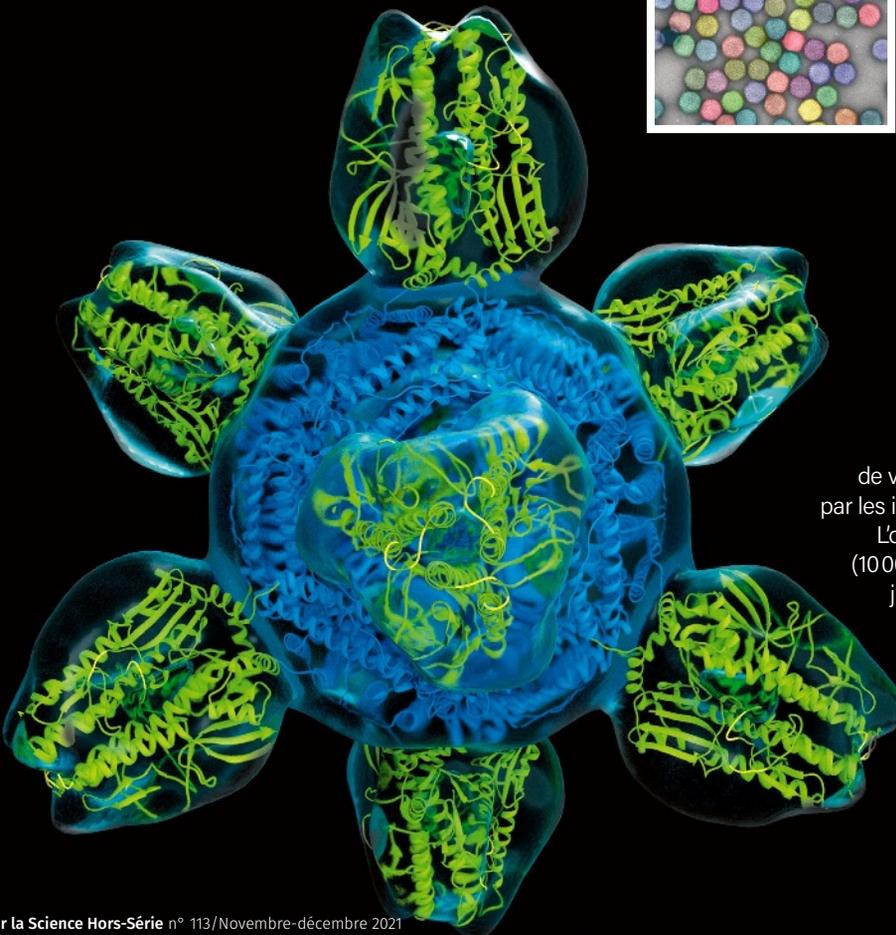
Les adénovirus, peu pathogènes, sont utilisés notamment dans des vaccins, comme celui d'AstraZeneca contre le Covid-19. Ils se multiplient rapidement au point de former des mosaïques (ici en fausses couleurs).

35

← H1ssF_3928

Sous ce nom se cache un prototype de vaccin universel contre la grippe testé par les instituts américains de la santé (NIH).

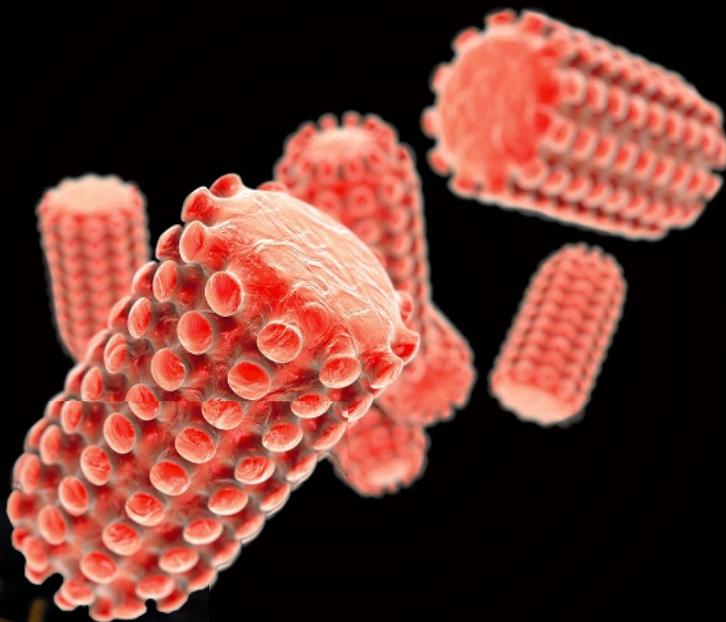
L'objectif est d'empêcher les épidémies (10 000 morts chaque année en France et jusqu'à 650 000 dans le monde), voire les pandémies comme celle de la grippe dite « espagnole » (peut-être 100 millions de morts). Le vaccin consiste en une structure protéique (en bleu) hérissée de huit hémagglutinines différentes (en vert), des molécules présentes à la surface des virus grippaux.





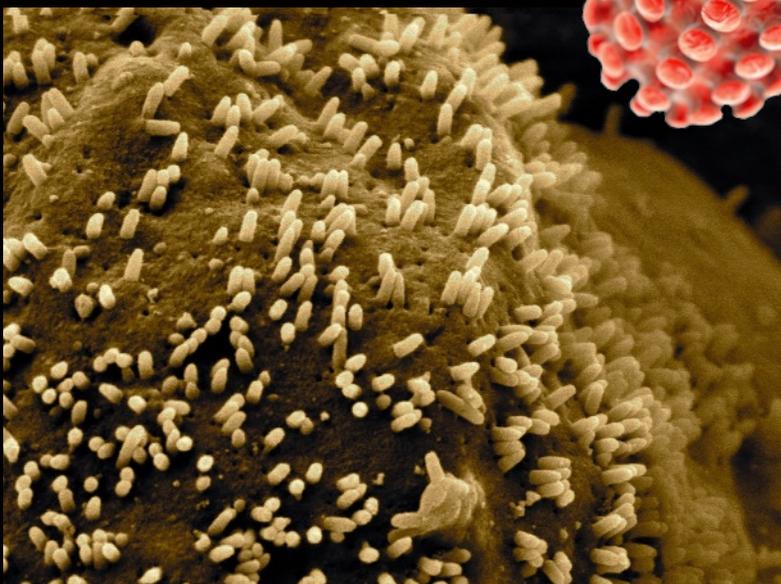
← La fièvre des marais

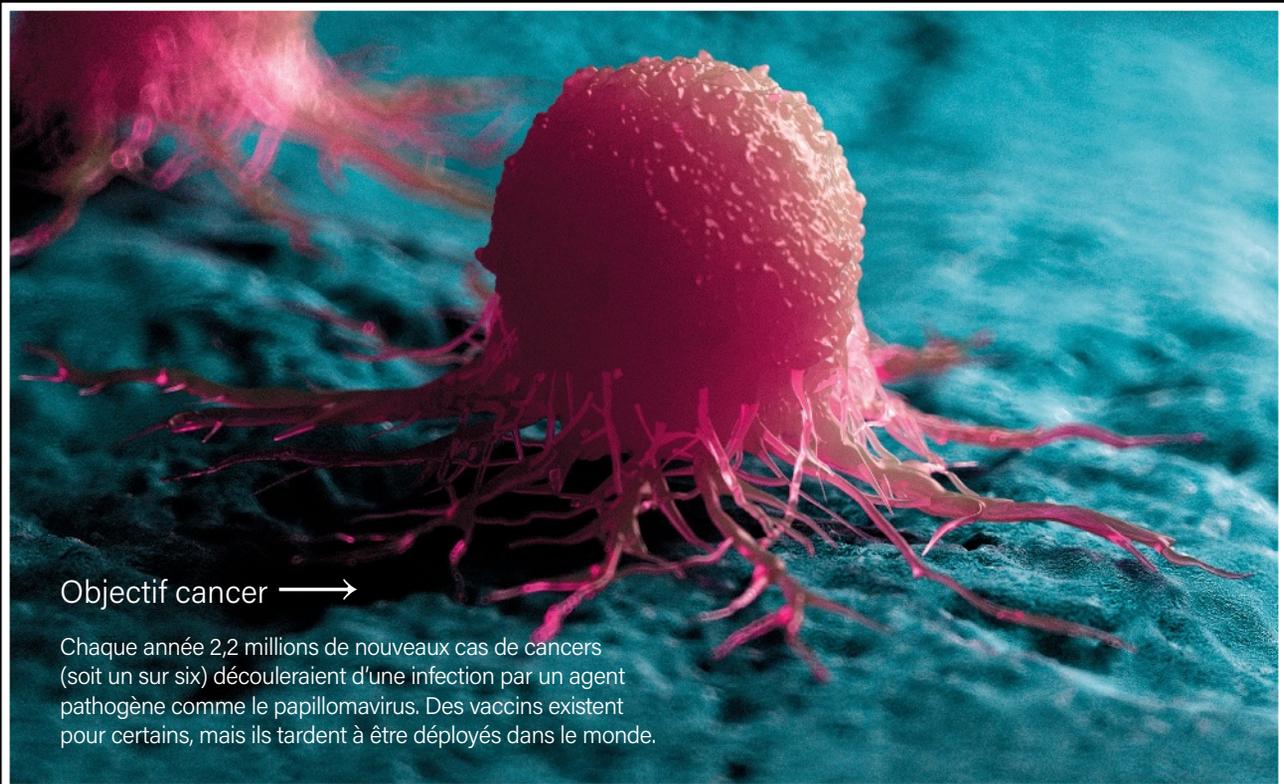
Le paludisme, ou encore « fièvre des marais », est la parasitose la plus répandue : 229 millions de malades et 409 000 décès en 2019. Son vecteur, principalement *Plasmodium falciparum*, est injecté à un stade particulier de son cycle de vie, le sporozoïte, par des moustiques femelles du genre *Anopheles*. Une fois dans l'organisme, le parasite colonise les cellules du foie puis les globules rouges, où il se multiplie avant de les détruire.



← Missiles pointés

Le virus de la rage (*ci-dessus*) cause selon l'OMS environ 60 000 décès chaque année (la maladie a été déclarée éliminée en France en 2001). Il a une forme qui évoque une balle de fusil, mais hérissée de spicules. Il s'agit en fait de glycoprotéines avec lesquelles l'agent pathogène se fixe aux cellules des hôtes infectés. Lorsque ces cellules ont produit de nouveaux virus, ceux-ci bourgeonnent (*ci-contre*) et pointent à la surface, un peu comme des obus en batteries.

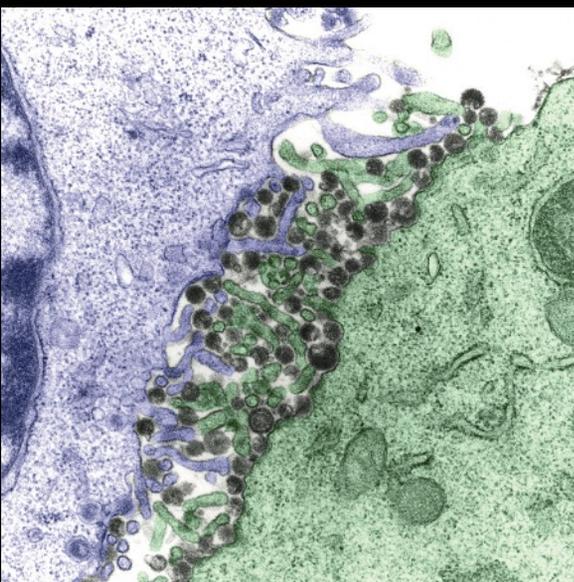




Objectif cancer →

Chaque année 2,2 millions de nouveaux cas de cancers (soit un sur six) découleraient d'une infection par un agent pathogène comme le papillomavirus. Des vaccins existent pour certains, mais ils tardent à être déployés dans le monde.

37



← Une synapse virale

Le virus de l'herpès, le plus souvent bénin, déclenche parfois des encéphalites, des hépatites et, chez les nourrissons, un herpès néonatal mortel dans 70 % des cas. En France, la prévalence est de 20 cas par an. Le virus facilite sa transmission en détournant le « squelette » interne des cellules (le cytosquelette) de façon à créer une synapse virale, c'est-à-dire une zone de contact entre une cellule donneuse (*en violet*) et une autre, receveuse (*en vert*).

— À lire —

> **P. Roingeard**, *Portraits de virus. Voyage au cœur des cellules*, Presses universitaires François Rabelais, Tours, 2020.

La première bataille gagnée contre Ebola

38



Le virus Ebola, la cause de nombreuses épidémies de fièvres hémorragiques.

© NIAD

En République démocratique du Congo, une importante épidémie d’Ebola a pris fin en 2020. Sur fond de violence armée, médicaments expérimentaux et vaccins récemment autorisés ont fait la preuve de leur efficacité.

Amy Maxmen



Dans un cube de plastique transparent, des appareils médicaux clignotent à côté d’une femme recroquevillée sur un lit de camp, dans un centre de traitement de la maladie à virus Ebola. Dans ses veines coule un médicament expérimental. Cette scène illustre l’accélération de la course au développement de traitements contre Ebola depuis que la plus grande épidémie connue de l’histoire liée à cette maladie a dévasté l’Afrique de l’Ouest entre 2014 et 2016, faisant plus de 11 000 morts. Lors de l’épidémie d’ampleur suivante, en République démocratique du Congo (RDC) entre 2018 et 2020, les scientifiques ont enrôlé 500 participants dans un essai clinique de nouveaux médicaments, vacciné plus de 350 000 personnes (en Guinée et en RDC) avec l’un des deux seuls produits autorisés à ce jour (voir l’encadré page 43) et séquencé les génomes de plusieurs centaines d’échantillons du virus Ebola.

« Cette épidémie est clairement une étape importante pour une recherche rigoureuse et de qualité », déclare David Heymann, épidémiologiste à l’École d’hygiène et de médecine tropicales, à Londres. Bien que la médecine ne puisse seule vaincre Ebola (aucun traitement n’est efficace à 100 %), les scientifiques espèrent que les connaissances acquises aideront à limiter les épidémies à venir. De fait, les progrès sont indispensables. L’épidémie qui a sévi en RDC a été la deuxième plus importante de l’histoire et la première à frapper une zone en guerre. Au total, on a recensé 3 470 cas et 2 280 décès, soit un

taux de létalité de 66 %. La violence a entravé les efforts déployés pour contenir le virus, ce qui a incité l’Organisation mondiale de la santé (OMS) à déclarer une « urgence de santé publique de portée internationale » le 17 juillet 2019.

Travailler dans une zone de conflit a obligé les chercheurs à s’adapter comme jamais auparavant afin de mener leurs travaux dans des régions où les meurtres, les enlèvements et les incendies criminels sont monnaie courante. Pire encore, les acteurs de la lutte contre Ebola ont fait l’objet d’attaques répétées. « Ce fut difficile d’œuvrer sous les balles », se souvient Jean-Jacques Muyembe, codécouvreur du virus Ebola et aujourd’hui directeur de l’Institut national de recherche biomédicale (INRB), à Kinshasa.

DES MESURES DÉSESPÉRÉES

Avec d’autres chercheurs congolais, il s’efforce également de faire en sorte que toute avancée scientifique profite à leur pays, plus touché par les épidémies d’Ebola que tout autre. « Il est très important que la recherche soit effectuée ici, car, en fin de compte, Ebola est notre problème », remarque Sabue Mulangu, de l’INRB.

Jean-Jacques Muyembe a rencontré Ebola pour la première fois en 1976, alors qu’il enquêtait sur une vague de décès à Yambuku, un village du nord de la RDC. En prélevant le sang des malades, il a remarqué que leurs plaies ne coagulaient pas. « Mes doigts étaient couverts

de sang», raconte-t-il. Les échantillons ont été envoyés dans des laboratoires à Anvers, en Belgique, et à Atlanta, aux États-Unis, où des virologues ont isolé le virus Ebola, du nom de la rivière qui arrose Yambuku.

Les scientifiques savaient peu de choses du virus (*voir l'encadré page ci-contre*) jusqu'en 1995, lorsqu'une épidémie à Kikwit, en RDC, a tué 245 personnes en six mois. Jean-Jacques Muyembe, David Heymann et d'autres ont montré comment le virus provoque des hémorragies internes jusqu'à la défaillance des organes. Désespérant de trouver un remède, Jean-Jacques Muyembe a transfusé du sang d'individus ayant survécu à l'infection – qu'il soupçonnait d'être riche en anticorps contre le virus – à huit malades. Sept ont survécu.

Des études ultérieures menées sur des singes à l'Institut américain des allergies et des maladies infectieuses (NIAID), à Bethesda, n'ont pas réussi à reproduire l'expérience, mais Jean-Jacques Muyembe n'a pas renoncé. «Je restais persuadé que j'étais dans le vrai», se souvient-il dans son bureau de Kinshasa. Sur un mur est accroché le portrait de quatre religieuses mortes d'Ebola à Kikwit.

En 2006, le microbiologiste a envoyé deux survivants de Kikwit au NIAID, où des chercheurs, dont Sabue Mulangu, ont réussi à isoler et étudier les anticorps. L'un de ces derniers est aujourd'hui à la base de l'un des médicaments testés lors de l'épidémie de 2018-2020, le mAb114. Il est l'un de ceux que le gouvernement de la RDC a approuvés pour une utilisation compassionnelle peu avant le début de l'épidémie en août 2018. Étaient également autorisés en urgence deux autres cocktails

— En bref —

> Entre 2018 et 2020, le virus Ebola a fait plus de 2000 victimes en République démocratique du Congo.

> Malgré un contexte régional marqué par de violents conflits, médecins et soignants sont parvenus à endiguer l'épidémie grâce à des médicaments récemment mis au point.

> Ils ont aussi pu compter sur un vaccin, notablement efficace, autorisé par les États-Unis et l'Europe en 2019.

> Un autre vaccin a depuis été approuvé et plusieurs autres sont en cours de développement.

> D'importants travaux de recherche ont également été menés et les scientifiques locaux espèrent en garder le contrôle et la paternité.

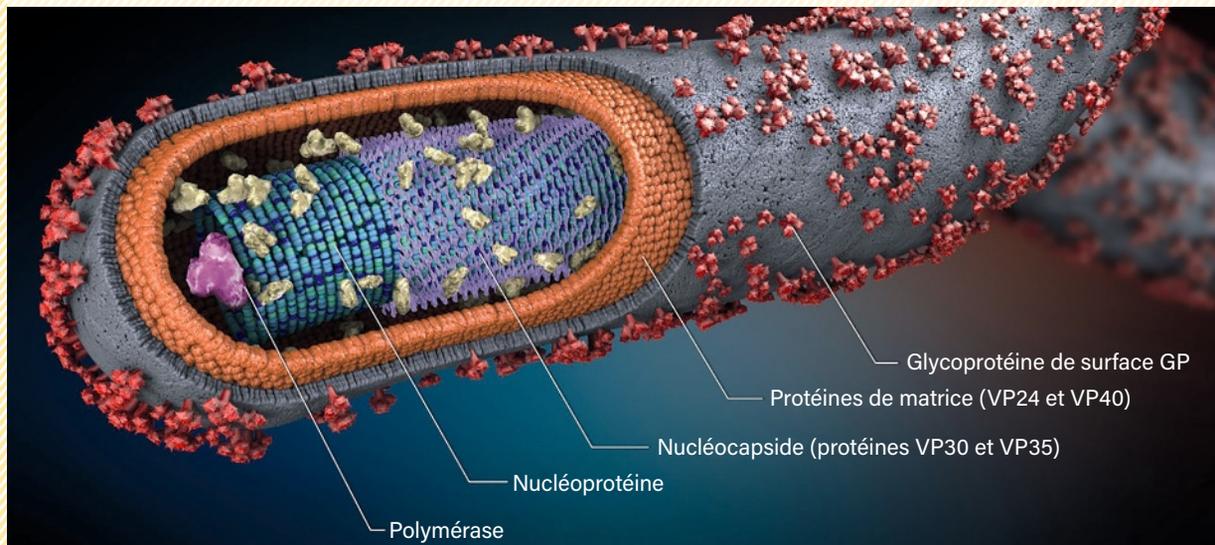
d'anticorps (le ZMapp et le REGN-EB3) et un antiviral, le remdesivir.

Au-delà de l'urgence, les chercheurs ont aussi poussé pour qu'un essai clinique rigoureux soit prévu, afin de déterminer quelle thérapie fonctionne le mieux. «Il serait frustrant d'utiliser ces médicaments expérimentaux pour qu'à la fin on n'en sache pas plus qu'au début», plaide Anthony Fauci, directeur du NIAID. Avec d'autres, ce chercheur a donc élaboré un essai clinique randomisé qui compare les quatre médicaments, en veillant que chaque personne qui y participe reçoive l'un d'eux. De plus, l'essai a été conçu de façon que l'on puisse l'interrompre et le reprendre quand on le souhaite, en fonction des conditions. Cette flexibilité s'est avérée cruciale dans le contexte de violence omniprésente dans la région du Grand Nord, où Ebola s'est propagé.

« LES GENS VEULENT ME TUER »

En effet, depuis plus de deux décennies, la population vit dans un climat de terreur instauré par des groupes armés, avec en toile de fond l'exploitation sauvage des ressources, notamment minières, l'instabilité politique... le tout dans l'indifférence générale. Cette situation a engendré une méfiance à l'égard des autorités, y compris envers des professionnels de santé venus de l'étranger, et fait naître des théories conspirationnistes. Ainsi, une rumeur populaire prétend que le personnel soignant injecte des substances mortelles dans les centres de traitement et les sites de vaccination. Selon l'OMS, ces fantasmes sont la source de près de

Ebola, carte d'identité



Le virus Ebola, l'agent infectieux de la « maladie à virus Ebola », de son nom officiel, est un virus dont le génome est un ARN. Il fait partie de la famille des filovirus, caractérisée par une forme filamenteuse. Le genre *Ebolavirus* regroupe six espèces dont le nom renvoie à l'endroit où elles ont été découvertes : Bombali, Bundibugyo, Forêt de Taïn Reston, Soudan, Zaïre. La plupart déclenche des fièvres hémorragiques chez les humains, mais pas avec la même intensité : la létalité

varie de quasiment 0 pour *Ebolavirus reston* jusqu'à 90 % pour *Ebolavirus zaïre*. Outre les humains, le virus infecte certaines espèces de grands singes, d'antilopes, de chauves-souris... Ainsi, Ebola toucherait particulièrement les gorilles et aurait tué environ la moitié de la population de ces primates en RDC de 2005 à 2012. Le réservoir naturel du virus serait des chauves-souris, par exemple la roussette d'Égypte, *Rousettus aegyptiacus*, une espèce frugivore. Cependant, la preuve formelle manque encore.

L'épidémie qui a sévi en RDC a été la deuxième plus importante de l'histoire et la première à frapper en zone en guerre

200 attaques contre des centres de traitement. Sept personnes y ont été tuées et 58 blessées.

Pour s'adapter à cette situation conflictuelle, les chercheurs d'un centre sanitaire, à Beni, géré par l'organisation caritative française Alima donnent des téléphones portables aux patients lorsqu'ils quittent la clinique. Ainsi, ils restent en contact avec le personnel soignant, notamment en cas de symptômes persistants, alors que les conflits rendent impossible un suivi physique. Ce service est devenu pour beaucoup une ligne d'appel d'urgence, explique Émilie Gaudin, d'Alima.

42

«Parfois, un patient nous contacte et nous dit: "On veut me tuer" ou "Je veux me tuer"».

Malgré cet environnement difficile, les essais ont pu être conduits. Les chercheurs ont recruté un nombre suffisant de participants pour tirer des conclusions solides sur l'efficacité des médicaments. Résultats? Les taux de létalité observés étaient de 29 e 34% respectivement pour le REGN-EB3 et le mAb114. Ils étaient plus élevés pour les deux autres produits testés: 53% avec le remdesivir et 49% avec le ZMapp. Sans traitement, ce taux, rappelons-le, est de 66%.

À L'ABRI DES REGARDS

Comment vacciner dans un climat de défiance? Abdourahmane Diallo, coordinateur de la campagne de vaccination contre Ebola à l'OMS, raconte l'histoire d'un homme de la ville de Katwa à qui son équipe avait administré un vaccin expérimental. L'homme avait déclaré à des sceptiques que le vaccin le protégerait contre la maladie, mais après le départ de l'équipe médicale, les



← Une volontaire reçoit une injection d'un vaccin contre Ebola lors d'un test clinique.

LES VACCINS D'AUJOURD'HUI ET DE DEMAIN

voisins sont venus la nuit, l'ont accusé d'avoir introduit Ebola dans la région, et l'ont tué.

Cette expérience traumatisante a incité Abdourahmane Diallo et ses collègues à changer leur façon de procéder. Leur stratégie initiale, qu'ils avaient expérimentée en Guinée en 2016, consistait à installer un site de vaccination près des maisons de ceux ayant été en contact avec un malade, et à leur offrir l'injection. Désormais, ils donnent la possibilité de se faire vacciner dans les villes voisines, à l'abri des regards indiscrets. Empruntant aux espaces de vente éphémères, les médecins parlent de « vaccination pop-up ».

UNE VACCINATION POP-UP

Cette stratégie a évolué lorsque le virus Ebola a commencé à se propager parmi les Maï-Maï, des miliciens de l'est de la RDC. « S'ils acceptent bien la vaccination, ils ne veulent généralement pas que nous venions avec les services de sécurité, c'est-à-dire des militaires et des policiers, explique Abdourahmane Diallo. Nous arrivons donc seuls, mais nous ne nous attardons pas. »

Les attaques ont aussi contrecarré les plans de séquençage des génomes du virus Ebola à Katwa. Un centre de traitement y a été incendié et des coups de feu y ont été entendus, tandis qu'un épidémiologiste de l'OMS a été tué dans la ville voisine de Butembo. Les chercheurs de l'INRB ont néanmoins continué à expédier à Kinshasa la plupart des échantillons sanguins de malades prélevés dans tout le pays en vue de leur analyse génomique.

Deux vaccins ont été approuvés par les autorités sanitaires d'au moins un pays. Le premier, rVSV-ZEBOV, a été élaboré au laboratoire national de microbiologie du Canada, à Winnipeg, et est commercialisé sous le nom Ervebo par Merck. Il est autorisé par l'Agence américaine de l'alimentation et des médicaments (la FDA) et l'Agence européenne des médicaments (EMA) depuis 2019 (et par quatre pays africains en 2020). La cible est la glycoprotéine (GP) du virus *Ebolavirus zaire*, le plus virulent des virus. Ce composant, exposé à la surface de l'agent pathogène, est celui avec lequel il se fixe aux cellules à infecter.

Le vaccin consiste en une forme atténuée et modifiée du virus de la stomatite vésiculaire afin de déclencher la production d'anticorps neutralisants visant la GP. De la même famille que le virus de la rage, ce virus peu pathogène est facilement modifiable: ici, on fait en sorte, en manipulant son génome, qu'il exhibe à sa surface la GP. Une seule injection suffit, un avantage quand il s'agit de l'administrer dans des régions difficiles. Selon des résultats préliminaires publiés en 2019 par l'OMS, le vaccin rVSV-ZEBOV serait efficace à 97,5% pour empêcher de contracter le virus et donc de le propager. Plus précisément, 0,017% de la population vaccinée (chez qui aucun décès n'est à déplorer) a été infectée, contre 0,656% des non-vaccinés. Zabdeno/Mvabea, le second vaccin,

autorisé en Europe depuis juillet 2020, est commercialisé par Janssen. C'est une première pour un produit fonctionnant sur le modèle *prime-boost*, c'est-à-dire l'injection de deux vaccins différents à quelques semaines d'intervalle. Le premier (Zabdeno) est un adénovirus humain exprimant la GP, le second (Mvabea) est un virus de la vaccine modifié codant la même GP. Le principe de cette méthode est de profiter d'une synergie entre les deux produits vaccinaux afin d'améliorer l'intensité et l'étendue de la réponse immunitaire.

IL N'Y A PAS QUE LA GP...

Une dizaine d'autres vaccins sont en cours de développement, à un stade plus ou moins avancé, tous visant la GP. Cependant, une étude récente a montré que la protéine VP35, un composant de la nucléocapside enveloppant le génome viral, serait aussi une cible potentielle pour de futurs vaccins. En janvier 2021, l'OMS, l'Unicef, Médecins sans frontières et d'autres organisations, avec le soutien financier de Gavi, ont annoncé la création d'un stock mondial de vaccins anti-Ebola (celui de Merck) avec un objectif de 500 000 doses d'ici à trois ans. Le but est, avec l'appui d'organisations humanitaires, d'endiguer les futures épidémies en garantissant aux populations à risque un accès rapide aux vaccins pendant les flambées. Les produits sont prêts à être expédiés en cas d'urgence en moins de sept jours.

97,5 %

Ce serait l'efficacité du vaccin contre Ebola développé par Merck

44

Les premières analyses ont confirmé que le vaccin de Merck, rVSV-ZEBOV (voir l'encadré page précédente), suscitait une réponse immunitaire efficace. Les chercheurs ont ensuite entrepris de séquencer des échantillons de virus prélevés dans des régions où Ebola venait d'arriver, notamment en Ouganda, où une quinzaine de cas en tout ont été diagnostiqués. En comparant ces données avec celles issues d'échantillons collectés ailleurs, les médecins espèrent retracer la dynamique de l'épidémie, déterminer où les malades ont été infectés et, *in fine*, retrouver d'autres personnes susceptibles d'avoir été exposées au virus.

RELOCALISER LA RECHERCHE

L'épidémie en RDC ayant officiellement pris fin (l'OMS l'a déclaré 42 jours après le dernier cas), Steve Ahuka, qui a travaillé dans un laboratoire de biologie moléculaire en Guinée pendant l'épidémie de 2014 à 2016, et ses collègues vont prendre le temps de publier leurs travaux et de mettre en ligne les séquences génomiques. Ils espèrent également explorer des questions qu'ils n'ont pas eu le temps d'aborder jusqu'à présent, comme celle de savoir si certaines mutations du virus Ebola sont associées à une létalité plus élevée.

Grâce au gouvernement japonais, l'INRB construit une biobanque destinée à stocker des échantillons de sang infecté. L'objectif est d'étudier le virus sur place, à Kinshasa, sans avoir à envoyer des spécimens hors du pays. « Nous aimerions éviter ce qui s'est passé en Afrique de l'Ouest, déclare Steve Ahuka. Nous avons manipulé de nombreux échantillons et supposé qu'ils resteraient au pays, se souvient-il. Mais tous ont été expédiés à l'étranger. »

De fait, des scientifiques d'institutions situées aux États-Unis et en Europe ont rédigé un grand nombre d'articles scientifiques et déposé plusieurs brevets basés sur des échantillons de sang collectés pendant l'épidémie d'Afrique de l'Ouest. Cela a frustré les chercheurs des pays ravagés par le virus, car ils espéraient renforcer leur capacité à répondre à de futures épidémies.

David Heymann, qui a collaboré avec Jean-Jacques Muyembe lors de l'épidémie de Kikwit il y a environ vingt-cinq ans, comprend la position des chercheurs congolais. « En fin de compte, ce sont eux qui connaissent le mieux les enjeux et la situation. »

— L'autrice —

> **Amy Maxmen** est docteure en biologie évolutive et journaliste scientifique spécialisée médecine. Basée en Californie, elle publie dans *Nature*, le *New York Times*, *National Geographic*...

Cet article est la traduction de *Science under fire: Ebola researchers fight to test drugs and vaccines in a war zone*, paru sur *Nature.com*, le 24 juillet 2019.

— À lire —

> **C. Adaken et al.**, Ebola virus antibody decay – Stimulation in a high proportion of survivors, *Nature*, vol. 590, pp. 468-472, 2021.

> **M. Choi et al.**, Use of Ebola vaccine: Recommendations of the advisory committee on immunization practices, United States, 2020, *MMWR Recomm Rep.*, vol. 70 (1), pp. 1-12, 2021.

> **C. Woolsey et al.**, A VP35 mutant Ebola virus lacks virulence but can elicit protective immunity to wild-type virus challenge, *Cell Reports*, vol. 28 (12), pp. 3032-3046, 2019.



Tous les enfants font des rêves mais pour certains c'est vital de les réaliser.

Depuis 1987, l'Association Petits Princes réalise les rêves des enfants gravement malades. Pour leur donner l'énergie de se battre contre la maladie, nous avons besoin de vous.



Devenez bénévole ou faites un don
www.petitsprinces.com - 01 43 35 49 00

Le parasite du paludisme dispose d'une technique redoutable pour contourner le système immunitaire: le brassage de ses gènes. Il n'empêche, des vaccins parviennent aujourd'hui à surmonter cet obstacle.

46

Les stratagèmes du paludisme enfin déjoués

Veronique Greenwood



Le moustique *Anopheles gambiae*
transmet un parasite qui tue
400 000 personnes par an.

En bref

> Le paludisme, dû au parasite <i>Plasmodium falciparum</i> , fait des centaines de milliers de victimes par an, dont beaucoup d'enfants.	> Le développement d'un vaccin se heurte à la variabilité de l'agent pathogène, fondée sur un important brassage de gènes que l'on commence à élucider.	> On découvre ainsi que ce phénomène n'est pas cantonné aux parasites des humains, mais aussi à ceux d'autres primates.	> Récemment, des candidats vaccins ont néanmoins été testés et certains rencontrent un succès prometteur.
---	---	---	---

Prenez un jeu de 52 cartes, découpez chacune avec une paire de ciseaux, et lancez en l'air la centaine de morceaux cartonnés. À présent, assemblez 52 nouvelles cartes en associant les fragments deux à deux pris au hasard. Répétez l'opération toutes les 48 heures. Selon Daniel Larremore, mathématicien à l'institut de Santa Fe, au Nouveau-Mexique, vous venez de reproduire le processus que *Plasmodium falciparum* emploie pour échapper au système immunitaire. Cet organisme unicellulaire est le parasite du paludisme le plus dangereux du monde (quatre autres – *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi* – entraînent des formes légères de la maladie), responsable de plus de 400 000 morts en 2019 et tuant plus d'enfants âgés de moins de 5 ans que n'importe quelle autre maladie infectieuse connue.

Chaque «carte» représente un gène *var* codant une protéine qui favorise l'adhérence aux parois des vaisseaux sanguins de l'hôte (voir l'infographie page 50), ancrant le parasite afin qu'il ne puisse pas être entraîné vers la rate, où il serait détecté et détruit. Chaque *P. falciparum* dispose de 50 à 60 de ces gènes *var* (ils sont caractéristiques de l'espèce, car absents des autres), et les emploie successivement de sorte que son aspect extérieur change, déroutant les cellules du système immunitaire qui pourraient le repérer tandis qu'il s'accroche aux vaisseaux sanguins. Plus encore, lorsque le parasite se divise, tous les deux jours, des bouts, petits et gros, de ces gènes échangent leur place au sein des chromosomes, créant parfois de nouveaux gènes inédits. Compte tenu du nombre d'organismes en circulation, «cela signifie que les séquences de gènes *var* dans le monde se comptent en millions. C'est incroyable!

Il y en a une infinité virtuelle», s'étonne Antoine Claessens, du Conseil britannique de la recherche médicale, à Fajara, en Gambie.

Cependant, Daniel Larremore et ses collègues ont révélé une stabilité paradoxale de ces gènes. Ils ont montré que si les gènes *var* eux-mêmes ne se répètent jamais, de courtes séquences d'ADN en leur sein – comme des morceaux de cartes découpées – sont identiques chez des espèces séparées depuis des millions d'années. Conservés, ils sont donc essentiels à l'organisme. Cette découverte suggère que la folle reconfiguration des gènes *var* a des limites, ouvrant la voie à de possibles traitements et vaccins.

TRANCHER ET DÉCOUPER

«Ce que nous voulons savoir est simple», confie Caroline Buckee, de l'École de santé publique T. H. Chan de Harvard. «Certains parasites sont-ils plus virulents que d'autres? Sont-ils apparentés d'un point de vue évolutif? Ces questions n'ont pas été résolues dans le cas du paludisme, parce que nous ne savons pas comment comparer ces gènes.»

Un arbre phylogénétique est l'outil habituel pour une telle tâche. À la base de celui-ci se trouve la plus vieille version d'un gène, et à mesure que ses «descendants» accumulent de petites différences, des mutations dans l'ADN, ils forment des branches séparées. Les arbres sont construits à l'aide de logiciels qui comparent les gènes au niveau de chaque base d'ADN. Ils sont utiles à l'étude de la divergence des gènes chez les virus comme celui de la grippe, qui change justement grâce à un tel processus de mutation.



Cet article a d'abord été publié en anglais par **Quanta Magazine**, une publication en ligne indépendante soutenue par la Simons Foundation afin de favoriser la diffusion des sciences : <https://bit.ly/3md1ZTp>



Les spécialistes du paludisme les ont aussi utilisés, mais les résultats sont mitigés. Une paire de gènes *var* peut avoir un fragment de 30 bases d'ADN en commun, mais si ce morceau est au début de l'un des gènes et à la fin de l'autre – ce qui se produit tout le temps avec le brassage –, l'algorithme phylogénétique y décèlera une différence plutôt qu'un point commun. À l'inverse, quand le morceau commun est effectivement au même endroit dans les deux gènes, ceux-ci seront proches dans l'arbre, indiquant une récente divergence, alors que le fragment a très bien pu arriver dans sa position deux jours auparavant dans un gène et un an plus tôt dans l'autre. Résultat, les arbres construits à partir des gènes *var* sont, au mieux, difficiles à interpréter ou, au pire, trompeurs, en suggérant des relations où il n'y en a pas. «C'est un véritable embrouillamini, une bouillie. Voilà le terme technique», plaisante Martine Zilvermit, du Muséum d'histoire naturelle américain, à New York.

LES RÉSEAUX DU PALUDISME

Mais pour comparer ces gènes, il n'y a guère d'autres options. «Nous étions dans une situation où nous avions un outil, et tout le monde y versait ses données, en vrac», explique Caroline Buckee. Cette dernière a commencé à imaginer une autre approche avec Aaron Clauset, de l'université du Colorado, à Boulder, quand tous deux étaient postdoctorants.

En 2012, avec Daniel Larremore, ils ont appliqué l'analyse des réseaux pour retracer l'histoire des parasites du paludisme. Cette méthode consiste à créer des graphes où des nœuds sont

connectés quand ils ont quelque chose en commun et à étudier les motifs des diagrammes obtenus. Les nœuds peuvent être les membres d'un réseau social reliés lorsqu'ils sont amis, des malades connectés quand ils partagent une même pathologie, ou encore des gènes raccordés s'ils partagent des fragments de séquence.

Dans un réseau où les gènes *var* sont connectés seulement lorsqu'ils partagent des morceaux d'une certaine longueur, les points communs deviennent évidents. Caroline Buckee, Daniel Larremore et Aaron Clauset ont montré que de tels graphes révèlent les séquences identiques partagées par les parasites *P. falciparum* issus de continents différents. Voir clairement ces relations aide les chercheurs à comprendre comment et pourquoi elles s'établissent. Un grand nombre de fragments communs dans une paire de gènes peut signifier que ces derniers partagent un ancêtre récent, ou bien que les protéines codées interagissent de façon similaire avec le système immunitaire. Autre interprétation, ils attesteraient une réserve ancestrale de «bouts de cartes découpées» que les parasites modernes transportent encore.

Pour repérer d'éventuels gènes *var* chez d'autres espèces de parasite et, le cas échéant, déterminer s'ils partagent des fragments avec *P. falciparum*, les chercheurs ont analysé des échantillons (excréments et sang) issus de grands singes sauvages ou non. Parmi les cinq espèces de *Plasmodium* qui infectent les gorilles et les chimpanzés, le marqueur du gène *var* recherché est apparu chez au moins trois des espèces. C'est en soi intéressant, car cela signifie que la famille du gène *var* est ancienne, selon Thomas Lavstsen, de l'université de Copenhague, au Danemark.

Le cycle du paludisme

5 Dans l'intestin du moustique, les gamétocytes se différencient en gamètes et fusionnent pour donner un oocyte, qui libère des sporozoïtes. Ces derniers migrent jusqu'aux glandes salivaires du moustique, avant d'être transmis à une nouvelle victime.

Anopheles gambiae

Le parasite du paludisme a besoin des êtres humains et des moustiques pour se multiplier. Son mode de reproduction rend difficile la conception d'un vaccin capable d'anéantir le parasite. Les recherches se concentrent sur trois stades du cycle de vie du parasite, dont deux se déroulent dans l'organisme humain et un dans celui du moustique.

1 En se nourrissant, une femelle infectée du moustique *Anophele* transfère des sporozoïtes du parasite *Plasmodium* dans le sang de la personne qu'elle pique.

2 En moins d'une heure, les sporozoïtes pénètrent dans les cellules du foie de la victime, où ils se divisent, donnant des milliers de mérozoïtes; la plupart sont ensuite libérés dans la circulation sanguine.

3 Les mérozoïtes envahissent les globules rouges et s'y multiplient, aboutissant à la destruction des cellules sanguines, qui libèrent des mérozoïtes et des toxines causant les symptômes. Le cycle se répète.

La maladie

L'éclatement des cellules sanguines infectées par le parasite provoque la fièvre, les frissons puis l'anémie progressive, des symptômes caractéristiques du paludisme. La mort peut être due à l'anémie, à la coagulation du sang dans les vaisseaux du cerveau, dans les poumons ou d'autres organes. Quand une femme enceinte est infectée, son bébé est contaminé et subit un retard de croissance.

4 Certains mérozoïtes se différencient en gamétocytes mâles et femelles, qui seront ingérés par un moustique lorsqu'il se nourrira de sang.

Les cibles des vaccins

Le sporozoïte

L'objectif des vaccins dirigés contre les sporozoïtes est de bloquer la pénétration du parasite dans les cellules hépatiques humaines.

Le mérozoïte

Les vaccins à base d'antigènes de mérozoïtes atténuent les symptômes du paludisme, en empêchant que le parasite n'envahisse de nouveaux globules rouges ou en réduisant les complications.

Le gamétocyte

Les vaccins dits « altruistes », à base de gamétocytes, n'agissent pas sur la maladie humaine, mais sont conçus pour s'opposer à la propagation du parasite : ils déclenchent la production d'anticorps humains qui bloquent le développement du parasite.

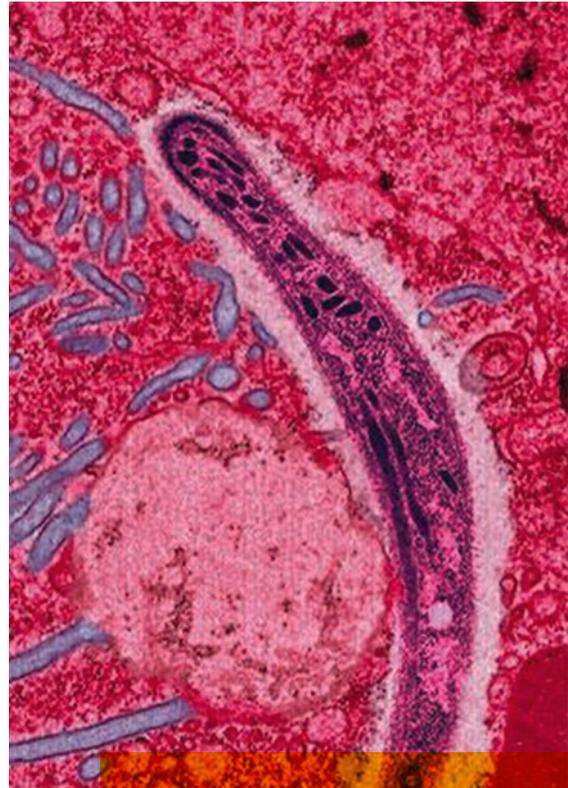
De nombreuses personnes dans des pays où le paludisme est endémique acquièrent une immunité naturelle contre la maladie dès l'adolescence

Quand l'équipe a établi le graphe des gènes, quelque chose d'autre les a marqués. Les gènes *var* partageaient des morceaux de leurs régions les plus variables, malgré les millions d'années d'évolution – et de brassage – qui les séparaient. Le parasite du chimpanzé *P. reichenowi* en particulier avait tant de liens avec *P. falciparum* qu'en certains endroits les gènes *var* étaient indiscernables.

SOUVENT VAR VARIE

On en déduit que, pendant des millions d'années, les gènes *var* ont conservé leur variabilité permise par le brassage, plutôt que de se découper sans distinction. Ils ont une bonne raison de procéder ainsi : aussitôt que le système immunitaire commence à reconnaître un bout d'une protéine codée par un gène *var*, le parasite sort de nouvelles versions. Mais après un certain temps, le vieux morceau devient assez rare pour que le système immunitaire ne le reconnaisse plus, et, s'il a été mis de côté plutôt que détruit, le parasite peut le ressortir. Ces vieux fragments « ne peuvent pas sombrer dans les abîmes de l'évolution », explique Martine Zilversmit.

Les morceaux préservés montrent aussi que la diversité des gènes a des limites, suggère Thomas Lavstsen. Si la protéine *var* change trop, elle ne peut plus s'accrocher aux vaisseaux sanguins. Le fait que ces fragments aient été maintenus toutes ces années confirme qu'ils sont des options structurales avec lesquelles la protéine fonctionne toujours. La nouvelle étude esquisse les frontières d'un espace évolutif au-delà duquel les gènes *var* ne peuvent s'aventurer sans perdre leur fonction. « Cela nous indique la diversité des séquences à



↑ Dans un moustique, un *Plasmodium*, au stade sporozoïte, est prêt à contaminer un individu dès que l'insecte le piquera.

PREMIER SUCCÈS CONTRE LE PALUDISME

Un vaccin expérimental contre le paludisme a protégé contre l'infection presque tous les participants d'un petit essai clinique dont les résultats ont été publiés le 30 juin 2021. Ils ont d'abord reçu des *Plasmodium falciparum* vivants, ainsi que des médicaments pour tuer tout parasite atteignant le foie ou la circulation sanguine, où ils provoquent les symptômes du paludisme. Trois mois plus tard, ils ont été infectés intentionnellement par le microorganisme.

Le produit a protégé 87,5% des participants infectés par la souche du parasite utilisée pour l'inoculation, et 77,8% de ceux infectés par une souche différente. C'est un progrès notable par rapport aux essais antérieurs fondés sur le même principe. L'étude a également livré des informations importantes sur la façon dont l'immunité contre le paludisme se développe, a déclaré Pedro Alonso, de l'OMS.

Plusieurs vaccins contre le paludisme sont en cours de développement. Le plus avancé, nommé RTS,S, a été administré à plus de 650 000 enfants dans le cadre d'un programme pilote dans trois pays africains afin d'évaluer son innocuité et son efficacité, ainsi que la logistique de son déploiement. Le R21, un autre vaccin, s'est lui révélé efficace à 77% lors d'un essai sur 450 jeunes enfants (une étude plus vaste est en cours).

Ces deux vaccins ont la même cible, la protéine dite « circumsporozoïte » (CSP), qui orne l'extérieur de la forme sporozoïte (voir l'infographie page 50) du parasite. Ce stade correspond à l'étape de son cycle de vie où il pénètre pour la première fois dans le corps

humain à partir des glandes salivaires des moustiques infectés.

S'inspirant de nombreux vaccins contre les virus, les scientifiques ont longtemps cherché à utiliser des sporozoïtes entiers. Cette approche a l'avantage d'offrir au système immunitaire de nombreuses cibles, plutôt qu'une seule. Mais pour le paludisme, le succès a été limité. Une étude utilisant des sporozoïtes atténués par des radiations a révélé une efficacité de 20% lorsque les personnes vaccinées étaient confrontées à une souche différente du parasite.

Certains ont estimé qu'un parasite vivant déclencherait des réponses immunitaires plus fortes, car en se répliquant dans l'organisme, il produirait davantage d'antigènes. Sara Healy et Patrick Duffy, de l'Institut national américain des allergies et des maladies infectieuses (NIAID) à Bethesda, dans le Maryland, ont renforcé l'efficacité de cette approche. Dans le dernier essai, les chercheurs ont injecté aux 42 participants des sporozoïtes vivants, ainsi que des médicaments (de la pyriméthamine et de la chloroquine) destinés à tuer le parasite quand il en est au stade de son cycle où il envahit le foie et le sang. Cette approche a bien fonctionné, non seulement contre la souche utilisée dans le vaccin, mais aussi contre une autre, présente en Amérique du Sud. Le vaccin est en cours de test chez les adultes au Mali. Les résultats sont prometteurs, mais la production à grande échelle de vaccins à base de sporozoïtes entiers est un défi. De fait, les sporozoïtes doivent être prélevés dans les glandes salivaires de moustiques, puis stockés à des

températures très basses. Aucun vaccin n'a jamais été produit de cette façon. Pedro Alonso se souvient que, interrogé sur ce sujet il y a plusieurs années, il avait répondu : « C'est une folie ! » Mais la société Sanaria, à Rockville, dans le Maryland, s'efforce de simplifier la procédure. Ses équipes savent désormais fabriquer de grandes quantités de sporozoïtes et travaillent sur les moyens de le faire sans moustiques. Sanaria envisage également d'utiliser des techniques comme CRISPR-Cas9, afin d'affaiblir le parasite, de sorte qu'il puisse être injecté vivant sans que les médicaments soient nécessaires. Un sporozoïte modifié se répliquerait quelques fois, puis mourrait, sans provoquer de symptômes. En fin de compte, plusieurs options de vaccins seront probablement nécessaires dans la lutte contre le paludisme, concède Patrick Duffy. Selon Pedro Alonso, les mesures de lutte contre le paludisme, notamment les moustiquaires et les médicaments préventifs, ont sauvé plus de 7 millions de vies et évité 1,5 milliard de cas durant la dernière décennie. Mais ces méthodes sont mises à mal par la résistance aux insecticides, celle aux médicaments et la croissance démographique. « Nous avons atteint un plateau qui reste à un niveau inacceptable, déclare-t-il. À moins d'un vaccin antipaludéen très efficace, il sera difficile de progresser. »

Heidi Ledford

docteure en microbiologie et journaliste senior pour la revue *Nature*, à Londres.

Cet article est la traduction de *Vaccine made of live malaria parasites shows early success*, publié sur *Nature.com* le 30 juin 2021.

laquelle nous devons nous attendre» à mesure que les chercheurs travaillent au développement de vaccins, souligne Thomas Lavstsen.

VERS UN VACCIN

Comme beaucoup de scientifiques travaillant à un vaccin contre le paludisme vous le diront, contrer cette folie génétique serait bienvenu. «Des projets sérieux de vaccins contre le paludisme sont en cours depuis des décennies, rappelle Martine Zilversmit. Et ils progressent, mais lentement.» Certains exposent le système immunitaire au fragment d'une protéine d'un agent pathogène qui demeure la même d'une infection à l'autre, de sorte que l'organisme se défende dès qu'il rencontre cette protéine (voir l'encadré page ci-contre). Avec la plupart des virus, c'est une approche raisonnable. Elle est beaucoup plus compliquée dans le cas du paludisme. Même les séquences partagées révélées dans l'étude précitée ne sont pas répétées assez fréquemment pour constituer des cibles utiles aux vaccins, explique Thomas Lavstsen.

Curieusement, de nombreuses personnes dans des pays où le paludisme est endémique acquièrent une immunité naturelle contre la maladie dès l'adolescence. On sait qu'elle est acquise par la reconnaissance des protéines codées par des gènes *var*, mais on ignore encore comment la reproduire de façon artificielle.

Selon Thomas Lavstsen, la forme globale de la protéine, qui est probablement moins variable que les gènes qui en sont à l'origine, serait ce que le système immunitaire reconnaît en conférant l'immunité naturelle. Cette forme générique serait alors une meilleure cible pour un vaccin que n'importe quelle séquence particulière. Pour reprendre l'analogie du paquet de cartes, il s'agirait d'apprendre au système immunitaire à reconnaître la forme rectangulaire d'une carte, plutôt qu'un des motifs dessinés sur sa face.

Peter Bull, de l'université de Cambridge, met en avant la perspective que ces résultats donnent sur l'histoire de la famille des gènes *var* trouvés chez les grands singes. «Ils illustrent bien à quel point cette famille de gènes est présente autour des primates depuis très longtemps, souligne-t-il.

53



L'arbre *Quillaja saponaria*, dont on extrait un composant d'un vaccin contre le paludisme.

Des vaccins en lice

Le vaccin RTS,S, développé par le laboratoire GSK (sous le nom de Mosquirix), est constitué d'un fragment de la protéine circumsporozoite (CSP) de *Plasmodium falciparum* lié à un morceau d'une protéine (HBsAg) du virus de l'hépatite B. Cet assemblage (l'antigène RTS) est par ailleurs lié à la protéine S du même virus. Ensemble, ces éléments (produits par des levures) s'associent spontanément en particules pseudovirales non infectieuses dont le pouvoir antigénique est accru par rapport à la seule CSP. Des adjuvants renforcent encore cette propriété. Le vaccin RTS,S est le seul autorisé à ce jour. Le vaccin R21/Matrix-M, mis au point à l'université d'Oxford, utilise aussi la protéine CSP, mais associée à un autre adjuvant, en l'occurrence la Matrix-M, qui consiste en des nanovésicules de saponines extraites de l'arbre *Quillaja saponaria* (ci-contre) et de lipides. Ce serait aujourd'hui le vaccin le plus efficace avec 77% de protection selon des résultats préliminaires annoncés en juin 2021. Également cette année, un candidat vaccin à base d'ARN et visant une autre protéine de *P. falciparum* (PMIF, un inhibiteur des lymphocytes T) a été breveté, et est en cours de test.

En 2021, un candidat vaccin à base d'ARN contre le paludisme a été breveté : il est en cours de test

Si l'on considère toutes ces nouvelles espèces humanoïdes qui ont été identifiées dans le registre fossile, on peut imaginer que plusieurs ont été l'hôte de ces parasites du paludisme.»

UN TUEUR EFFICACE

54

La découverte de gènes *var* chez d'autres parasites que *P. falciparum* a conduit les chercheurs à réévaluer l'ampleur du pouvoir de ces gènes. Le dogme a longtemps été que les gènes *var* sont synonymes d'une maladie grave. De fait, d'autres parasites humains du paludisme, comme *P. vivax*, n'ont pas ces gènes et entraînent des formes bénignes. «*P. falciparum* était unique, rappelle Martine Zilversmit. Telle était la mythologie que nous avons construite autour de lui.»

Mais la découverte qu'un parasite du chimpanzé avait également des gènes *var* a remis en cause le dogme. L'étude de Daniel Larremore renforce l'idée selon laquelle cette histoire ne se résume pas à la simple absence ou présence de ces gènes. Une des pires caractéristiques de *P. falciparum* est de s'accrocher avec les protéines *var* sur les petits vaisseaux sanguins du cerveau: les malades, en particulier les enfants et les femmes enceintes, sombrent alors dans un coma duquel ils ne se réveillent pas. Du peu que les chercheurs savent, il n'est pas certain que cette atteinte cérébrale se produise chez les autres grands singes infectés par les parasites porteurs du gène *var*, quand bien même ceux-ci produisent vraisemblablement le même type de protéines.

«Cela change le genre de questions que nous devons poser, estime Martine Zilversmit. Les gènes *var* de *P. falciparum* ont-ils quelque chose

de particulier qui les rend nocifs? Est-ce plutôt du côté hôte humain qu'il faut creuser? En vérité, c'est probablement un peu des deux... et nous allons devoir y regarder de plus près.»

Daniel Larremore et Caroline Buckee espèrent quant à eux répondre à d'autres questions relatives aux gènes. Par exemple, comment l'exposition aux parasites du paludisme à un jeune âge peut-elle affecter la réponse immunitaire à ces gènes *var*? En construisant des réseaux dans lesquels on choisit ce à quoi correspondent les nœuds, patients ou gènes *var*, les chercheurs espèrent observer des motifs révélateurs qui aideront à venir à bout de cette terrible maladie.

— L'autrice —

> **Veronique Greenwood** est journaliste scientifique et essayiste. Elle collabore avec *the New York Times*, *National Geographic*...

— À lire —

> **A. Mwakingwe-Omari et al.**, Two chemoattenuated PfSPZ malaria vaccines induce sterile hepatic immunity, *Nature*, vol. 595, pp. 289-294, 2021.

> **M. Dattoo et al.**, High efficacy of a low dose candidate malaria vaccine, R21 in 1 adjuvant Matrix-M™, with seasonal administration to children in Burkina Faso, *The Lancet*, prépublication, 2021.

> **D. Larremore et al.**, Ape parasite origins of human malaria virulence genes, *Nature Communications*, vol. 6, art. 8368, 2015.

Pour la Science

La science expliquée par ceux qui la font

COMPLÉTEZ VOTRE COLLECTION DÈS MAINTENANT !



N° 525 (Juillet 21)
réf. PL525



N° 524 (Juin 21)
réf. PL524



N° 523 (Mai 21)
réf. PL523



N° 522 (Avril 21)
réf. PL522



N° 521 (Mars 21)
réf. PL521



N° 520 (Fév 21)
réf. PL520



N° 519 (Jan 21)
réf. PL519



N° 518 (Déc. 20)
réf. PL518



N° 517 (Nov. 20)
réf. PL517



N° 516 (Oct. 20)
réf. PL516



N° 515 (Sept. 20)
réf. PL515



N° 514 (Août 20)
réf. PL514

À retourner accompagné de votre règlement à :

Service Abonnement Pour la Science – 56 rue du Rocher – 75008 Paris – serviceclients@groupepourlascience.fr

OUI, je commande des numéros de Pour la Science, au tarif unitaire de 9,40 €

1 / JE REPORTE CI-DESSOUS LES RÉFÉRENCES à 5 chiffres correspondant aux numéros commandés :

1^{er} réf. _____ 01 x 9,40 € = 9,40 €
 2^e réf. _____ x 9,40 € = _____ €
 3^e réf. _____ x 9,40 € = _____ €
 4^e réf. _____ x 9,40 € = _____ €
 5^e réf. _____ x 9,40 € = _____ €
 6^e réf. _____ x 9,40 € = _____ €

TOTAL À RÉGLER _____ €

2 / J'INDIQUE MES COORDONNÉES

M. Mme
 Nom : _____
 Prénom : _____
 Adresse : _____

 Code postal [] [] [] [] Ville : _____
 Téléphone [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] []
 Courriel : _____
J'accepte de recevoir les offres de Pour la Science OUI NON

3 / JE CHOISIS MON MODE DE RÈGLEMENT

Par chèque à l'ordre de *Pour la Science* en nous retournant ce bulletin complété



Pour retrouver tous nos numéros et effectuer un paiement par carte bancaire, rendez-vous sur boutique.groupepourlascience.fr

Groupe Pour la Science – Siège social : 170 bis, boulevard du Montparnasse, CS20012, 75680 Paris Cedex 14 – Sarl au capital de 32000 € – RCS Paris B 311 797 393 – Siret : 311 797 393 000 23 – APE 5814 Z

Offre valable jusqu'au 31/12/2021 en France Métropolitaine uniquement.
 Les prix affichés incluent les frais de port et les frais logistiques. Les informations que nous collectons dans ce bulletin d'abonnement nous aident à personnaliser et à améliorer les services que nous vous proposons. Nous les utiliserons pour gérer votre accès à l'intégralité de nos services, traiter vos commandes et paiements, et vous faire part notamment par newsletters de nos offres commerciales moyennant le respect de vos choix en la matière. Le responsable du traitement est la société Pour La Science. Vos données personnelles ne seront pas conservées au-delà de la durée nécessaire à la finalité de leur traitement. Pour la Science ne commercialise ni ne loue vos données à caractère personnel à des tiers. Les données collectées sont exclusivement destinées à Pour la Science. Nous vous invitons à prendre connaissance de notre charte de protection des données personnelles à l'adresse suivante : <https://rebrand.ly/charte-donnees-pls>. Conformément à la réglementation applicable (et notamment au Règlement 2016/679/UE dit « RGPD ») vous disposez des droits d'accès, de rectification, d'opposition, d'effacement, à la portabilité et à la limitation de vos données personnelles. Pour exercer ces droits (ou nous poser toute question concernant le traitement de vos données personnelles), vous pouvez nous contacter par courriel à l'adresse protection-donnees@pourlascience.fr.

“ L’hésitation vaccinale au « pays de Pasteur » est surtout une déception

56

Anne-Marie Moulin

→ Anne-Marie Moulin est directrice de recherche émérite au CNRS au sein du laboratoire Sphere (CNRS, université de Paris Sorbonne), médecin et agrégée de philosophie, membre de la mission Pittet, chargée par le gouvernement français d'évaluer la gestion de la crise du Covid-19.



Malgré leurs indéniables succès, les vaccins ont perdu de leur aura aux yeux des Français. Pour quelles raisons ? Peut-on y remédier ?

Edward Jenner est-il l'inventeur de la vaccination ?

Oui et non. Mais rappelons d'abord ce qu'a fait ce médecin de campagne anglais à la fin du XVIII^e siècle. Il avait observé que la variole épargnait les servantes atteintes de boutons sur les mains après avoir traité des vaches aux pis infectés. Le 14 mai 1796, il inocule au jeune James Phipps le contenu d'une vésicule de la main d'une de ces femmes. Un succès : l'enfant resta indemne après inoculation de la variole. Les vaches étaient atteintes par une maladie proche de la variole, mais moins grave, la vaccine (de *vacca*, « vache »), qui protège de la variole.

Auparavant, on luttait déjà contre la variole par la variolisation, c'est-à-dire l'inoculation d'une forme humaine bénigne de variole, un procédé souvent efficace, mais aléatoire et donc dangereux. Cette invention reviendrait à la Chine. Avec une collègue sinologue, Florence Bretelle, nous nous penchons sur les textes pour essayer de préciser cette histoire. Quand la variolisation est-elle apparue exactement en Chine ? Comment s'est-elle répandue en Asie et finalement en Europe ?

Avec Jenner, on passe donc de la variolisation à la vaccination. Comment la transition s'est-elle déroulée ?

En fait, les deux méthodes ont coexisté longtemps, au moins jusqu'en 1840 en Angleterre, malgré une interdiction de la variolisation dès 1820. Des partisans de l'inoculation de la variole ont continué à se faire entendre et à pratiquer un geste qui pouvait paraître plus simple que la vaccine, les vaches contaminées n'étant pas si nombreuses dans les pays.

Même si la vaccine fut adoptée dans toute l'Europe par les dirigeants (Napoléon I^{er} fit vacciner son fils, le roi de Rome), elle rencontra des oppositions. La première venait des professionnels de la variolisation, qui virent d'un mauvais œil leur gagne-pain remis en cause. De fait, la variolisation était bien implantée en Angleterre : une dynastie de praticiens, les Sutton, avait conçu une méthode entourée de précautions attirant une clientèle riche. En Inde, la variolisation, véritable rituel, était aux mains des Brahmanes. L'opposition à la vaccination a été vive au pays des vaches sacrées !

Il y avait aussi des obstacles théologiques à la vaccination : défier la volonté de Dieu, introduire un produit animal dans un être humain...



← Sur cette caricature de 1802, Edward Jenner vaccine des patients qui se transforment ensuite en « minotaures », des humains à tête de bovin.

58

suscitaient un grand débat parmi les savants. Il est possible que le grand public ait craint, comme le philosophe Emmanuel Kant, une « animalisation de l'homme », et des caricatures montrent des patients fraîchement vaccinés qui se voient pousser des cornes (voir la figure ci-dessus).

Passons maintenant à Louis Pasteur. Comment ses travaux furent-ils accueillis ?

Pasteur a été le premier à donner au mot « vaccin » un sens générique de « virus (poison) atténué », en 1881, alors qu'il travaille sur le charbon des moutons et le choléra des poules. Auparavant le terme de « vaccination » ne concernait que la variole.

Sa grande idée est d'atténuer artificiellement des microbes au laboratoire, plutôt que de recourir à des microbes spontanément atténués et moins dangereux comme celui de la vaccine. L'idée est toujours d'actualité, l'institut Pasteur s'est d'ailleurs positionné dans la course aux vaccins contre le Covid-19 avec un virus atténué de la rougeole, modifié génétiquement.

Les opposants à Pasteur formaient un groupe hétéroclite. Il y avait ceux qui contestaient ses thèses sur le rôle des microbes dans les maladies

et soutenaient l'idée de génération spontanée, comme Georges Clemencau, médecin de formation, qui reconnaîtra plus tard son erreur. D'autres lui reprochaient de ne pas être médecin. Des collègues scientifiques critiquaient le manque d'études préliminaires sur la rage. L'affaire de Jules Rouyer, un enfant mort de la rage un mois après sa vaccination en octobre 1886, a défrayé la chronique. De nos jours, l'historien américain Gerald Geison, sur la base des carnets de laboratoire, a montré que Pasteur avait expérimenté sur moins de chiens qu'annoncé, passé sous silence deux essais de vaccination sur l'humain... Dans la population, y compris mondiale, Pasteur jouit néanmoins toujours d'une immense réputation. Aux États-Unis, il serait le savant français le plus connu.

Aussi on peut s'étonner que le « pays de Pasteur » soit qualifié de champion de l'hésitation vaccinale. D'où vient cette réputation et est-elle fondée ?

Elle provient en partie d'une enquête téléphonique menée en 2016 par Heidi Larson, anthropologue à l'École londonienne d'hygiène et de médecine tropicale, sur l'opinion sur le vaccin dans 67 pays. La France serait le pays qui a le moins confiance dans la sécurité et l'efficacité

des vaccins. Mais cette étude est superficielle. Les pays diffèrent considérablement dans leur contexte religieux et culturel : il est difficile de comparer, par exemple, le Bangladesh et le Japon sur la base de questions très générales. L'opinion sur les vaccins est trop diverse et complexe pour s'exprimer par des pourcentages bruts. Pour moi, dans un grand nombre de cas, l'hésitation traduit avant tout l'inquiétude et le besoin d'information.

L'hésitation vaccinale existe pourtant en France. Que veut-elle dire ?

L'hésitation vaccinale en France me paraît traduire surtout une déception, précisément parce que nous sommes au « pays de Pasteur ». Pendant longtemps, la vaccination n'y avait guère posé de questions. La première opposition organisée a visé le BCG, vaccin contre la tuberculose (le bacille de Calmette et Guérin), rendu obligatoire en 1952 et cible

des premières associations antivaccin qui se sont appuyées sur le procès de Lübeck. Rappel des faits : en 1929, le Sénat de la ville de Lübeck, en Allemagne, adopte le BCG, qui est une souche vivante atténuée de bacille tuberculeux bovin. Deux cent cinquante-six enfants le reçoivent et soixante-douze en meurent. L'hypothèse qui prévalut au procès fut une manipulation imprudente au laboratoire, qui conservait côte à côte des souches bactériennes virulentes et les souches vaccinales. On ne saura jamais la vérité : aux premières alarmes, les souches ont été détruites. L'affaire a divisé le monde. La France est néanmoins restée fidèle au BCG, et l'Allemagne, qui l'avait banni (Hitler était farouchement antivaccin), a repris le BCG après la guerre.

Sautons à l'époque contemporaine. Au début des années 1990, le vaccin contre l'hépatite B est accusé de déclencher des scléroses en plaques, bien qu'aucune étude scientifique n'en apporte

Les vaccins ont longtemps eu
une très bonne image : ils profitaient à tous,
étaient gratuits, efficaces... En un mot,
ils étaient dé-mo-cra-tiques

la preuve (le soupçon est réapparu à propos des vaccins contre le Covid-19). En 1995, le réputé journal britannique *The Lancet* publie une étude d'Andrew Wakefield, affirmant que le vaccin contre la rougeole favorise l'autisme infantile. Ces travaux ont été ensuite invalidés, les données reconnues comme falsifiées et le médecin radié. Ces deux affaires ont écorné l'image des vaccins. Mon idée de déception découle de l'observation de ce changement d'image.

Pourquoi ce changement d'image ?

Les vaccins ont longtemps joui d'une très bonne réputation aux yeux de la population. Ils renvoyaient de façon positive à Pasteur, à l'institut Pasteur, à la science française... De plus, ils étaient bénéfiques pour tout le monde, ils étaient gratuits ou peu chers, ils protégeaient contre les maladies durablement... En un mot, ils étaient « dé-mo-cra-tiques ».

À propos du prix, le vaccin contre l'hépatite B a marqué un tournant. La première version, mise au point par Philippe Maupas, à Tours, en 1976, avec une méthode peu coûteuse, était à base d'antigènes purifiés à partir du plasma de malades guéris. L'affaire du sang contaminé a fait abandonner le procédé. Les laboratoires Merck et GlaxoSmithKline conquièrent en 1983 le marché avec des vaccins plus sûrs issus du génie biologique (les antigènes sont produits par des levures modifiées génétiquement). Seulement, les deux injections coûtent 200 dollars... L'idée que l'industrie pharmaceutique gagne beaucoup d'argent avec les vaccins s'installe dans les esprits.

Un autre changement qui a pu modifier l'opinion est l'augmentation de leur nombre. Pendant longtemps, on n'avait affaire qu'à un petit nombre de « vieux vaccins » avec lesquels on était en confiance (la diphtérie, le tétanos, la polio...). Après la rougeole et la coqueluche sont venus l'*Haemophilus B*, l'hépatite B, les papillomavirus... et d'autres encore ! La population pour une part y voit une incitation à la consommation, d'autant plus qu'elle oublie le fléau des maladies infectieuses. L'efficacité de ces nouveaux vaccins, comme celui contre le pneumocoque, n'est pas de 100%. L'image du vaccin se complique et se brouille... Pour beaucoup, les vaccins sont descendus de leur piédestal.

Dans le reste du monde, circulent de faux vaccins. Ainsi, en 1995, 68 000 doses de vaccin

antiméningite vendues sous l'étiquette Pasteur-Mérieux au Nigeria étaient vraisemblablement des contrefaçons fabriquées sur place. Ces faux vaccins qui ne protégeaient pas auraient entraîné 3 000 morts de méningite au Niger voisin. Au Nigeria, et au Cameroun, les autorités ont alerté en janvier 2021 sur la circulation de faux vaccins contre le Covid-19.

Si on revient en France, l'affaire du H1N1 n'a rien dû arranger...

En effet, lors de l'épidémie de grippe de 2009, le dossier a été assez mal géré, on s'en souvient, et des polémiques ont émaillé la campagne de vaccination : surestimation du risque, faible taux de couverture vaccinale, gestion discutable des stocks, poids des lobbys... La gabegie dénoncée par un sévère rapport d'enquête du Sénat a contribué à ébranler l'image des vaccins.

Selon vous, que peut-on faire pour améliorer la situation ?

L'important est de parler, d'expliquer, dire ce qu'on sait et qu'on ne sait pas, dialoguer... Je n'hésite jamais, où que je sois, à l'épicerie, sur la place du marché, dans un taxi... À cette occasion, je prends conscience d'un phénomène plus général, une terrible baisse de la confiance envers le gouvernement, mais aussi envers la science et envers les médecins.

Y remédier va prendre du temps. Cela ne peut se faire uniquement par un miracle de la communication. Aucun message magique, quelle que soit la qualité de l'information véhiculée, ne transformera les préventions de la population envers les vaccins. C'est une tâche de longue haleine qui passe aussi par la rénovation des rouages de notre société, à commencer par l'école et l'université, où on se forme à l'observation et à la critique.

En définitive, nous avons encore du chemin à faire pour retrouver l'idéal de Pasteur, des vaccins pour tous et pour toutes les maladies, efficaces et sans effets secondaires et, comme le proposent certains, bien commun de l'humanité. À condition que les vaccins fassent l'objet d'une recherche et d'une surveillance sans failles, alors on pourra parler de vaccins démocratiques !

Propos recueillis par Loïc Mangin



AcademiaNet offre un service unique aux instituts de recherche, aux journalistes et aux organisateurs de conférences qui recherchent des femmes d'exception dont l'expérience et les capacités de management complètent les compétences et la culture scientifique.

AcademiaNet, base de données regroupant toutes les femmes scientifiques d'exception, offre:

- Le profil de plus des 2.300 femmes scientifiques les plus qualifiées dans chaque discipline – et distinguées par des organisations de scientifiques ou des associations d'industriels renommées
- Des moteurs de recherche adaptés à des requêtes par discipline ou par domaine d'expertise
- Des reportages réguliers sur le thème «Women in Science»

Partenaires

Robert Bosch **Stiftung**

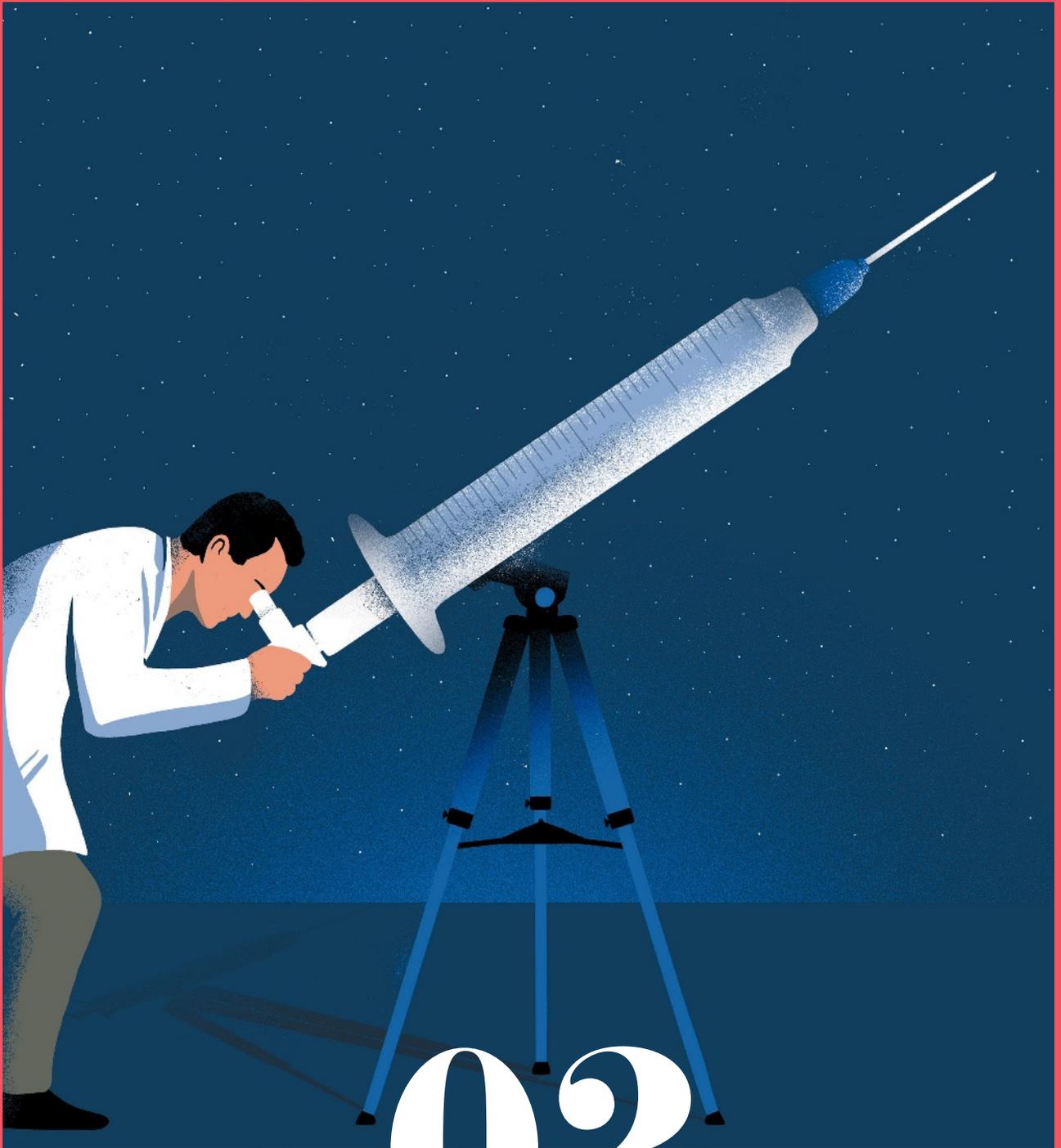
Spektrum
der Wissenschaft

nature

Pour la Science

Chronique des succès annoncés

La réussite fulgurante des vaccins à ARN messenger contre le Covid-19, qui s'appuie sur des décennies de recherche, bouleverse le monde de la vaccination. Forts de cette nouvelle technique qui suscite aujourd'hui un engouement sans précédent, ainsi que d'autres avancées récentes en recherche fondamentale, les scientifiques se plaisent à croire que des maladies qui résistaient jusque-là tomberont bientôt. Ils imaginent venir bientôt à bout de l'hépatite C, du sida... Mieux encore, la vaccination s'étendra au-delà du champ des maladies infectieuses et complétera bientôt l'arsenal thérapeutique mobilisé contre les cancers.



02

“ Depuis vingt-cinq ans, on disait que les vaccins à ARN étaient les vaccins du futur. Cette fois, on y est!

64

Bruno Pitard

→ Bruno Pitard est directeur de recherche au CNRS, au centre de recherche en cancérologie et immunologie Nantes-Angers, et fondateur de In-Cell-Art.



Vous avez participé aux travaux sur les vaccins à ARN. Dans quelles circonstances avez-vous rejoint ce domaine de recherche ?

Je travaille sur la vectorisation des acides nucléiques (ADN et ARN), c'est-à-dire la recherche de moyens pour transporter ces molécules dans des cellules, depuis vingt-six ans. J'ai commencé cette activité en 1995. Après des études d'ingénieur et une thèse au CEA et à l'institut Curie, à Paris, j'avais été recruté par la direction scientifique du groupe Rhône-Poulenc – aujourd'hui Sanofi –, qu'animaient à l'époque, entre autres, Pierre-Gilles de Gennes, Prix Nobel de physique, Jean-Marie Lehn, Prix Nobel de chimie, et le biophysicien Claude Hélène. On m'a alors chargé de mettre au point des systèmes synthétiques pour transporter des acides nucléiques dans les cellules.

Déjà à l'époque, l'idée était de trouver un moyen de faire entrer dans les cellules des molécules d'ADN ou d'ARN afin qu'elles synthétisent des protéines d'intérêt thérapeutique ou vaccinal. C'était les tout débuts. Ces molécules n'entrant pas toutes seules dans les cellules, il fallait concevoir des vecteurs – des sortes de capsules traversant la membrane cellulaire. Les particules virales le font très bien – c'est d'ailleurs leur seule activité : mettre les cellules à leur service en y transportant leurs acides nucléiques. Mon projet consistait à obtenir le même résultat, mais de façon entièrement synthétique, avec l'aide de chimistes.

Quelle piste avez-vous suivie ?

Nos premiers transporteurs étaient des lipides : une couche constituée de chaînes d'acides gras pour mimer la membrane cellulaire, auxquelles étaient accrochées des molécules chargées positivement, car les acides nucléiques sont chargés négativement. On s'inspirait de la nature : dans le noyau cellulaire, par exemple, les acides nucléiques sont en interaction avec des molécules chargées positivement. Et dans les spermatozoïdes, des molécules chargées positivement condensent le matériel génétique, ce qui suggérait que nous pourrions aussi condenser nos acides nucléiques par cette méthode.

Nous avons ainsi obtenu nos premiers vecteurs, mais tout restait à faire : établir leur carte d'identité. À quoi ils ressemblent, comment ils entrent dans les cellules, quel chemin suit l'acide nucléique... Une caractérisation qui a nécessité plusieurs années d'études physicochimiques, de microscopie électronique et même d'analyse structurale par diffusion de rayons X. Nous avons ainsi montré en 1997, puis en 1999, que nos transporteurs étaient des structures constituées de multiples lamelles organisées en pelures d'oignon capables d'entrer dans des cellules en culture. Puis nous avons continué à les améliorer, notamment en les stabilisant à l'aide de mélanges de lipides naturels et de lipides portant des chaînes de polyéthylène glycol (PEG), technologie que nous avons brevetée en 1998.

D'autres laboratoires ailleurs dans le monde s'intéressaient-ils aussi à ce domaine ?

Oui, dans les années 1990, plusieurs équipes aux États-Unis et en Angleterre s'étaient lancées sur cette voie et d'autres liposomes cationiques avaient été synthétisés, notamment par les Américains Philip Felgner et Lee Huang. En France, Jean-Paul Behr, à la faculté de médecine de l'université de Strasbourg, avait aussi produit ses premiers vecteurs lipidiques dès la fin des années 1980. On commençait par ailleurs à envisager cette technologie pour des vaccins à ADN.

C'est la voie que vous avez suivie...

En effet, à ce moment-là j'ai travaillé sur le programme de vaccination à ADN de Sanofi Pasteur. Quelques années plus tard, en 2005, avec Jean-Marie Lehn, nous avons fondé notre entreprise, In-Cell-Art, pour exploiter nos nouveaux concepts de transport intracellulaire. C'est ainsi qu'en 2011, il y a dix ans, Sanofi, CureVac et In-Cell-Art ont reçu 33 millions de dollars de l'armée américaine pour un projet commun de développement de vaccins à ARN. Nous avons alors mis au point un système de vectorisation d'ARN messenger reposant sur un lipide dérivé d'un sucre naturel (l'ARN messenger étant l'intermédiaire de production des protéines à partir de l'ADN) que nous avons testé en 2019 chez des primates non humains.

Nous avons ainsi montré qu'après injection intramusculaire, l'ARN était pris en charge par les ganglions lymphatiques – les lieux de production des cellules immunitaires – et que les cellules présentatrices d'antigènes (des cellules qui, en présence de molécules étrangères, activent le système immunitaire en les leur présentant) étaient bien les premières cellules qui se mettaient à produire la protéine codée par l'ARN.

C'est aussi au début des années 2010 que Novartis a publié ses propres travaux sur les vaccins à ARN...

L'armée américaine avait en effet financé deux projets à cette époque: le nôtre et celui de Novartis. La technique de Novartis était un peu différente. Alors que nous étions partis d'ARN messagers simples, les chercheurs de Novartis ont exploré la piste d'ARN qui s'autoamplifient: ils ont ajouté à l'ARN messenger la séquence codant une «réplicase», une enzyme que produisent des virus à ARN et dont le rôle est de fabriquer de multiples copies d'un ARN cible. Les deux systèmes fonctionnaient très bien. La piste de la réplicase est d'ailleurs toujours d'actualité pour augmenter l'efficacité des vaccins à ARN.

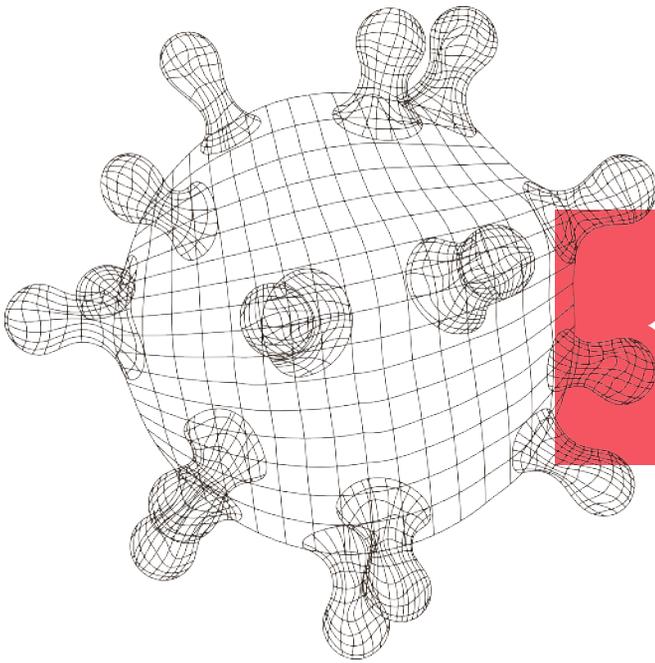
Pourquoi, alors, Novartis a-t-il interrompu ses travaux sur les vaccins à ARN en 2015 ?

La branche vaccination de Novartis a été rachetée par GlaxoSmithKline, qui a préféré ne pas continuer dans ce secteur, comme d'ailleurs tous les grands groupes pharmaceutiques. Les entreprises qui ont poursuivi – Moderna, CureVac et BioNTech – étaient de petites sociétés.

Les grands groupes ont une gestion du risque un peu différente. Ils évitent d'utiliser des systèmes trop innovants, susceptibles de ternir leur image s'ils ne fonctionnent finalement pas. Par exemple, Sanofi Pasteur a mis vingt ans à développer un vaccin contre la dengue à partir du virus de la fièvre jaune et dépensé 1,5 milliard d'euros entre sa fabrication à grande échelle et ses essais cliniques, pour devoir finalement rabaisser considérablement ses ambitions après la mort de quatorze enfants aux Philippines durant la campagne de vaccination lancée en 2015. En termes d'image, de tels résultats sont catastrophiques et

66

Les grands groupes ont une gestion du risque telle qu'ils évitent d'utiliser des systèmes trop innovants



← Le SARS-CoV-2, le coronavirus responsable du Covid-19, est le premier agent infectieux à faire l'objet d'un vaccin à ARN efficace.

n'encouragent pas les grands groupes à investir dans des innovations trop importantes.

Enfin, les vaccins à ARN contre le Covid-19 de Moderna et Pfizer-BioNTech sont-ils proches de ceux que vous aviez élaborés ?

Ils sont conçus sur le même modèle : les ARN messagers sont toujours transportés par un mélange de lipides stabilisés au moyen de chaînes de polyéthylène glycol, comme dans notre brevet de 1998. Il ne s'agit pas exactement de notre formulation, mais ces vecteurs sont le fruit de l'émergence d'un domaine – le transport lipidique synthétique d'acides nucléiques – à laquelle nous avons largement contribué. D'ailleurs, en 2020, avec notre plateforme de synthèse, nous avons conçu un vaccin à ADN contre le SARS-CoV-2 qui a protégé avec succès des souris contre la souche virale initiale.

Pourquoi un vaccin à ADN et non à ARN ?

L'ADN est plus stable que l'ARN. De plus, nous avons déjà suivi un développement préclinique réglementaire sur un vaccin à ADN contre le cancer du foie. Nous avons donc adapté la plateforme de synthèse de ce vaccin au SARS-CoV-2. Nous avons ainsi obtenu un vaccin stable à 25 °C pendant plus de six mois sous une forme lyophilisée.

Allez-vous lancer des essais cliniques ?

Notre vaccin est prêt pour des essais cliniques, mais à l'heure actuelle nous n'avons pas encore les financements nécessaires pour les mettre en

œuvre. Néanmoins, compte tenu des très bons résultats que notre vaccin a obtenus contre la souche initiale, nous allons pouvoir le faire évoluer pour qu'il protège contre les variants actuels. Même si les vaccins à ARN de Moderna et Pfizer-BioNTech sont désormais largement utilisés, il y a toujours un intérêt fort à développer un vaccin stable à température ambiante.

Pourquoi s'intéresser plus à des vaccins à ARN qu'à des vaccins à ADN si ces derniers sont plus stables ?

Parce que les molécules d'ARN s'arrêtent dans le cytoplasme. Il y a eu, au départ, énormément de levées de boucliers contre les vaccins à ARN. On s'inquiétait que l'ARN entre dans le noyau et modifie le patrimoine génétique des personnes vaccinées. Or si, dans les cellules, les ARN messagers sortent bien du noyau, il est très rare qu'ils y entrent. C'est d'ailleurs assez curieux que les médias et les personnes antivaccins n'aient pas plus réagi lorsqu'on a commencé à utiliser le vaccin d'AstraZeneca, un vaccin construit à l'aide d'un virus à ADN qui transporte une molécule d'ADN, laquelle va dans le noyau pour que la cellule exprime la protéine S du SARS-CoV-2 (la protéine par laquelle le virus s'amarre aux cellules).

Concrètement, le vaccin à ADN est-il plus dangereux ?

Dans un cas comme dans l'autre, les cellules qui exprimeront l'antigène, soit *via* un ARN, soit *via* un ADN, seront détruites par le système immunitaire, car elles vont produire des fragments d'une

protéine virale, la protéine S dans le cas du SARS-CoV-2, qui sera détectée par l'organisme comme non physiologique et ciblée par le système immunitaire. De plus, les molécules d'ADN ou d'ARN utilisées dans les vaccins ne comportent pas d'instruction pour s'intégrer au génome. Ce ne sont pas des rétrovirus: ces virus à ARN comme celui du sida portent une séquence qui code une enzyme nommée «intégrase», laquelle, une fois l'ARN viral rétrotranscrit en ADN dans la cellule infectée, intègre cet ADN dans le génome de la cellule. Quand les gens sont infectés par le coronavirus, des millions de particules virales infectent des cellules qui se mettent à produire des centaines de milliers de particules de coronavirus. Celui-ci se distribue dans l'organisme, de nombreuses cellules sont détruites, et l'on ne se pose pas la question de ce qui se passe dans les cellules de toutes ces personnes...

Vous développez par ailleurs d'autres méthodes de vectorisation des acides nucléiques. De quoi s'agit-il ?

Les nanoparticules lipidiques utilisées dans les vaccins à ARN ont été développées pour favoriser une inflammation, afin de créer les conditions d'une réaction immunitaire contre l'antigène codé dans le vaccin. En revanche, si l'on cherche à utiliser des ARN pour faire exprimer par les cellules une protéine d'intérêt thérapeutique – une hormone de croissance, un facteur de coagulation, un anticorps... –, déclencher une inflammation est contreproductif. On se tourne alors vers d'autres systèmes de vectorisation à base de polymères amphiphiles (constitués d'une tête hydrophile et d'une queue hydrophobe), qui ne sont pas du tout inflammatoires.

Pourquoi ces systèmes de vectorisation ne sont pas inflammatoires ?

Dans les cellules, l'ADN est dans le noyau, l'ARN dans le cytoplasme. Et le système de détection des ARN exogènes se trouve non pas dans le cytoplasme (il y détecterait alors tous les ARN cellulaires), mais dans les endosomes, les vésicules *via* lesquelles les cellules se nourrissent (la membrane cellulaire se creuse jusqu'à se refermer sur elle-même, puis la vésicule ainsi formée – un endosome – se détache et poursuit sa route dans le cytoplasme).

La cellule détecte les ARN exogènes ainsi ingérés à l'aide de protéines nommées TLR

nichées dans la membrane interne des endosomes. Lorsqu'elles rencontrent un ARN étranger, les protéines TLR produisent des signaux de danger qui déclenchent l'expression de cytokines, de petites molécules pro-inflammatoires qui activent une réaction immunitaire innée, c'est-à-dire non spécifique de l'ARN exogène rencontré.

Aussi, pour la vaccination, l'idée est d'utiliser des systèmes lipidiques qui font entrer les ARN dans les endosomes, afin que ces derniers stimulent les TLR et déclenchent la production de cytokines, de manière à attirer le système immunitaire sur le site d'injection. De même, le système de détection des ADN étrangers est non pas dans le noyau, mais dans le cytoplasme. Nos vaccins à ADN sont donc conçus pour que l'ADN soit libéré directement dans le cytoplasme afin d'y déclencher une réaction immunitaire.

En revanche, pour les ARN thérapeutiques, on utilise un système de vectorisation à base de polymères qui introduit l'ARN directement dans le cytoplasme. On contourne ainsi tous les commutateurs de l'immunité innée situés dans les endosomes. Par cette méthode, que nous avons brevetée en 2015, nous avons réussi à produire des protéines de façon non inflammatoire chez l'animal. Nous sommes d'ailleurs les seuls à savoir ainsi produire des anticorps monoclonaux d'intérêt thérapeutique directement chez l'individu.

Contre quelles maladies cette méthode serait-elle envisageable ?

Elle est potentiellement applicable dans différentes pathologies, pour exprimer des anticorps soit contre des virus ou des bactéries lors de

maladies infectieuses, soit contre des cibles intracellulaires dans le cadre d'un traitement contre le cancer, par exemple.

Concernant les maladies infectieuses comme le Covid-19, un problème de la vaccination est que son efficacité dépend de l'état du système immunitaire de l'individu vacciné. S'il est peu efficace, il y a un risque qu'il soit incapable de produire des anticorps. En revanche, si l'on connaît déjà un anticorps neutralisant (un anticorps qui empêche l'agent pathogène de s'introduire dans les cellules), notre système de vectorisation non inflammatoire peut aider l'organisme à produire cet anticorps (l'ARN introduit est alors l'ARN messager codant l'anticorps) et même des cocktails d'anticorps pour neutraliser un virus et ses variants.

Le principe est le même que celui utilisé pour traiter Donald Trump quand, ayant contracté le Covid-19, il a reçu l'injection d'un cocktail expérimental d'anticorps ciblant la protéine S. Mais au lieu que les anticorps soient produits par une lignée cellulaire de hamster cultivée dans des fermenteurs de 1000 litres en inox, notre idée est que ce soient directement les cellules musculaires de la personne qui les expriment, ce qui peut être très rapide. En trois heures, les cellules du muscle où a eu lieu l'injection expriment les anticorps.

Comment un tel système agirait-il contre un cancer ?

L'idée est d'exprimer des anticorps qui ont des cibles connues dans la tumeur, au lieu d'injecter directement les anticorps déjà synthétisés, comme c'est le cas dans certains traitements actuels. En

particulier, il n'est pas rare que les cellules tumorales contrôlent le système immunitaire : elles produisent à leur surface une protéine que des cellules immunitaires venues combattre la tumeur détectent comme un signal les poussant au suicide. Une piste est donc de faire produire par les cellules de l'organisme des anticorps qui bloquent le récepteur de cette protéine sur les cellules immunitaires, afin qu'elles ne se suicident plus.

Une difficulté est que l'efficacité de ces anticorps est faible (qu'ils soient introduits déjà synthétisés ou sous forme d'acide nucléique) : environ 80% des patients n'y répondent pas suffisamment. L'idée est donc de combiner l'action de ces anticorps à des vaccins antitumoraux : on injecte aux patients des antigènes sous la forme de peptides, de virus modifiés, ou encore d'ARN ou d'ADN, afin de stimuler le système immunitaire.

Dans ce cas, l'antigène est un marqueur de la tumeur. Par exemple, chez 70% des personnes atteintes d'hépatocarcinome, le cancer primaire du foie le plus fréquent chez l'adulte, les cellules tumorales se mettent à exprimer de nouveau une protéine, l'alpha-fœtoprotéine, qui, en temps normal, n'est produite que durant le développement embryonnaire. En 2010, nous avons donc conçu un vaccin à ADN codant cette protéine et l'avons injecté à des souris qui avaient développé un modèle de la maladie. Cela a considérablement réduit la taille de la tumeur.

La temporalité de ces vaccins est-elle compatible avec celle des tumeurs ?

Une médecine personnalisée paraît envisageable. On prend une cellule cancéreuse de la tumeur d'un patient, on séquence son génome et on le compare avec celui d'une cellule saine. Si cette étude révèle de nouveaux antigènes, on produit à petite échelle, à l'hôpital, un vaccin à ARN ou à ADN qui les cible, personnalisés pour le patient.

Et contre le sida, quelle est la forme la plus prometteuse ?

Pour faire un vaccin à ADN ou à ARN, il faut un bon trio : un antigène pertinent, un ADN ou un ARN adéquat qui portera la séquence de l'antigène et un transporteur efficace. Dans la lutte contre le coronavirus, on a de la chance, la protéine S est une formidable molécule immunogène. Mais dans le cas du VIH, on ne connaît toujours pas l'antigène qui stimulera le système

Moderna et BioNTech ont déjà lancé des essais cliniques sur des vaccins à ARN contre le cancer

immunitaire. En revanche, la piste des anticorps neutralisants paraît plus encourageante, car on connaît de tels anticorps. L'idée serait de les faire produire directement par l'individu au moyen d'un ARN messager vectorisé avec notre polymère.

70

Peut-on dire que l'ère des vaccins à ARN est lancée ou y a-t-il encore des freins à lever ?

Contre le coronavirus, je ne pense pas que l'on pouvait faire mieux que les vaccins à ARN de BioNTech et de Moderna, efficaces à 95 %, alors que les autres le sont moins ou ne marchent pas. Le vaccin d'AstraZeneca protège entre 70 % et 90 % des personnes qui l'ont reçu, les virus inactivés chinois atteignent 60 % d'efficacité, le virus de la rougeole de l'institut Pasteur n'a pas fonctionné et les essais de protéine recombinante chez Sanofi n'ont pas encore été concluants. S'il y avait un vaccin à produire pour la planète entière, ce serait celui de BioNTech ou celui de Moderna. Donc, en ce sens, les vaccins à acides nucléiques se sont imposés.

Mais ce ne sera peut-être pas le cas pour toutes les maladies. Certains vaccins pourront être produits, par exemple contre le virus Zika, le cytomégalovirus et le chikungunya. Mais difficile de miser sur un vaccin à ARN contre le sida tant que l'on ne connaît pas d'antigène à cibler. L'utilisation de ces vaccins se fera plutôt au cas par cas, car elle est toujours tributaire du trio ARN-système de transport-antigène. La molécule d'ARN est optimisée et fonctionne bien. La plateforme vaccinale est opérationnelle

et même polyvalente : le système lipidique est toujours le même quelle que soit la séquence codée dans l'ARN. Le facteur limitant est l'antigène : il faut trouver le bon pour chaque vaccin. Mais un domaine s'ouvre, c'est certain.

Comment voyez-vous le domaine des vaccins à acides nucléiques dans les prochaines années ?

Depuis vingt-cinq ans, on disait qu'ils étaient les vaccins du futur. Cette fois, on y est, au moins pour le coronavirus, mais sans doute bientôt pour d'autres maladies. Grâce à leurs vaccins contre ce virus, les sociétés Moderna et BioNTech ont désormais une trésorerie que beaucoup d'entreprises envient et qui leur permettra d'exploiter tous azimuts leur technologie. Elles ont déjà commencé. Moderna mène des essais cliniques sur des vaccins contre des virus comme Zika, le cytomégalovirus ou H7N9 (un virus de grippe aviaire qui a infecté des humains en 2017 en Chine), mais aussi sur des vaccins personnalisés contre le cancer, ainsi que sur diverses pistes thérapeutiques, notamment contre des tumeurs solides. Et BioNTech a plusieurs essais cliniques en cours sur des vaccins contre différents cancers (prostate, sein, ovaires, mélanome...). Reste à savoir comment la population les accueillera.

Propos recueillis par Marie-Neige Cordonnier

— À lire —

- > **K. E. Lindsay et al.**, Visualization of early events in mRNA vaccine delivery in non-human primates via PET-CT and near-infrared imaging, *Nat. Biomed. Eng.*, vol. 3, pp. 371-380, 2019.
- > **A. J. Geall et al.**, Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines, *PNAS*, vol. 109(36), pp. 14604-14609, 2012.
- > **J. Cany et al.**, AFP-specific immunotherapy impairs growth of autochthonous hepatocellular carcinoma in mice, *J. Hepatol.*, vol. 54(1), pp. 115-121, 2011.

L'ORDINATEUR QUANTIQUE

Promesses et réalité

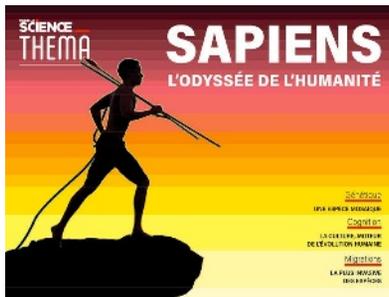
- Une sélection d'articles rédigés par des chercheurs et des experts
- Une lecture adaptée aux écrans

3,99€



Les *Thema* sont une collection de hors-séries numériques. Chaque numéro contient une sélection des meilleurs articles publiés dans *Pour la Science* sur une thématique.

Dans la collection *Thema* découvrez aussi



Commandez et téléchargez les numéros en pdf

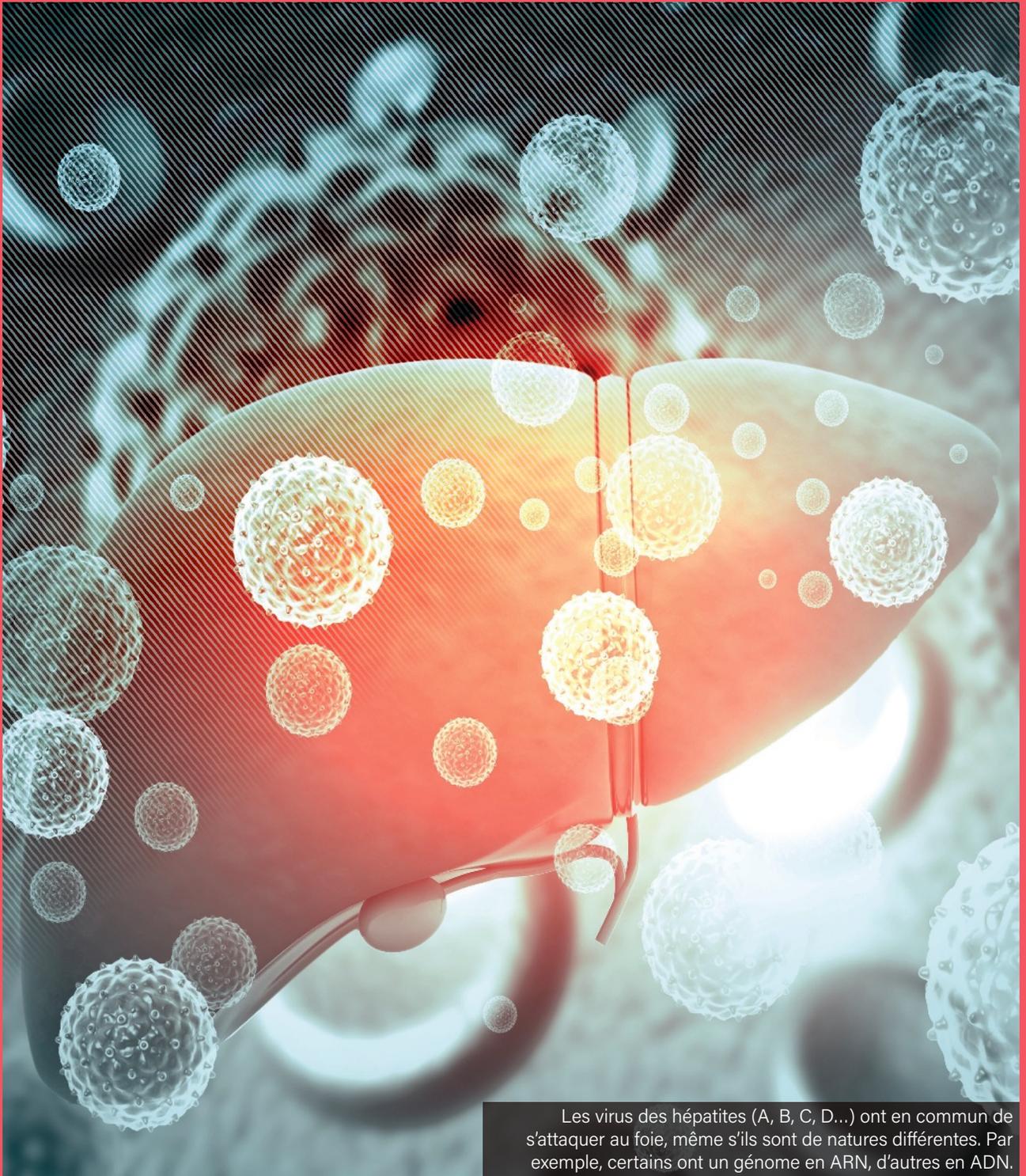


Les hépatites virales sont en hausse et tuent plus que le VIH, le paludisme ou la tuberculose. Pour en venir à bout, les vaccins sont la clé, notamment en Afrique, où la maladie fait des ravages.

72

Hépatites virales Une riposte à portée de main

Ian Graber-Stiehl



Les virus des hépatites (A, B, C, D...) ont en commun de s'attaquer au foie, même s'ils sont de natures différentes. Par exemple, certains ont un génome en ARN, d'autres en ADN.

En bref

- | | | | |
|---|---|--|--|
| <p>> Les virus de l'hépatite visent le foie et déclenchent parfois des cancers et des cirrhoses.</p> | <p>> Les plus répandus sont les virus des hépatites B et C, qui font des millions de morts chaque année dans le monde.</p> | <p>> Pourtant, des vaccins contre l'une et des traitements contre l'autre existent et sont efficaces.</p> | <p>> Le problème tient au déploiement et au financement de ces composés dans les pays pauvres, particulièrement en Afrique.</p> |
|---|---|--|--|

74

Après s'être occupée de sa mère en Ouganda, décédée du sida, Nuru (son nom a été modifié) a déménagé au Royaume-Uni pour étudier et a décidé de prendre en main sa propre santé. Elle a alors fait un test de dépistage du VIH et se préparait au pire. «J'étais prête à entendre que j'étais séropositive, dit-elle. J'ai eu une pensée pour ma mère.» Mais elle ne s'attendait pas à ce qu'on lui diagnostique une autre infection virale : l'hépatite B. «Le médecin me l'a annoncé comme si c'était pire que le VIH. J'avais envie de mourir, se rappelle Nuru. Je n'ai pas compris ce que c'était parce que personne n'en parle. On connaît le sida. Il y a des recherches, de la documentation, de la communication. Mais sur l'hépatite B, rien.»

Le virus de l'hépatite B (VHB), qui se transmet par le sang et les fluides organiques et envahit les cellules du foie, tue environ 1 million de personnes chaque année dans le monde des suites de complications, principalement un cancer ou une cirrhose. Le VHB est moins létal que le VIH, et de nombreuses personnes porteuses du virus n'ont pas de symptômes. Mais comme près de 400 millions d'individus (chiffres de 2017) vivent avec une infection chronique par le VHB, soit plus de 10 fois plus que le nombre de personnes infectées par le VIH (37 millions en 2020), le nombre de décès dans le monde rivalise maintenant avec celui du virus le plus redouté.

Les hépatites – des inflammations du foie – sont causées par un certain nombre de virus, mais les types B et C sont responsables de la plupart des décès. En 2016, l'année la plus récente pour laquelle des estimations sont disponibles, le nombre de décès dus aux hépatites virales dans le monde a atteint 1,4 million,

dépassant celui de la tuberculose, du VIH ou du paludisme pris séparément.

Pourtant, l'infection par le VHB peut être évitée par la vaccination dès l'enfance et traitée avec les mêmes médicaments antirétroviraux que ceux utilisés contre le VIH. «Le VIH a été perçu comme une pandémie aiguë, et des ressources y ont été consacrées en conséquence. L'hépatite B a une image complètement différente. Elle accompagne l'humanité depuis des dizaines de milliers d'années et, du fait de cette cohabitation silencieuse de longue date, elle n'a jamais reçu l'attention politique, les financements, l'énergie et l'éducation qui ont été consacrés au VIH», regrette Philippa Matthews, de l'université d'Oxford, au Royaume-Uni.

OBJECTIF ÉRADICATION

La situation s'améliore peut-être. En 2016, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a développé une stratégie visant à éliminer l'hépatite en tant que menace pour la santé publique d'ici à 2030 : l'objectif fixé est une réduction de 90% des nouvelles infections et de 65% des décès.

La lutte contre l'hépatite B en Afrique subsaharienne est une priorité majeure. D'autres régions à haut risque, comme le Pacifique occidental (une région qui, selon le découpage de l'OMS, s'étend de la Mongolie jusqu'à la Nouvelle-Zélande en passant par les Philippines, la Papouasie-Nouvelle-Guinée...), vaccinent depuis longtemps les enfants contre le virus, à la suite d'une décision de l'OMS en 1992 d'inclure le VHB dans les protocoles de vaccination systématique. En conséquence, bien qu'environ 6% de la

population de la région vive encore avec le VHB, la plupart des enfants et des adolescents en sont protégés. Mais en Afrique subsaharienne, où l'on estime qu'environ 6% de la population est infectée, moins d'un dixième des enfants reçoivent les vaccins nécessaires. La région se classe également au dernier rang pour toutes les autres interventions, y compris le dépistage et le diagnostic, et pour le traitement des personnes infectées.

«L'hépatite B a été, dans une large mesure, négligée», explique Ponsiano Ocama, hépatologue à l'université Makerere, à Kampala, en Ouganda. «Les travailleurs de la santé, dit-il, sont généralement peu formés et mal équipés pour traiter le virus.» Philippa Matthews ajoute que la priorité accordée au VIH pour les traitements antirétroviraux est telle que certains travailleurs de la santé pensent que les malades infectés par le VHB ont de meilleures chances de recevoir des soins adéquats s'ils contractent également le VIH, même si les deux infections augmentent le risque de décès.

Comme il y a peu de dépistages systématiques, il y a aussi de nombreuses lacunes dans la compréhension de la prévalence et des conséquences de l'hépatite chez les populations vulnérables. Alors que les progrès dans la lutte contre l'hépatite sont notables dans les pays du Pacifique occidental, la crise en Afrique subsaharienne passe inaperçue. «C'est une période critique pour la région», juge Philippa Matthews.

Nuru a quitté son rendez-vous de dépistage au Royaume-Uni déprimée et consciente qu'elle en savait peu sur son infection. Elle s'est tournée vers internet pour trouver des réponses à ses questions qui, selon elle, avaient été négligées par les professionnels de la santé qu'elle avait rencontrés en Ouganda. La relative ignorance

du public au sujet de la transmission, avec néanmoins la conscience que le VHB peut être transmis lors de rapports sexuels non protégés, rappellent, selon Nuru, les rumeurs autour du VIH qui se sont répandues lorsque ce virus a été découvert en Afrique subsaharienne. L'organisme de Nuru maîtrise suffisamment le virus pour qu'elle n'ait pas besoin de traitement, mais elle n'en parle pas ouvertement. Si la nouvelle qu'elle a une hépatite virale se répand en Ouganda, dit-elle, elle craint que les gens considèrent sa famille avec suspicion. «Ils seront isolés et ne trouveront pas d'emploi», redoute-t-elle.

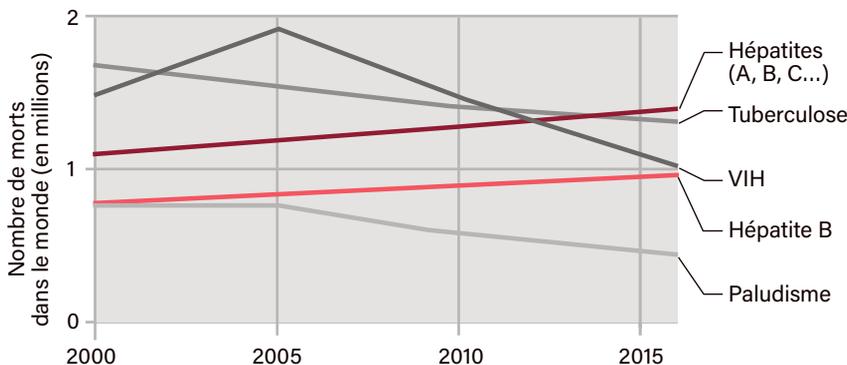
COMBLER LES LACUNES

Kenneth Kabagambe, qui a fondé l'Organisation ougandaise pour les personnes porteuses de l'hépatite B (NOPLHB) en 2011, après le décès d'un ami atteint par le virus, dit avoir vécu une expérience similaire lorsqu'il a lui-même été diagnostiqué en 2012. Son médecin, dit-il, l'a laissé dans le doute, au point qu'il se demandait si l'hépatite B était comparable à Ebola.

Comme Kenneth Kabagambe et Nuru l'ont appris, l'hépatite est parfois surnommée l'«épidémie silencieuse», car les porteurs sont au départ asymptomatiques. Dans certains cas, le virus peut saper la fonction hépatique pendant des années sans causer de problèmes perceptibles, jusqu'à ce qu'une «prise de pouvoir» du microbe entraîne une cirrhose ou un cancer du foie.

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus à ARN (comme le VIH) qui se propage principalement par le sang – en général, par les dons de sang non contrôlés, la consommation de drogues, la réutilisation d'équipements non stérilisés dans

75



← Les hépatites tuent aujourd'hui plus dans le monde que le sida, le paludisme ou la tuberculose.

les hôpitaux et, dans une moindre mesure, les relations sexuelles non protégées. Il n'existe pas de vaccin contre cette maladie, mais les médicaments antiviraux guérissent l'infection chez la plupart des gens (voir l'encadré pages 78 et 79).

En revanche, le VHB (un virus à ADN) est moins malin – en ce sens que les personnes contaminées ont moins de chance de développer une infection chronique – mais plus répandu. L'hépatite B touche presque quatre fois plus de personnes que l'hépatite C et est plus susceptible d'être transmise de la mère à l'enfant pendant la grossesse ou l'accouchement. L'infection par le VHB est aussi davantage associée à des marqueurs économiques : c'est, selon Ponsiano Ocama, en grande partie « une maladie des pauvres ». Du fait de son mode de transmission privilégié, les adultes qui ne sont pas déjà porteurs du VHB sont peu susceptibles d'être infectés – et s'ils le sont, c'est avec un faible risque de développer une infection chronique ou de le transmettre à d'autres adultes. Le groupe le plus à risque pour la contamination par le VHB est celui des nourrissons, dont le système immunitaire est plus faible. Comparativement aux adultes atteints du VHB, les tout-petits « grouillent de virus », affirme Mark Sonderup, de l'université du Cap, en Afrique du Sud. Par conséquent, le dépistage et le traitement des mères infectées, ainsi que la vaccination des bébés, sont essentiels pour lutter contre l'hépatite B. Pourtant, des mythes circulent encore parmi les travailleurs de la santé en Afrique sur la façon dont le VHB se transmet, et notamment que les adultes porteurs du virus devraient être isolés. Cela perpétue la stigmatisation, dit Ponsiano Ocama.

Il y a toutefois quelques nuances à apporter à ce tableau. Dans les pays du Pacifique

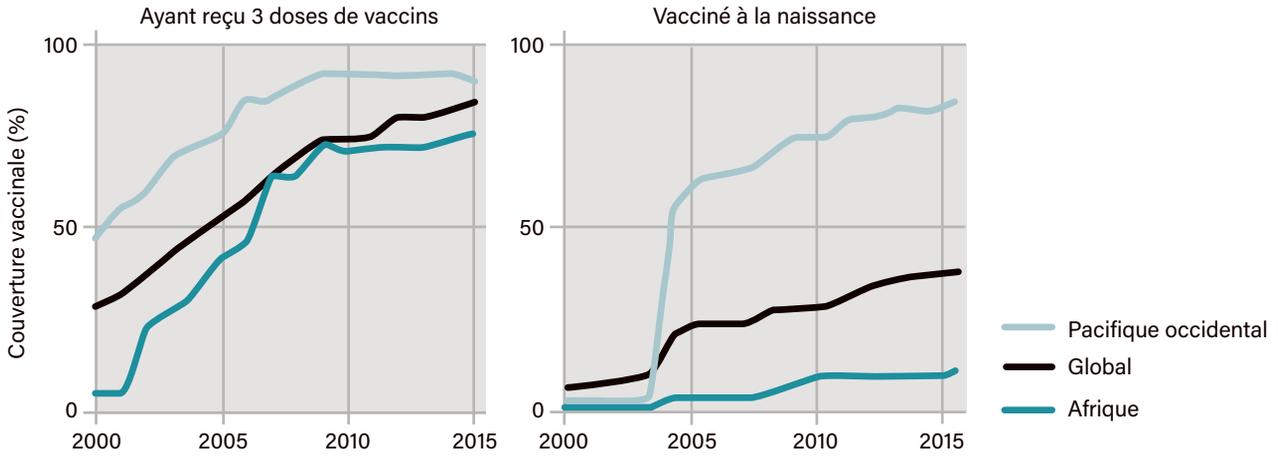
occidental, la contamination de la mère à l'enfant serait la principale voie de transmission du VHB, d'après des recherches qui concordent avec les campagnes de vaccination menées dans les années 1990. Cependant, en Afrique subsaharienne, où les souches du VHB diffèrent, les mères infectées ont tendance à avoir des charges virales plus faibles, ce qui diminue légèrement la probabilité de la transmission à leur bébé pendant la grossesse ou l'accouchement. La transmission d'un enfant à l'autre, par les inévitables égratignures et l'hygiène médiocre, semble être une voie d'infection plus importante.

PROMOUVOIR LE VACCIN

Pendant de nombreuses années, les décideurs politiques ont pensé que la vaccination contre le VHB serait suffisante pour mettre un terme à l'épidémie, affirme Maud Lemoine, de l'Imperial College, à Londres. C'est vrai en principe, mais la conception du vaccin le rend difficile à administrer. Il est généralement délivré en trois fois. La première injection est une « dose de naissance », qui est plus efficace si elle est administrée dans les vingt-quatre heures suivant la naissance. Les deux autres doses sont administrées plus tard, à plusieurs semaines d'intervalle. De 1990 à 2015, la proportion d'enfants ayant reçu les trois injections de vaccin (avec la dose de naissance ou non) contre le VHB a grimpé en flèche, passant de 1 % à 84 %, le Pacifique occidental arrivant en tête avec plus de 90 % de couverture, juste au-dessus des Amériques ; l'Afrique restant en retrait avec 70 %.

Dans la pratique, la première dose n'est pas toujours administrée dès la naissance : au

L'OMS espère réduire de 90 %
les nouvelles infections d'hépatite B
et de 65 % les décès d'ici à 2030



L'Afrique est le continent le moins vacciné contre l'hépatite B. Seulement un enfant sur dix y est vacciné dès la naissance.

niveau mondial, seuls 39% des nourrissons la reçoivent, en Afrique, cette couverture à la naissance n'est que de 10%. L'administration d'une dose dans les vingt-quatre premières heures et les vaccinations de suivi dans les délais prévus posent un défi monumental dans une région où de nombreuses naissances ne sont pas supervisées par des professionnels de santé.

La difficulté à prendre en charge les mères à temps a été aggravée par la dépendance à l'égard de Gavi, une organisation internationale alliant les secteurs public et privé pour distribuer les vaccins. Gavi a joué un rôle moteur dans les progrès de la vaccination contre le VHB en Afrique subsaharienne. Mais l'approche de l'organisation est d'inoculer un vaccin protecteur à la fois contre la diphtérie, la coqueluche, le tétanos, le VHB et la grippe, qui n'est administré qu'à l'âge de 6 à 8 semaines. Un porte-parole de l'organisation a déclaré que Gavi ne s'est pas concentrée sur la vaccination dès la naissance, en partie parce qu'elle n'est pas convaincue que les systèmes de santé puissent réussir à vacciner les nourrissons dans les vingt-quatre

heures suivant l'accouchement, et qu'il était plus important de cibler les subventions sur le vaccin pentavalent, plus coûteux.

Le 29 novembre 2018, cependant, le conseil d'administration de Gavi a décidé de mettre la priorité sur l'investissement dans les vaccins contre le VHB, dans le cadre d'une stratégie prévoyant six nouveaux programmes de vaccination entre 2021 et 2025. Et le succès d'autres campagnes de vaccination montre qu'il devrait être possible de surmonter les problèmes de distribution. Dans les années 1990, des chercheurs indonésiens ont fourni des vaccins contre l'hépatite B à usage unique et préemballés à des sages-femmes locales afin qu'elles puissent administrer une dose après un accouchement à domicile, une approche maintenant plus largement utilisée. Et, il y a deux ans, des chercheurs laotiens ont fait la preuve que donner des téléphones portables aux agents de santé impliqués et aux bénévoles locaux permettait de suivre les naissances et de vacciner davantage de nourrissons.

AMÉLIORER LE DÉPISTAGE

Le dépistage et le diagnostic des adultes constituent une autre clé de la lutte contre le VHB. Les mères sont parmi les plus concernées en raison du risque de transmission au bébé. « Dès que vous détectez des femmes enceintes infectées, il importe de dépister les partenaires, de vacciner tous les membres du foyer qui ne sont pas infectés et même d'identifier tous les autres contacts proches infectés et les traiter,

explique Philippa Matthews. Les mères sont une porte d'entrée vers plus d'interventions dans la population.»

Mais les mères ne sont pas systématiquement dépistées avant l'accouchement. Si l'on ajoute à cela le manque de registres contenant des données précises sur le cancer du foie et le faible taux de dépistage dans la région, il n'est guère surprenant que le tableau de la prévalence et de la dynamique des virus de l'hépatite soit truffé de lacunes.

De fait, les mieux dépistées sont les personnes qui donnent leur sang et celles qui, comme Nuru et Kenneth Kabagambe, ayant vu de près les ravages du VIH dans leurs communautés, ont décidé de se faire dépister. De nombreux professionnels de la santé ont critiqué des initiatives telles que Gavi ou le Plan de la présidence des États-Unis pour la lutte contre le sida pour ne pas avoir davantage tiré parti des réseaux de dépistage du VIH afin de proposer également un dépistage de l'hépatite. Maud Lemoine souligne qu'un test unique de dépistage du VHB négatif est probablement suffisant pour un adulte, car nous l'avons vu il est peu probable qu'il s'infecte par la suite, alors qu'il faut sans cesse refaire de nouveaux tests de dépistage du VIH.

DES TESTS TROP CHERS

Le dépistage initial ne coûte que quelques dollars : les agents de santé vérifient simplement dans le sang si le système immunitaire a développé des anticorps contre les virus de l'hépatite. Mais ces contrôles, dit Philippa Matthews, ne servent qu'à vérifier si la personne a été exposée aux virus, et non si elle est actuellement infectée. Pour obtenir un diagnostic définitif, il faut des tests plus coûteux pour détecter l'ADN viral du VHB ou l'ARN viral du VHC. Leur coût peut atteindre 175 euros, ce que peu de personnes en Afrique subsaharienne peuvent se permettre, affirme Olufunmilayo Lesi, du groupe de l'OMS sur les hépatites virales. Selon une estimation de l'OMS, moins de 1% des personnes atteintes du VHB et 6% de celles atteintes du VHC sont diagnostiquées dans la région.

Plusieurs pays d'Afrique subsaharienne intensifient leurs efforts en matière de dépistage, notamment l'Ouganda, qui espère combiner ces actions à une campagne de vaccination destinée aux mères et aux nourrissons. Et les chercheurs travaillent à des tests de diagnostic plus pratiques. En 2017, l'OMS a approuvé un

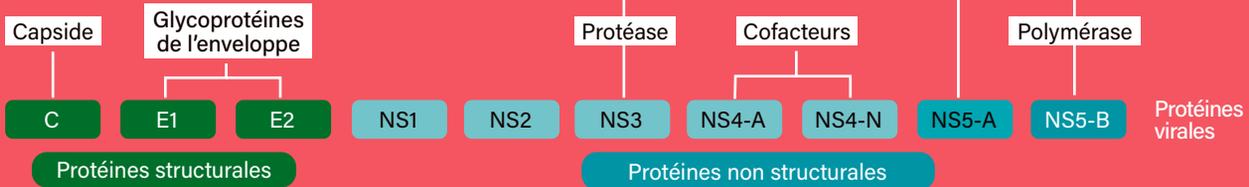
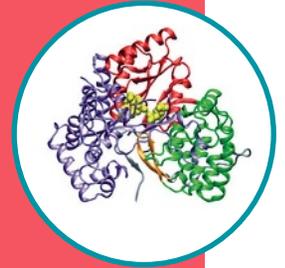
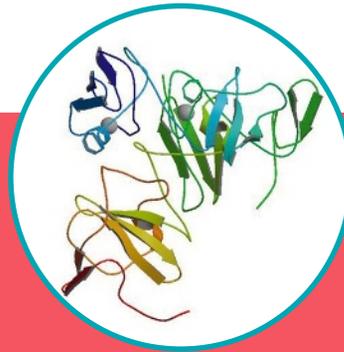
HÉPATITE C : UN VACCIN TOUJOURS NÉCESSAIRE

Le virus de l'hépatite C, comme celui de l'hépatite B, entraîne des maladies chroniques du foie évoluant parfois en une cirrhose et un cancer. Si ces deux virus se ressemblent quant à leurs effets, leur problématique est pourtant un peu en miroir. Pour le VHB, on dispose d'un vaccin efficace, mais les antiviraux disponibles ne font que contrôler plus ou moins bien l'infection, sans éliminer complètement le virus. À l'inverse, pour le VHC, des antiviraux désormais très performants éradiquent complètement et en quelques semaines le virus d'un organisme. Par contre, aucun vaccin n'est disponible. Cependant, dans les deux cas, les décès dus aux hépatites virales augmentent dans le monde. L'attribution du prix Nobel de médecine 2020 aux trois chercheurs (Harvey Alter, Michael Houghton et Charles Rice) qui ont découvert le VHC au début des années 1990 a salué la formidable avancée de la médecine moderne qui aura conduit en moins de vingt-cinq ans à la mise au point d'antiviraux très efficaces, dits « à action directe », car ils ciblent les constituants même du virus, comme les protéases et les polymérase (*voir la figure ci-dessus*). Cependant, ces médicaments sont loin de résoudre définitivement les problèmes posés par ce virus et on aurait tort de conclure que la bataille contre le VHC a été définitivement gagnée. De fait, la plupart des personnes contaminées ignorent qu'elles le sont, jusqu'à ce qu'une maladie sévère se déclare.

Structures protéase et polymérase, avec la permission de Macmillan Publishers Ltd., Nat. Chem. Biol., S. M. Saalau-Bethell et al., vol. 8, pp. 926-925, © 2012 (protéase) et Nat. Rev. Microbiol., R. Bartenschlager et al., vol. 11, pp. 482-496, © 2013 (polymérase) / Structure N55-A, www.rcsb.org/pdb/



Pour bloquer l'action du virus dans les cellules, il existe actuellement trois familles d'antiviraux à action directe. L'une cible la protéase NS3 (parfois associée au cofacteur NS4-A), la seconde la protéine NS5-A et la troisième la polymérase NS5-B.



À ce stade, les médicaments sont moins efficaces, car s'ils éliminent le virus, ils n'évitent pas toujours la progression de la cirrhose et le développement d'un cancer du foie. Par ailleurs, ces traitements antiviraux n'empêchent pas une réinfection. Mais c'est surtout l'ampleur de l'épidémie qui pose problème. L'OMS estime que plus de 70 millions de personnes dans le monde sont des porteurs chroniques du VHC, les cinq pays les plus touchés étant la Chine, le Pakistan, l'Égypte, la Russie et les États-Unis (35 millions ensemble). La prise en charge médicale de tous ces malades constitue déjà, en soi, un immense défi. C'est loin d'être le seul dans la mesure où globalement près de 90% de ces individus n'ont pas été diagnostiqués. De fait, le dépistage pose des problèmes logistiques et économiques trop importants pour de nombreux pays. Par ailleurs, l'OMS estime que plus de 2 millions de nouvelles infections surviennent chaque année. Dans les pays à faible revenus, la transmission du virus

se fait surtout par du matériel médical mal stérilisé, voire par une transmission intracommunautaire encore mal comprise. Dans les pays à plus haut revenu, le mode principal de transmission est désormais l'utilisation de drogues par voie intraveineuse. Aux États-Unis, le nombre de contaminations de jeunes toxicomanes se situerait entre 20 000 et 40 000 par an. La majorité de ces nouvelles infections passe inaperçue du fait du peu de symptômes occasionnés par le virus au début de la maladie. Elles ne sont donc pas répertoriées par les systèmes de santé. Les sujets infectés ignorent qu'ils sont porteurs du virus et peuvent donc contaminer leur entourage. Toutes les modélisations montrent que globalement l'épidémie ne régresse pas au niveau mondial, avec cependant de grandes disparités. En effet, si elle recule dans certains pays où une politique de dépistage et de traitement a été mise en place, notamment en France, où la prise en charge est complètement remboursée,

elle progresse au contraire dans de nombreux autres. En outre, la pandémie de Covid-19 amplifiera sans doute l'épidémie du fait de retards dans le dépistage et les traitements. Pour toutes ces raisons, la mise au point d'un vaccin prophylactique contre le VHC doit rester une priorité afin d'espérer contrôler à terme l'épidémie. Plusieurs pistes sont explorées pour le mettre au point. Ainsi, nous avons récemment montré que des particules sous-virales d'enveloppe fabriquées à partir du VHB et de plusieurs souches de VHC (pour faire face à sa grande variabilité antigénique) déclenchent la synthèse de divers anticorps neutralisants. Un tel vaccin éviterait aussi le développement de cirrhoses et de cancers du foie chez des individus pour lesquels le traitement antiviral est appliqué malheureusement trop tard lors de l'infection chronique.

Philippe Roingard
est professeur à l'université de Tours (laboratoire Inserm) et praticien hospitalier au CHU de Tours.

test qui détecte l'ARN du VHC et fonctionne avec l'équipement de la plupart des hôpitaux d'Afrique subsaharienne, le système GeneXpert. Fabriqué par Cepheid, une entreprise californienne, il est déjà utilisé pour diagnostiquer le VIH et la tuberculose. Un test de dépistage du VHB compatible avec le dispositif GeneXpert est aussi désormais disponible.

Alors que le monde se concentre sur la lutte contre le VIH, des milliards de dollars ont été investis dans le développement d'antirétroviraux – des traitements que les personnes vivant avec le VIH prennent à vie pour empêcher l'explosion de leur charge virale. Dans les pays à faible revenu, ces médicaments sont fortement subventionnés et, dans de nombreux cas, ils traitent aussi le VHB.

VIH VS VHB

Mais lorsqu'il s'agit de l'accès aux médicaments, dans de nombreuses régions pauvres, les personnes infectées par le VHB sont négligées en faveur des personnes porteuses du VIH. Ponsiano Ocama connaît quelques hôpitaux qui ont autorisé des médecins à administrer des médicaments destinés au VIH à des personnes positives au VHB, mais, dans l'ensemble, une très petite part des personnes touchées par le VHB en Afrique subsaharienne reçoit un traitement.

Certains pays sont de plus en plus conscients que les médicaments antirétroviraux doivent également profiter aux malades atteints d'hépatites. En 2012, l'Ouganda est devenu le premier pays d'Afrique subsaharienne à produire une version générique du ténofovir, un antirétroviral, par l'intermédiaire de la société Quality Chemicals, et le médicament est proposé gratuitement dans certains centres de traitement. Et, en 2017, après des années passées à tirer parti des programmes de lutte contre le VIH pour obtenir des médicaments pour les personnes atteintes par le VHB, la société sénégalaise de gastroentérologie a convaincu le gouvernement de mettre le ténofovir à leur disposition à un prix similaire à celui proposé aux personnes séropositives.

Pourtant, la stigmatisation associée au VHB peut être aussi problématique que la rareté des médicaments. Les groupes de patients en Afrique sont trop peu nombreux et isolés, estime Ponsiano Ocama. «Pour beaucoup

de gens, c'est un voyage solitaire», confirme Nuru. Mais elle et Kenneth Kabagambe sont déterminés à changer cette situation. Après son diagnostic, Nuru a convaincu ses frères et sœurs de se faire tester. Trois sur six étaient positifs pour le VHB. Depuis lors, s'appuyant sur ses sœurs en Ouganda dans le cadre d'un «réseau de chuchotement», elle a convaincu treize autres personnes de se faire tester et a payé pour les interventions.

Entre-temps, le réseau de patients que Kenneth Kabagambe a fondé vise à éduquer le public sur le virus de l'hépatite B et à construire une communauté où les personnes infectées par le virus peuvent en parler. «Être diagnostiqué positif à l'hépatite B n'est pas la fin. On peut encore avoir un avenir», conclut-il.

— L'auteur —

> **Ian Graber-Stiehl**
est rédacteur scientifique à Chicago, dans l'Illinois.

Ce texte est une traduction de l'article *The silent epidemic killing more people than HIV, malaria or TB*, publié sur Nature.com le 5 novembre 2018.

— À lire —

> **C. Herrscher et al.**, Hepatitis B virus entry into cells, *Cells*, vol. 9 (6), p. 1486, 2020.

> **E. Beaumont et al.**, Mixing particles from various HCV genotypes increases the HBV-HCV vaccine ability to elicit broadly cross-neutralizing antibodies, *Liver Int.*, vol. 40 (8), pp. 1865-1871, 2020.

> **M. N. Cordonnier**, Le prix Nobel de médecine 2020 récompense la découverte du virus de l'hépatite C, *Pour la Science*, oct. 2020.

> **Y. Hutin et al.**, Access to treatment for hepatitis B virus infection, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 67, pp. 773-777, 2018.

> **A. Xeuatvongsa et al.**, Improving hepatitis B birth dose in rural Lao People's Democratic Republic through the use of mobile phones to facilitate communication, *Vaccine*, vol. 34 (47), pp. 5777-5784, 2016.

AVEZ-VOUS 
DES RESSOURCES
QUE L'ON ÉCONOMISE
QUAND ON RECYCLE ?

EN 2018, 1,3 MILLION DE TONNES
DE PAPIERS ONT ÉTÉ RECYCLÉES.
CE SONT 25 MILLIARDS DE LITRES D'EAU
ÉCONOMISÉS, L'ÉQUIVALENT
DE 8000 PISCINES OLYMPIQUES. ET ÇA,
C'EST GRÂCE À VOTRE GESTE DE TRI.

PLUS D'INFORMATIONS SUR LE RECYCLAGE
SUR TRIERCESTDONNER.FR



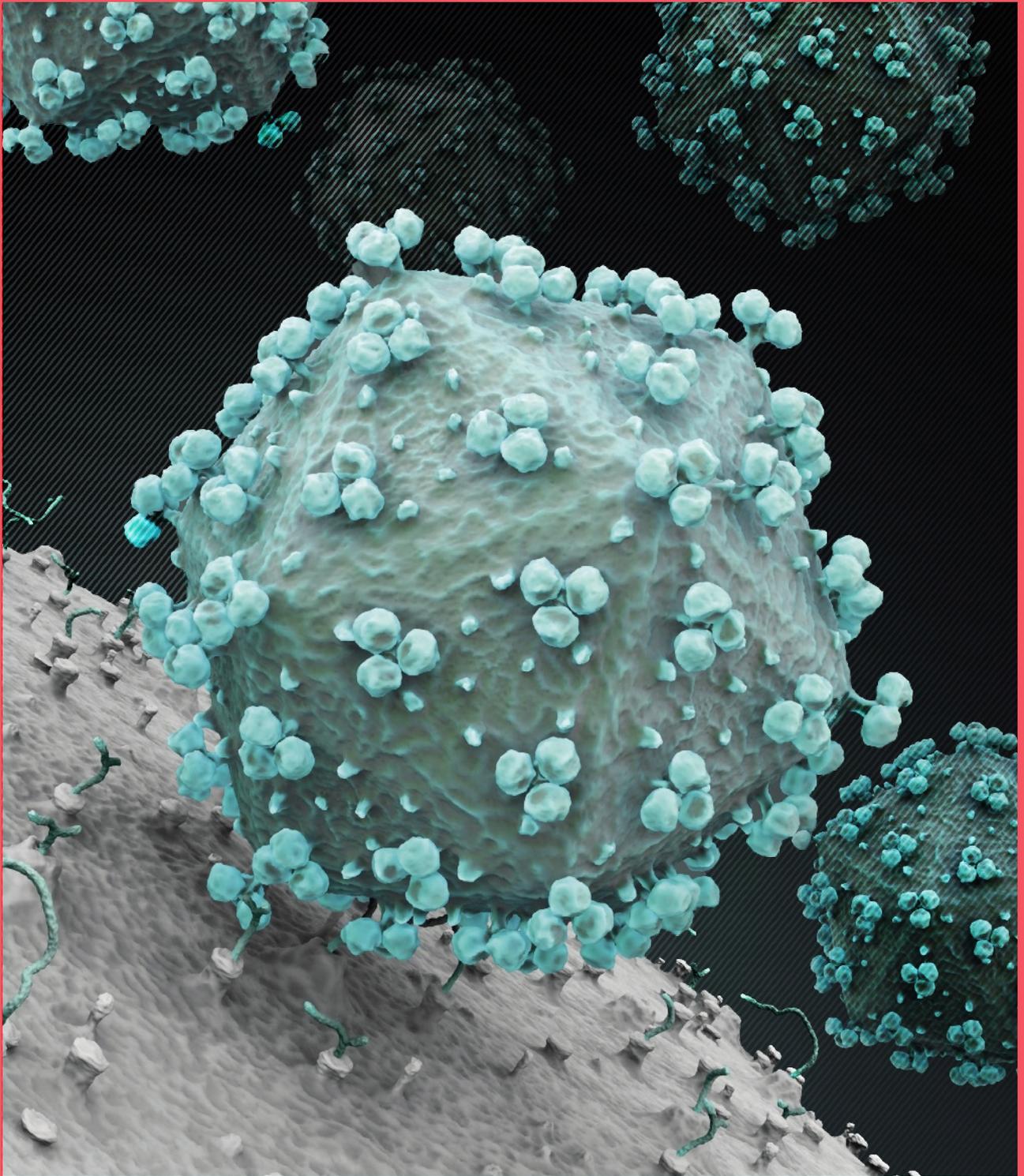
Donnons ensemble une nouvelle vie à nos produits

Malgré des décennies de recherches intenses, aucun vaccin contre le VIH n'est disponible. Des progrès récents offrent toutefois une lueur d'espoir.

Bientôt un vaccin contre le VIH ?

Victor Appay, Hugo Mouquet et Nabila Seddiki

→ Le VIH, le virus de l'immunodéficience humaine, infecte les lymphocytes T, les acteurs majeurs du système immunitaire. C'est l'une des raisons pour lesquelles la mise au point d'un vaccin contre le VIH est complexe.



Rappelez-vous. Le SARS-CoV-2, le virus responsable du Covid-19 est découvert en décembre 2019. Dès le 5 janvier 2020, la séquence du génome est publiée et ouvre la porte à l'élaboration de plusieurs vaccins, selon diverses méthodes. Grâce notamment à des financements massifs, cela ne prendra que quelques semaines. À peine vingt mois plus tard, en août 2021, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recense 21 vaccins approuvés par au moins un pays, 89 en phase d'étude clinique et 184 candidats à l'étude. Une telle rapidité entre l'identification d'un agent pathogène et le déploiement d'un vaccin à grande échelle est inédite dans l'histoire de la médecine. Le temps moyen de développement était auparavant estimé entre dix et quinze ans, avec par exemple trente ans pour la varicelle et cinq pour celui contre Ebola (*voir La première bataille gagnée contre Ebola, par A. Maxmen, page 38*). Mais certaines maladies résistent encore et ne disposent pas encore de vaccin. C'est particulièrement le cas du sida, un grave trouble du système immunitaire, dont la progression dépend de plusieurs facteurs, immunologiques, virologiques, génétiques, environnementaux...

Près de quarante ans après la découverte du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) au début des années 1980, récompensée par le prix Nobel de médecine décerné en 2008 à Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier, notre compréhension de la pathogenèse du VIH a énormément progressé. Cependant, ces décennies de recherche laissent un goût amer : 36 millions de personnes sont mortes du sida et 37 millions de personnes sont infectées et vivent aujourd'hui avec le VIH dans le monde. Il s'agit majoritairement du VIH-1,

— En bref —

> Découvert au début des années 1980, le VIH, responsable du sida, continue de défier les immunologistes qui cherchent à mettre au point un vaccin.

> Ce virus est en effet particulièrement redoutable, car il mute beaucoup et attaque directement le système immunitaire.

> Ces dernières années, de nombreuses percées, aussi bien en recherche fondamentale qu'en ingénierie moléculaire ont changé la donne.

> L'inspiration vient également de la cancérologie, dont les immunothérapies seraient adaptées pour lutter contre le VIH.

le VIH-2 étant cantonné en Afrique de l'Ouest. La véritable solution à cette pandémie est encore à venir : les antirétroviraux sont certes efficaces, mais ils ne guérissent pas. Et, malheureusement, le développement de vaccins reste un échec, qu'ils soient prophylactiques (c'est-à-dire qui empêcheraient l'infection), ou qu'ils soient thérapeutiques (afin de guérir les malades).

UN RETORS VIRUS

Comment expliquer un tel décalage par rapport au développement éclair d'un vaccin efficace contre le Covid-19 ? D'abord, le VIH et le SARS-CoV-2 sont deux virus bien distincts. Le premier affaiblit nos défenses en ciblant les lymphocytes T de type CD4, des cellules clés qui orchestrent notre système immunitaire, tandis que le second vise les cellules des poumons et d'autres organes moins impliqués dans la protection de l'organisme. Ensuite, le VIH, en tant que rétrovirus, intègre son génome de façon pérenne dans l'ADN des cellules infectées, ce qui n'est pas le cas du SARS-CoV-2, même si les deux ont un génome en ARN. Cette différence importante rend plus difficile la mise en place de réponses immunitaires efficaces contre le VIH, qu'elles soient naturelles ou induites par un vaccin.

De plus, la capacité du VIH à muter est bien supérieure à celle du SARS-CoV-2. De fait, l'apparition de variants du SARS-CoV-2 s'observe à l'échelle de la population, ce qui pose déjà des problèmes évidents en termes d'efficacité vaccinale. En comparaison, les variants du VIH émergent au sein de l'individu même (un malade héberge plusieurs virus différents), ce

Les variants du SARS-CoV-2 apparaissent à l'échelle de la population, ceux du VIH émergent au sein de l'individu même

qui démultiplie les difficultés pour le développement d'un vaccin efficace pour tous. On connaît aujourd'hui des centaines de sous-types du VIH, qui correspondent chacun à des quasi-espèces.

Rappelons également que le développement de vaccins contre le SARS-CoV-2 a largement bénéficié des progrès en vaccinologie accomplis ces vingt dernières années, et justement en grande partie grâce à la recherche sur le VIH, qui ont facilité la mise en œuvre rapide de nouvelles approches, comme celle de l'ARN messager.

Le contexte pandémique joue aussi un rôle important. Par rapport au SARS-CoV-2, la transmission du VIH entre individus est beaucoup plus faible et plus facilement contrôlable. Le Covid-19 a pris une ampleur inédite, affectant directement ou indirectement l'ensemble de la population mondiale sur les plans sanitaire et économique, obligeant à réagir en urgence pour contrer le virus et à mobiliser des moyens jamais employés jusqu'alors. En outre, l'ampleur de la pandémie a rendu les essais vaccinaux beaucoup plus rapides à effectuer : plus le nombre de cas est élevé, plus les tests d'efficacité vaccinale seront parlants.

Ensemble, ces facteurs expliquent la différence de temps pour obtenir un vaccin performant contre le SARS-CoV-2 et le VIH. Contre ce dernier, même s'il n'a pas encore abouti, le chemin parcouru pour la mise au point d'un vaccin est déjà long, et riche d'enseignements.

ANTICORPS DÉCEVANTS

Initialement, le développement d'un vaccin contre le VIH s'est concentré sur l'induction d'une immunité humorale neutralisante, c'est-à-dire

passant par des anticorps, des protéines produites par les lymphocytes B. Cette immunité était considérée comme l'objectif principal pour prévenir l'infection par des agents pathogènes. Malheureusement, des essais de phase 3 fondés sur ce principe n'ont pas été à la hauteur des espérances. L'objectif était de favoriser la production d'anticorps dirigés contre l'un des composants essentiels du VIH, sa protéine d'enveloppe Env, avec laquelle il se fixe aux cellules qu'il infecte. Cette protéine Env est un édifice complexe constitué de plusieurs protéines distinctes, notamment la gp120, celle visée par les anticorps de l'essai, et la gp41 (*voir la figure page suivante*).

À mesure que les immunologistes mettaient en évidence le rôle central des lymphocytes T dans le contrôle de la maladie, ils réorientaient rapidement leurs travaux et consacraient beaucoup d'efforts au développement de vaccins induisant cette fois-ci ce type de lymphocytes. L'idée était que de tels vaccins ne préviendraient peut-être pas l'infection par le VIH, mais ils devaient ralentir la progression de la maladie et réduire la transmission du virus par les individus vaccinés infectés. En 2007, la société Merck lança par exemple un essai ambitieux de phase 2 (connu sous le nom de STEP) d'un vaccin induisant des lymphocytes T anti-VIH chez 3 000 volontaires séronégatifs pour le VIH à haut risque d'infection. Cependant, après un an seulement de suivi, le géant pharmaceutique a renoncé, le vaccin n'ayant pas du tout répondu aux attentes : le taux d'infections était plus élevé chez les vaccinés que dans le groupe contrôle.

Ces échecs récurrents ont plongé la communauté VIH dans l'une de ses périodes les plus

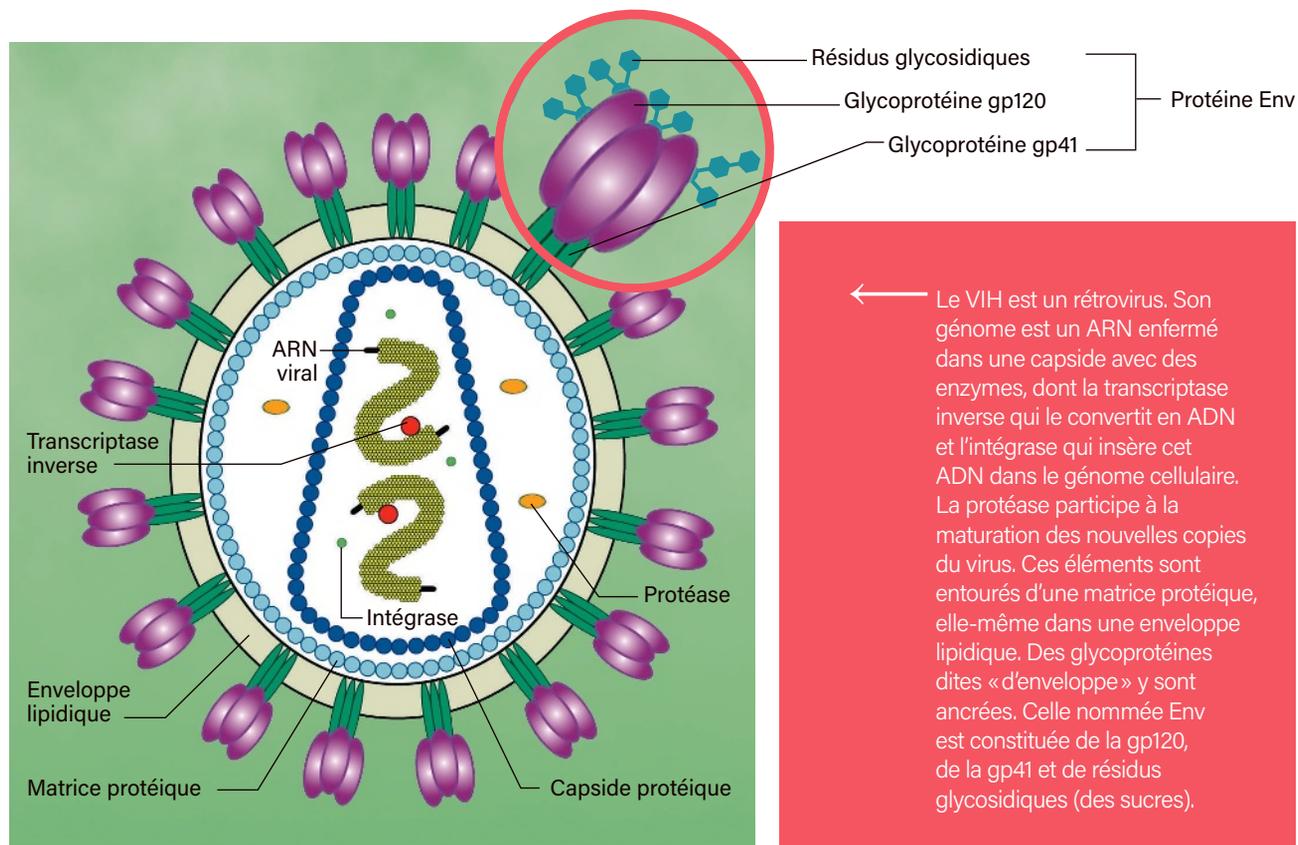
sombres à ce jour. Puis vint 2009, année où, après six ans de suivi, les résultats d'un autre essai clinique de phase 3, l'étude RV144, réalisée en Thaïlande, tombèrent. Il s'agissait de tester l'association de deux vaccins, inefficaces pris séparément : le ALVAC HIV, ciblant trois protéines virales dont Env du VIH, et le AIDSVAX B/E visant, lui, la gp120 seule. Les auteurs observèrent une réduction du taux d'infection de 31,2% chez les vaccinés par rapport au placebo. Bien que très modestes au regard des statistiques (74 sujets du groupe placebo ont été infectés par le VIH, contre 51 dans le groupe des vaccinés), ces nouvelles données encourageantes suffirent à redonner de l'espoir quant à la possibilité de développer un vaccin VIH préventif sûr et efficace.

Cette quête se heurte à trois obstacles majeurs. Comment surmonter la variabilité des virus ? Comment définir une réponse immunitaire efficace contre le VIH ? Quel type de vaccin induira une immunité appropriée chez

l'homme ? Ces défis ne seront relevés que par une compréhension plus approfondie de la biologie fondamentale du VIH et du fonctionnement de la réponse immunitaire.

DES ANTICORPS... D'ÉLITE

Nous avons évoqué les premiers espoirs déçus de vaccins fondés sur les anticorps, mais ils n'avaient pas dit leur dernier mot. Pourquoi lorsqu'un individu est infecté, ses anticorps sont-ils inefficaces contre le VIH ? Parce que cette réponse, d'un spectre d'action trop étroit, est aussi trop tardive pour bloquer l'échappement viral, c'est-à-dire l'émergence de variants viraux résistants. Toutefois, des neutralisateurs dits « d'élite », représentant environ 1% des personnes infectées, développent des anticorps d'une efficacité assez exceptionnelle. Ces anticorps neutralisants à large spectre, ou « bNABs » (pour *broadly neutralizing antibodies*) ciblent la protéine d'enveloppe Env du virus et neutralisent



← Le VIH est un rétrovirus. Son génome est un ARN enfermé dans une capside avec des enzymes, dont la transcriptase inverse qui le convertit en ADN et l'intégrase qui insère cet ADN dans le génome cellulaire. La protéase participe à la maturation des nouvelles copies du virus. Ces éléments sont entourés d'une matrice protéique, elle-même dans une enveloppe lipidique. Des glycoprotéines dites « d'enveloppe » y sont ancrées. Celle nommée Env est constituée de la gp120, de la gp41 et de résidus glycosidiques (des sucres).

Des contrôleurs dits « d'élite », représentant 1% des personnes infectées, développent des anticorps d'une efficacité assez exceptionnelle: les bNAbs

la majorité des quasi-espèces circulantes. On ignore encore pourquoi une si faible proportion de malades produisent de tels anticorps, mais on suppose que des facteurs génétiques et des paramètres liés au système immunitaire et au virus sont impliqués. Une dizaine de régions distinctes (on parle d'épitopes) reconnues par les bNAbs ont été identifiées sur la protéine Env du VIH: on parle alors de «sites de vulnérabilité» du virus. L'administration passive de ces bNAbs induit une diminution importante de la charge virale chez les humains infectés et une protection contre l'infection dans les modèles animaux du VIH.

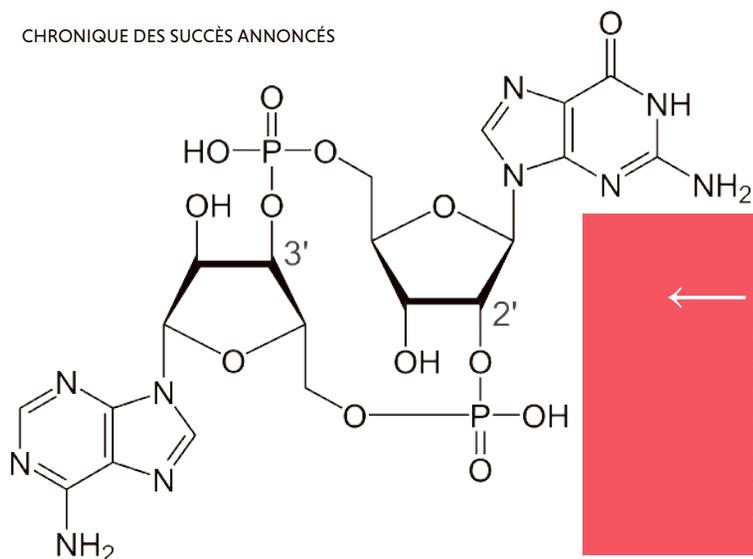
Un vaccin protecteur devrait donc idéalement induire des anticorps de type bNAbs, actifs contre la plupart des quasi-espèces de VIH. Des efforts considérables ont été fournis dans cette direction, mais sans succès à ce jour, et ceci pour deux raisons majeures. D'abord, les mécanismes immunitaires responsables de la formation de ces bNAbs n'ont été découverts qu'en 2013. Il s'agit de phénomènes de coévolution complexes entre virus et système immunitaire que l'on peut résumer ainsi: le virus échappe dans un premier temps à la reconnaissance des anticorps en mutant l'épitope d'Env ciblé par ces derniers; le système immunitaire riposte en continuant la diversification de la lignée de lymphocytes B (producteurs d'anticorps) engagée dans la réponse pour donner naissance à de nouveaux variants d'anticorps plus «matures», dont l'affinité pour les protéines Env mutantes est accrue. Grâce à cette sélection de type darwinien, ces anticorps sont donc plus adaptés aux virus d'échappement, qu'ils peuvent alors neutraliser, et possèdent également une meilleure efficacité et un spectre de neutralisation plus large.

Deuxième raison, il a fallu trente ans depuis la découverte du VIH pour que les chercheurs puissent reproduire en laboratoire l'édifice moléculaire complexe qu'est la protéine Env entière afin de mimer le plus fidèlement possible sa conformation naturelle à la surface du virus. Depuis 2013, ces protéines nommées SOSIP, qui se distinguent d'Env par de petits détails structuraux, révolutionnent la recherche vaccinale contre le VIH. Utilisées dès 2015 dans des schémas vaccinaux simples, elles ont déclenché pour la première fois chez l'animal la production d'anticorps neutralisants, efficaces contre plusieurs quasi-espèces du VIH, bien qu'ayant un spectre assez réduit.

REPRODUIRE L'ÉVOLUTION

Forts de ces données précliniques très encourageantes, les premiers essais chez l'homme ont débuté en 2019 afin de tester l'innocuité de telles protéines chez des sujets sains. Néanmoins, outre les protéines SOSIP désormais disponibles, les protocoles de vaccination doivent être développés spécifiquement pour stimuler l'évolution naturelle des lignées lymphocytaires B productrices de bNAbs observée chez les neutralisateurs d'élite.

Aucun vaccin n'y est parvenu à ce jour. Des progrès notables sur les stratégies vaccinales mimant ces processus coévolutifs ont toutefois été réalisés chez l'animal, et plaident pour une faisabilité chez l'homme. Dans le but d'induire des réponses d'anticorps de type bNAbs, divers immunogènes (des substances déclenchant une réponse immunitaire) sous forme de particules exposant plusieurs dizaines de copies d'antigènes



← La guanosine monophosphate-adenosine monophosphate cyclique (cGAMP) est l'association de deux nucléotides (les constituants de l'ADN) réunis par deux liaisons (3'et 2') formant ainsi un cycle. Cette molécule est un acteur essentiel du système immunitaire en ce qu'elle favorise la production de cytokines et d'anticorps. Pour cette raison, elle améliorerait l'efficacité des vaccins contre le VIH.

88

d'Env, donc des fragments, ou de type SOSIP, c'est-à-dire Env dans son entier, ont désormais été conçus et testés chez l'animal. Par exemple, l'association du peptide de fusion (un des sites de vulnérabilité d'Env ciblés par les bNAbs) et de la protéine SOSIP a de façon remarquable induit chez les macaques immunisés des bNAbs actifs contre 59% des 208 virus de VIH testés.

Pour qu'un vaccin contre le VIH soit le plus efficace possible, on estime que plusieurs types de bNAbs doivent être produits pour couvrir le plus de quasi-espèces virales possible et limiter l'émergence de virus d'échappement. Atteindre ce scénario idéal est compliqué en pratique, car il requiert l'utilisation de plusieurs immunogènes de type protéique capables de stimuler, indépendamment ou simultanément, la maturation de multiples lignées lymphocytaires B dirigées contre plusieurs sites de neutralisation.

LES ARN DANS L'ARÈNE

Dans ce contexte, l'utilisation de vaccins à base d'ARN, comme ceux utilisés contre le Covid-19, faciliterait très certainement la tâche des concepteurs. Pour quelles raisons? D'abord, l'ARN étant assez facile à produire, on peut combiner différents ARN pour déclencher plusieurs réponses immunitaires complémentaires et simultanées, ou non, contre des variants du VIH ou faire évoluer la réaction, par exemple pour provoquer la synthèse de bNAbs. Ensuite, et l'exemple du Covid-19 le montre, l'ARN est efficace pour induire une réponse immunitaire. D'ailleurs, la société Moderna, rendue célèbre pour son vaccin contre le SARS-CoV-2, a annoncé

le 18 août 2021 avoir lancé un essai de phase 1 pour un vaccin à ARN messager contre le VIH.

Parallèlement à ces efforts déployés dans la stimulation de la production d'anticorps efficaces, de nouvelles approches vaccinales contre le VIH ont récemment été explorées. Elles s'appuient cette fois sur des lymphocytes T, en l'occurrence les lymphocytes T CD8 cytotoxiques. Ces globules blancs sont des acteurs clés dans la lutte contre le VIH, en ce qu'ils détruisent les cellules infectées.

Ce n'est pas la première fois que des vaccins basés sur l'induction de lymphocytes T CD8 sont imaginés, mais les échecs successifs ont mis en évidence les obstacles à surmonter. De fait, les premières tentatives portaient du postulat simple que l'induction de réponses T spécifiques du VIH serait suffisante pour voir un effet du vaccin. Ce n'était pas le cas. En quoi consistent ces obstacles?

Le premier est la capacité du VIH à muter très rapidement sous pression de façon à échapper à la reconnaissance des lymphocytes T CD8 dès les premières semaines suivant l'infection, de la même façon qu'il le fait pour ne plus être reconnu par les anticorps. Les pressions immunologiques induites par un vaccin peuvent également provoquer une mutation rapide d'épitopes clés et conduire à une adaptation rapide du VIH au vaccin.

Pour surmonter ce problème, la conception du vaccin doit se concentrer sur les immunogènes des lymphocytes T qui incluent les régions les plus conservées du VIH, que nous connaissons de mieux en mieux. Ces régions incluent des épitopes invariants, car leur mutation

impliquerait des défauts de réplication insurmontables pour le virus. Ils constituent donc des cibles de choix pour un vaccin.

Autre difficulté, il importe d'identifier précisément quels attributs des lymphocytes T favorisent une immunité anti-VIH efficace, la qualité de ces cellules, et non leur quantité, étant apparue comme un déterminant majeur. Les recherches montrent ainsi qu'un contrôle efficace de la réplication du VIH est obtenu par les lymphocytes T CD8, dotés de plusieurs fonctions à la fois (sécrétion de cytokines antivirales, cytotoxicité, prolifération...). La localisation dans l'organisme de ces lymphocytes T CD8 est un autre enjeu clé pour le contrôle du VIH. Compte tenu de l'importance des muqueuses dans la transmission du VIH, l'induction de ces cellules spécifiques du VIH de haute qualité et résidant dans ces tissus est certainement une nécessité.

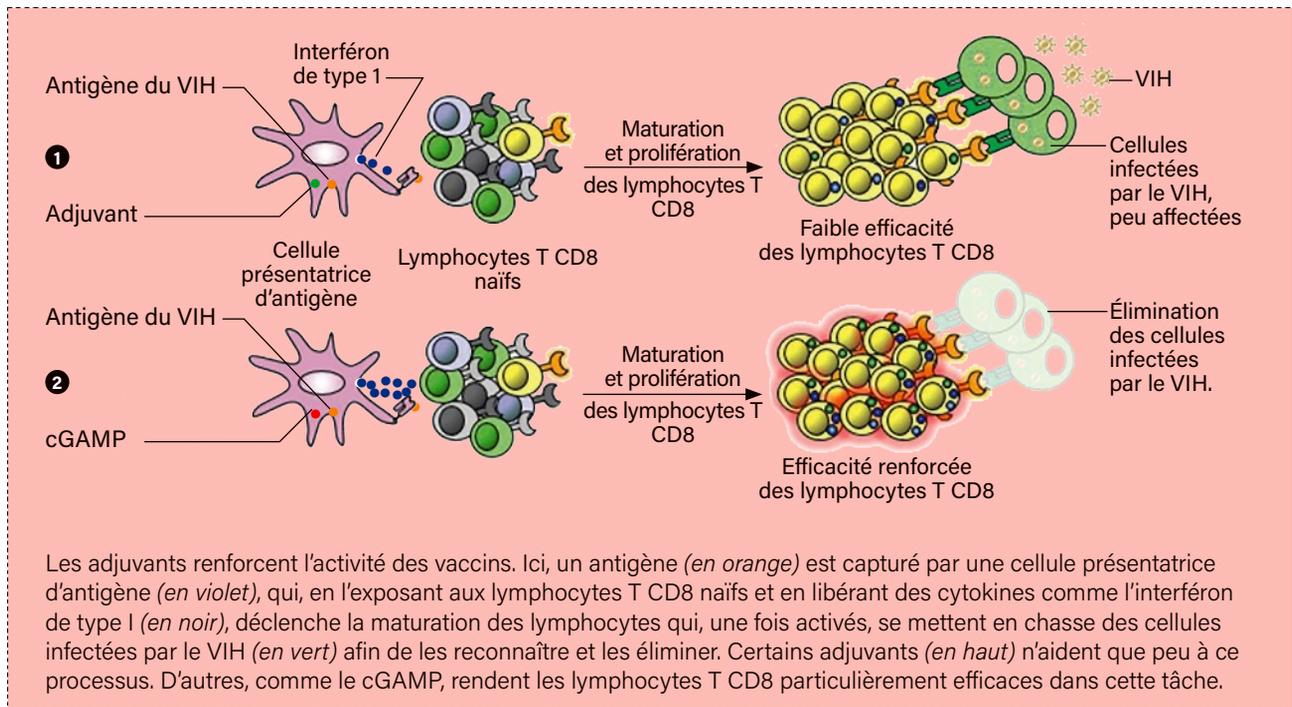
Différentes approches sont explorées dans des modèles animaux et humains afin d'induire de tels lymphocytes. De l'ADN plasmidique, de l'ARN messager, diverses souches atténuées de virus (poxvirus, adénovirus, lentivirus, herpèsvirus...), ainsi que plusieurs

voies d'immunisation sont testées pour définir les meilleures formulations de vaccins. Ces différents vecteurs et facteurs influencent la localisation antigénique et le type de cellules immunitaires recrutées, et par conséquent, la qualité de la réponse des lymphocytes T mémoires qui s'ensuit.

DES ADJUVANTS QUI RÉVEILLEN... ET TUENT

De plus, l'utilisation d'adjuvants, c'est-à-dire de composés, inactifs seuls, mais augmentant l'efficacité du vaccin, offre des résultats très intéressants. Par exemple, la guanosine monophosphate-adénosine monophosphate cyclique (cGAMP) facilite l'activation spécifique des lymphocytes T CD8 et leur différenciation en cellules particulièrement efficaces pour reconnaître et éliminer des cellules infectées par VIH *in vitro* (voir la figure ci-dessous). Ces résultats ont été confirmés *in vivo* chez des souris contre un virus exprimant des antigènes du VIH.

Ces résultats ouvrent aussi la voie à des stratégies dites de «*shock and kill*» afin d'éliminer chez les malades les cellules réservoir. Ces



cellules sont infectées, mais ne produisent plus de virus à cause des traitements anti-rétroviraux : l'infection reste latente et reprend dès l'absence de traitement. Ces cellules échappant au contrôle immunitaire seraient réveillées (le *shock*) et puis éliminées (le *kill*) grâce à des réponses lymphocytaires T CD8 efficaces, induites à l'aide d'un adjuvant comme le cGAMP.

D'autres pistes encore sont explorées pour espérer venir à bout du VIH. De fait, un nouveau concept de vaccin thérapeutique fondé sur des interventions immunologiques a prouvé son efficacité dans des modèles animaux et dans des expériences *in vitro*. Une de ces pistes est celle des cytokines, ces composés qui coordonnent les acteurs du système immunitaire. En effet, les interleukines IL2, IL7 et IL15 sont importantes pour la survie des lymphocytes T et se complètent dans leur rôle, allant de l'induction des fonctions des lymphocytes T naïfs à la survie à long terme des lymphocytes T mémoires. En particulier, l'IL15 est un candidat très prometteur. Dans ce cadre, de nouvelles thérapies ciblant cette cytokine, comme les molécules N-803 et hetIL15, sont testées dans des essais précliniques dans lesquels elles ont déjà fait montre de leur efficacité à améliorer les fonctions cytotoxiques des lymphocytes T CD8 et des cellules dites « tueuses » (NK, pour *natural killers*).

à améliorer les réponses immunitaires face au VIH ; elle est basée sur les cellules dendritiques. Ces cellules occupent une place importante dans la vaccination car elles sont très efficaces pour capturer, traiter et présenter les antigènes aux lymphocytes T, qui apprennent ainsi à les reconnaître. L'idée est de prélever des cellules dendritiques chez des patients infectés, de les « charger » *in vitro* avec des antigènes viraux, puis de les injecter à ces mêmes patients. Cependant les résultats des premières études en ce sens n'ont pas été concluants, car il y a eu un rebond de la charge virale après l'arrêt du traitement. D'autres études cliniques ciblant cette fois des molécules comme le CD40, qui, directement à la surface des cellules dendritiques, joue un rôle important dans leur activation et leur maturation, sont en cours. Cette stratégie a d'ores et déjà fait ses preuves dans des modèles animaux.

L'importance pour un vaccin efficace contre le VIH de s'adapter à la variabilité du virus, d'induire une forte réponse immunitaire de qualité et de cibler les bons compartiments semble évidente avec le recul. Pourtant, il a fallu plus de trente ans de travail acharné pour le comprendre. Maintenant que le « cahier des charges » est bien établi, et au regard des progrès récents accomplis, les heures sombres appartiennent peut-être définitivement au passé...

90

DU CANCER AU VIH

Une attention particulière a également été portée vers les points de contrôle immunitaire (PCI). Ces molécules essentielles à la régulation des réponses immunitaires réfrènent l'activation et la prolifération des lymphocytes T ainsi que leurs fonctions quand cela est nécessaire, évitant ainsi l'emballlement du système immunitaire. Intervenir sur les PCI est au cœur des immunothérapies, dont l'objectif est d'améliorer les réponses immunitaires contre les tumeurs, qui détournent ces PCI à leur profit. Plusieurs composés désormais en bonne place dans l'arsenal thérapeutique anticancéreux sont aujourd'hui en lice pour devenir des molécules immuno-thérapeutiques anti-VIH. Des essais cliniques sont en cours chez des patients cancéreux infectés par le VIH. Ces avancées majeures fournissent une base scientifique pour le développement de thérapies combinées puissantes afin d'améliorer les réponses immunitaires et ainsi contrôler la répllication du virus.

Une dernière stratégie qui a aussi fait ses preuves dans le domaine du cancer pourrait aider

— Les auteurs —

> Victor Appay

est directeur de recherche à l'Inserm et travaille au laboratoire ImmunoConcept, à l'université de Bordeaux.

> Hugo Mouquet

dirige le laboratoire d'Immunologie humorale à l'institut Pasteur-Inserm, à Paris.

> Nabila Seddiki

est directrice de projets au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA).

Les auteurs reçoivent des financements pour leur recherche de l'Inserm, de l'institut Pasteur, du CEA, de l'ANRS et du Sidaction.

— À lire —

> N. Seddiki *et al.*, The potential of immune modulation in therapeutic HIV-1 vaccination, *Vaccines*, vol. 8(3), 2020.

> A. Gutjahr *et al.*, The STING ligand cGAMP potentiates the efficacy of vaccine-induced CD8+ T cells, *JCI Insight*, vol. 4(7), e125107, 2019.

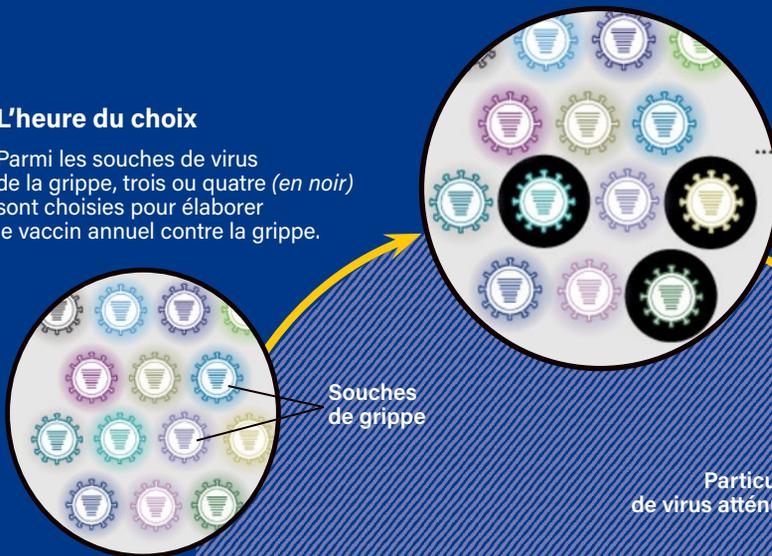
> A. Ellis-Connell *et al.*, ALT-803 transiently reduces simian immunodeficiency virus replication in the absence of antiretroviral treatment, *J. Virol.*, vol. 92(3), e01748-17, 2018.

> H. Gruell *et F. Klein*, Antibody-mediated prevention and treatment of HIV-1 infection, *Retrovirology*, vol. 15, p. 73, 2018.

Vers un vaccin universel contre la grippe

1 L'heure du choix

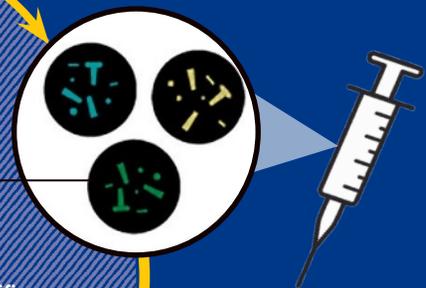
Parmi les souches de virus de la grippe, trois ou quatre (*en noir*) sont choisies pour élaborer le vaccin annuel contre la grippe.



Souches de grippe

2 Le vaccin

Le vaccin est conçu à partir de virus affaiblis afin de présenter à l'organisme les antigènes à reconnaître.



Particules de virus atténués

Le vaccin actuel

Grâce à un réseau de surveillance international, les spécialistes de la grippe repèrent les différentes souches virales circulant susceptibles de se propager dans le monde. Une fois identifiées, elles servent à élaborer le vaccin annuel contre la grippe. Mais quand une souche qui prolifère ne compte pas parmi celles sélectionnées au départ, le vaccin est caduc.

Anticorps spécifiques de la grippe

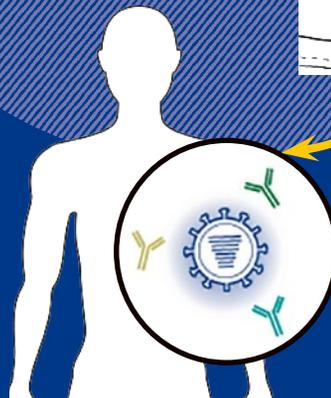


3 Immunité

L'organisme produit des anticorps dirigés contre les antigènes présentés par le vaccin de façon à ensuite neutraliser un virus doté de ces mêmes antigènes.

4 Contrainte

Le système immunitaire ne reconnaît que les virus retenus pour le vaccin – donc pas une souche non repérée au départ qui se propagerait plus que prévu.



— À lire —

> Y. Du et al, *Science*,
vol. 359, pp. 290-296, 2018.

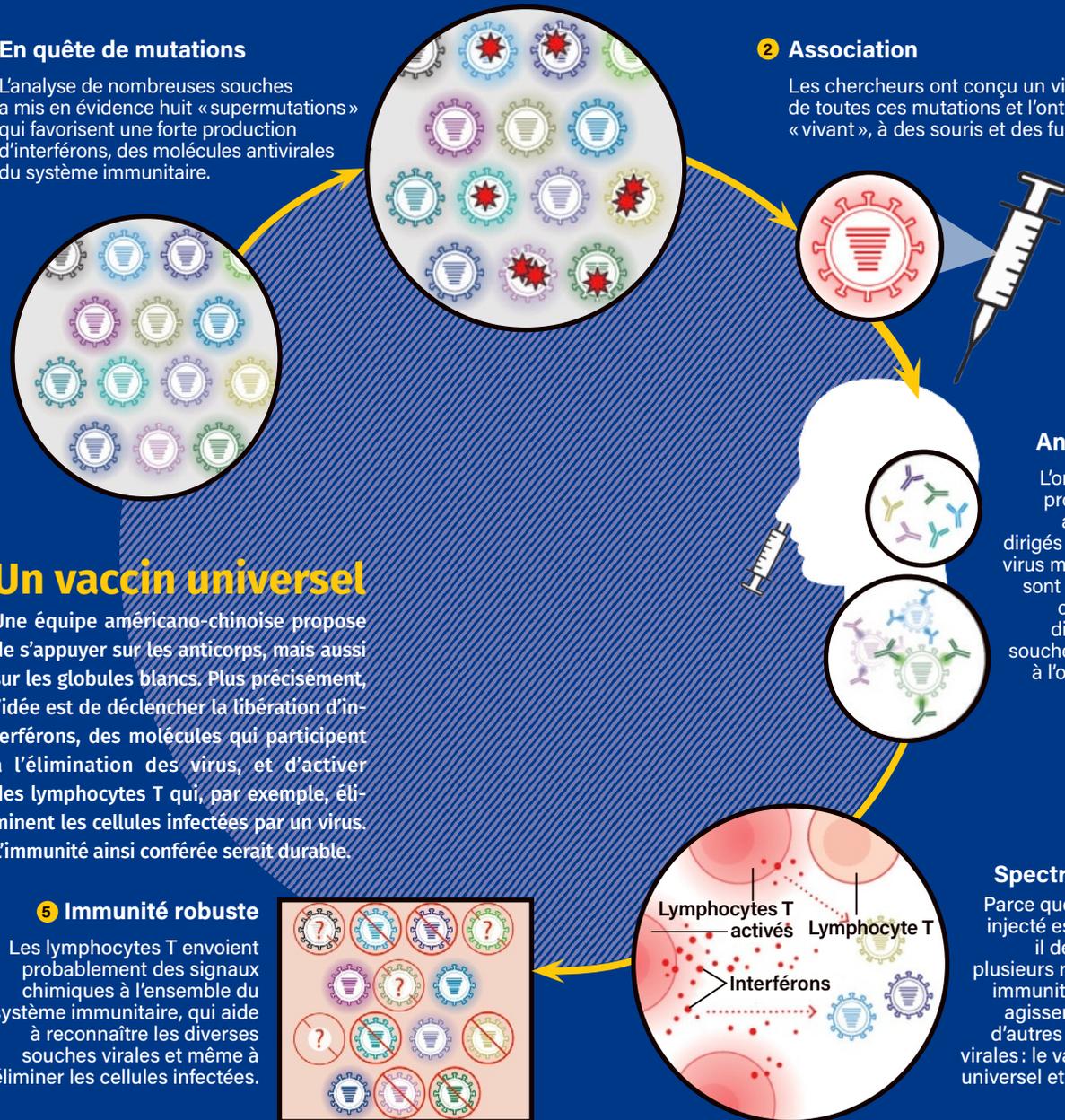
Le virus de la grippe mute facilement, obligeant à la conception d'un nouveau vaccin chaque année. Ce n'est pas une fatalité, et l'on imagine des vaccins universels. Voici une des pistes suivies.

1 En quête de mutations

L'analyse de nombreuses souches a mis en évidence huit « supermutations » qui favorisent une forte production d'interférons, des molécules antivirales du système immunitaire.

2 Association

Les chercheurs ont conçu un virus doté de toutes ces mutations et l'ont inoculé, « vivant », à des souris et des furets.



Un vaccin universel

Une équipe américano-chinoise propose de s'appuyer sur les anticorps, mais aussi sur les globules blancs. Plus précisément, l'idée est de déclencher la libération d'interférons, des molécules qui participent à l'élimination des virus, et d'activer des lymphocytes T qui, par exemple, éliminent les cellules infectées par un virus. L'immunité ainsi conférée serait durable.

5 Immunité robuste

Les lymphocytes T envoient probablement des signaux chimiques à l'ensemble du système immunitaire, qui aide à reconnaître les diverses souches virales et même à éliminer les cellules infectées.

3

Anticorps

L'organisme produit des anticorps dirigés contre le virus mutant: ils sont efficaces contre les différentes souches virales à l'origine du vaccin.

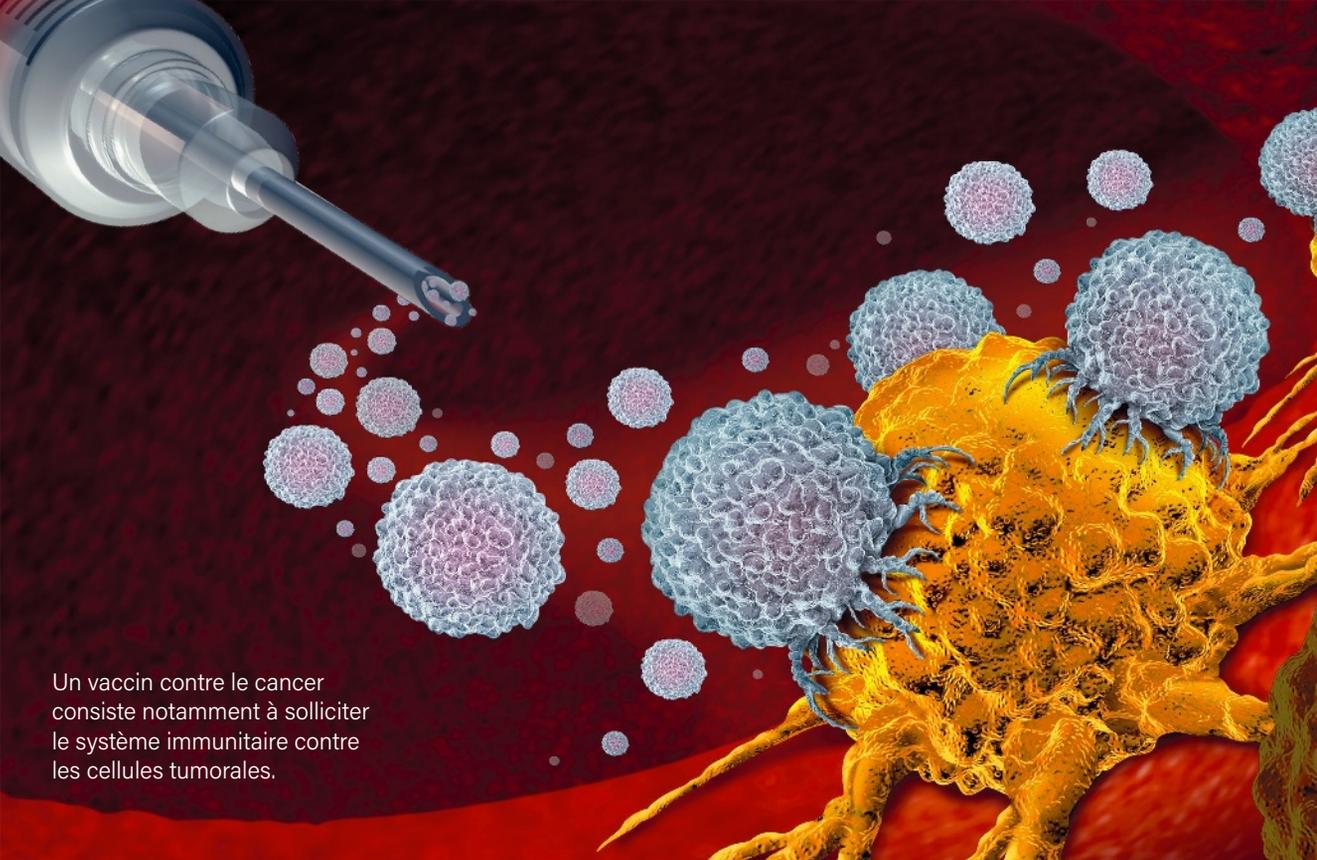
4

Spectre large

Parce que le virus injecté est vivant, il déclenche plusieurs réactions immunitaires qui agissent contre d'autres souches virales: le vaccin est universel et durable.

Vaincre le cancer: du rêve à la réalité

94



Un vaccin contre le cancer
consiste notamment à solliciter
le système immunitaire contre
les cellules tumorales.

© LightSpring/shutterstock.com

Longtemps inimaginable, l'idée d'un vaccin anticancer ne s'est imposée que depuis le début du XXI^e siècle. Les obstacles apparus sur le chemin sont en passe d'être surmontés.

Éric Tartour



Le 18 juin 2021, la société BioNTech a injecté la première dose d'un vaccin à l'un des 120 patients enrôlés dans un essai de phase 2. Le produit consiste, entre autres, en un ARN messager et la cible est... le cancer de la peau, le mélanome, à un stade avancé. Ainsi, la technologie développée avec succès par la même entreprise contre le SARS-CoV-2 trouverait-elle des applications en cancérologie? Et, plus largement, des vaccins seraient-ils pertinents contre des cancers?

L'association peut paraître inattendue tant les vaccins ont gagné leurs lettres de noblesse dans la lutte contre de nombreuses maladies infectieuses, comme la variole, la rougeole, le tétanos... et, bien sûr, le Covid-19. De fait, ce lien entre vaccination et maladies infectieuses est historique: Edward Jenner conceptualisa le principe de vaccin contre la variole à la fin du XVIII^e siècle et Louis Pasteur se rendit célèbre à la fin du XIX^e siècle pour sa découverte du vaccin contre la rage. Cependant, même si elle est plus récente, l'idée d'un vaccin anticancer est riche de promesses, nous le verrons, entretenues par diverses découvertes et études nouvelles particulièrement encourageantes.

Les premiers travaux sur le sujet ne datent que de la fin du XX^e siècle. En effet, si le rôle du système immunitaire dans la lutte contre les agents pathogènes est connu de longue date, son implication dans le contrôle des tumeurs a fait l'objet de débats, finalement clos par des travaux

pionniers. D'abord, Robert Schreiber, de l'université de Washington, a montré que des souris avec un système immunitaire déficient développaient plus souvent des cancers. Puis Thierry Boon, de l'université catholique de Louvain, et Steve Rosenberg, de l'institut américain de cancérologie, à Bethesda, ont apporté la preuve que les cellules du système immunitaire reconnaissent bien des molécules exprimées par les tumeurs. Dès lors, l'immunosurveillance des cancers était établie.

DES VIRUS ONCOGÉNIQUES

À partir de ce moment, il apparaissait logique de penser que la stimulation du système immunitaire par des vaccins aiderait au contrôle des tumeurs, qu'ils soient préventifs (comme celui de Jenner), quand la tumeur n'est pas encore détectable, ou bien thérapeutiques (celui de Pasteur) lorsque le cancer est déjà installé. Les premiers sont particulièrement indiqués pour les cancers dus à un agent infectieux, même si un vaccin préventif anticancer a aussi été envisagé pour d'autres indications chez certaines populations à risque comme les fumeurs. Ainsi, l'antigène Muc1 (une protéine des mucus) a fait l'objet de plusieurs études, dont une menée par notre équipe, mais les résultats n'ont pas été à la hauteur des attentes.

Environ 15% des cancers sont associés à des virus. Ainsi les papillomavirus (HPV) dits

«oncogéniques» sont responsables de plus de 650 000 cancers dans le monde chaque année dont plus de 90% des cancers du col de l'utérus, 30% des cancers des voies aérodigestives supérieures, 90% des cancers de l'anus... Quant au virus de l'hépatite B, il fait plus de 800 000 morts par an, essentiellement dus à une maladie cirrhotique et au cancer du foie. Le virus d'Epstein Barr serait à l'origine de 1 à 2% de tous les cancers dont celui du nasopharynx, certains lymphomes et un sous-groupe de cancers de l'estomac.

Or des vaccins contre les papillomavirus les plus oncogéniques et le virus de l'hépatite B existent et sont efficaces. En 2020, Jiayao Lei, de l'institut Karolinska, à Stockholm, et ses collègues ont ainsi montré que les adolescentes vaccinées contre le papillomavirus développaient moins de lésions précurseuses (ou préneoplasiques) et de cancers du col de l'utérus. Elles échappent ainsi aux traitements de ces tumeurs, lourds et d'une efficacité modérée. En novembre 2020, au vu de l'efficacité de ces vaccins, l'OMS a lancé un programme d'éradication du cancer du col de l'utérus dans le monde d'ici à 2030 par une vaccination de masse des adolescentes. En France, 6300 cancers liés aux HPV et un millier de décès seraient évités grâce à la vaccination, mais la couverture, estimée entre 35 et 40% de la population visée, est encore insuffisante. Les femmes ne sont pas les seules concernées : la Haute autorité de santé (HAS) recommande depuis janvier 2021 la vaccination contre les HPV à tous les garçons de 11 à 14 ans.

Pour le cancer du foie, de grandes campagnes de vaccination de la population taïwanaise contre le virus de l'hépatite B a réduit de plus d'un tiers la fréquence de la maladie dans ce

— En bref —

- > Stimuler le système immunitaire par des vaccins aiderait au contrôle des tumeurs, comme c'est déjà le cas pour les cancers d'origine infectieuse.
- > Dans ce domaine, la technique de l'ARN messager apparaît prometteuse.
- > Pour ce faire, il s'agit d'identifier les bons antigènes à cibler : leur origine se situe dans des mutations de gènes, dans celles de l'ADN non codant, dans les bactéries nichées au cœur des tumeurs...
- > Il importe également de déjouer les mécanismes par lesquels les cancers échappent aux assauts du système immunitaire.

pays. Pourquoi un tiers seulement ? Parce que le cancer du foie a des causes multiples, le virus n'étant que l'une d'elles. Néanmoins, les résultats obtenus démontrent la faisabilité et la pertinence de démarches de santé publique de ce type pour prévenir l'apparition de cancers. En France, il faut se réjouir de l'élargissement de la couverture vaccinale qui est de l'ordre de 50% à l'âge de 11 ans et atteint pour les nourrissons près de 90%. Dans les décennies à venir, on peut espérer un impact positif sur l'incidence de ce cancer alors qu'elle a augmenté ces dernières années (10 500 cas recensés en 2018 contre 1 800 en 1980).

Efficace face aux cancers liés à un agent infectieux, la vaccination est une autre affaire dans les autres cas. Il s'agit cette fois de stimuler une réponse immunitaire. Mais laquelle ? Les vaccins préventifs contre les maladies infectieuses reposent sur l'induction d'anticorps neutralisants, des protéines produites par des lymphocytes B, qui empêchent l'agent pathogène d'entrer dans la cellule en bloquant en général sa liaison à son récepteur. Lorsque cet agent pathogène infecte déjà des cellules ou dans le cas de cellules tumorales, la réponse immunitaire s'appuie cette fois sur les lymphocytes T. On distingue les lymphocytes T CD8 qui, cytotoxiques, éliminent directement les cellules infectées ou tumorales et les lymphocytes T CD4 qui aident à la différenciation des lymphocytes B et des CD8.

Ces derniers exercent leur cytotoxicité par différents mécanismes, comme la sécrétion de molécules qui déclenchent l'autodestruction des cellules tumorales ou l'expression de protéines membranaires qui, de la surface des CD8, interagissent avec d'autres exposées sur la cellule cible

En France, 6 300 cancers liés aux papillomavirus et un millier de décès seraient évités grâce à la vaccination, mais la couverture vaccinale est encore insuffisante

et conduisent au même résultat. Différents travaux ont mis en évidence une corrélation entre la capacité à générer des lymphocytes T CD8 contre les cellules tumorales et l'efficacité des vaccins anticancer : plus l'organisme sait produire des CD8 plus un vaccin fonctionnera. Or si les stratégies vaccinales dont nous disposons sont bien validées pour l'induction d'anticorps, il n'en est pas de même pour celle de lymphocytes T CD8 dans l'organisme, un phénomène qu'il est encore difficile de déclencher. Les vaccins à ARN sur lesquels nous reviendrons changeront peut-être la donne. Quoi qu'il en soit, les anticorps et les lymphocytes T doivent reconnaître les cellules tumorales. De quelle façon ? En d'autres termes, quelles sont les cibles antigéniques des vaccins anticancer ?

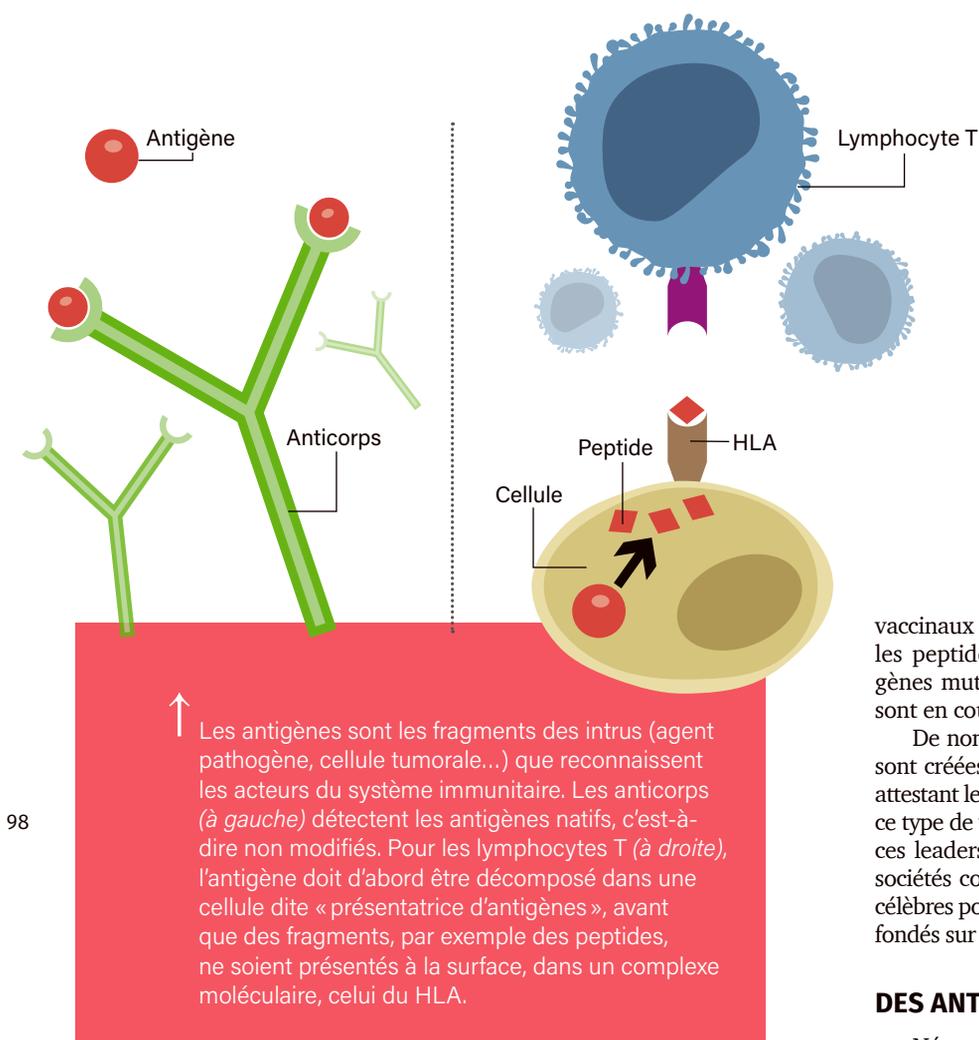
LA QUÊTE DE L'ANTIGÈNE

Les anticorps reconnaissent les antigènes, c'est-à-dire les macromolécules protéiques, polysaccharidiques ou lipidiques caractéristiques de la cible, dans leur état natif, non modifié. Au contraire, les lymphocytes T reconnaissent des fragments d'antigène exposés à la surface des cellules dans des « présentoirs », les molécules HLA (voir la figure page suivante), les fragments résultant de la dégradation de l'antigène par une machinerie intracellulaire. Dans le cas d'antigène protéique, les fragments sont des peptides qui s'associent avec les HLA pour former un complexe HLA-peptide. La découverte de molécules spécifiques d'une tumeur et reconnues par les anticorps ou les lymphocytes T a été une longue quête. En dehors des protéines dérivées d'oncovirus découvertes précédemment, ce n'est qu'en 1991 que

Pierre van der Bruggen, du groupe de Thierry Boon, a identifié le premier antigène reconnu par des lymphocytes T, en l'occurrence *MAGE 1* (pour *Melanoma antigen 1*), associé à des cancers de la peau. De façon surprenante, cet antigène appartient à une famille de protéines nommées « cancer/testis antigens » (CT), car elles sont produites, d'une part dans les cellules germinales mâles et femelles chez qui elles ne suscitent pas de réaction immunitaire, mais aussi, d'autre part, par les cellules de plusieurs cancers (peau, donc, et foie, poumon, vessie...) : les cellules normales et non sexuelles en sont dépourvues. Selon des données récentes, des réponses immunologiques intéressantes sont possibles contre ce type d'antigènes.

D'autres familles d'antigènes reconnues par le système immunitaire sont surexprimées dans les tumeurs, mais le sont aussi, dans une moindre mesure, par les cellules normales. Une vaccination visant ces antigènes induira alors à la fois une réponse antitumorale et une autre dirigée contre ces cellules normales dans une sorte de phénomène auto-immun. Sur un plan immunologique, la découverte de ces antigènes a été une surprise, car classiquement, les lymphocytes sont éduqués (dans le thymus pour les T et la moelle osseuse pour les B) pour ne pas reconnaître des molécules du soi. Ici, ils seraient sensibles à une différence quantitative. Dans un tel contexte, la vaccination se doit donc d'être bien réfléchie pour ne pas déclencher d'effets secondaires trop réhibitifs.

Enfin, grâce aux nouvelles techniques de séquençage de l'ADN, on accède rapidement au profil de la tumeur d'un individu, c'est-à-dire à l'ensemble des mutations qui la caractérisent. La



98

fréquence de ces mutations varie selon les tissus, ceux ayant la plus élevée étant les mélanomes, les cancers du poumon, les cancers de la vessie et un sous-groupe de cancers du côlon. Les protéines codées par ces gènes mutés ne sont pas reconnues comme des marqueurs du soi par le système immunitaire et en tant qu'antigènes induisent donc de plus fortes réponses immunitaires sans risque auto-immun. Désormais, des algorithmes déterminent les mutations qui seront les mieux reconnues par les lymphocytes T et donc à privilégier par le vaccin.

Différents groupes ont montré que ces peptides mutés déclenchent des réponses lymphocytaires T persistant pendant plusieurs années chez des patients atteints de mélanomes ou de gliomes (des tumeurs cérébrales). D'autres essais

vaccinaux fondés sur des néoépitoypes, c'est-à-dire les peptides issus des protéines codées par les gènes mutés et présentés par le complexe HLA, sont en cours pour de nombreux autres cancers.

De nombreuses sociétés de biotechnologies se sont créées autour de ce concept de néoépitoypes, attestant le dynamisme et le transfert en clinique de ce type de vaccins personnalisés. On retrouve dans ces leaders industriels de vaccins anticancer des sociétés comme BioNTech et Moderna, devenues célèbres pour leur vaccins anti-Covid-19, tous deux fondés sur la même technologie à base d'ARN.

DES ANTIGÈNES INÉDITS

Néanmoins, des critiques sur l'utilisation d'antigènes issus de gènes mutés sont apparues, notamment de la part de Claude Perreault, de l'université de Montréal. En effet, son équipe a montré que parmi les peptides présentés par des molécules HLA à la surface des cellules tumorales, peu de mutations de gènes étaient représentées : 3 en moyenne sur les 500 mutations présentes dans le mélanome. En d'autres termes, les antigènes spécifiques des tumeurs ne sont pas à rechercher dans les gènes mutés. D'où viennent-ils alors ?

En fait, la majorité des peptides dériveraient de protéines aberrantes, issues de séquences normalement non codantes du génome (non traduites en protéines), et qui ont été néanmoins produites à la suite de mutations ayant eu lieu cette fois en dehors de la partie codante des gènes (voir la figure, page 100). D'autres peptides étaient dérivés de gènes insérés dans le génome et réduits au silence à la suite d'anciennes infections par des rétrovirus. Dans des modèles précliniques, ces

peptides particuliers ont déclenché des réponses lymphocytaires T et empêché le développement de tumeurs. Ce type d'antigènes a plusieurs avantages par rapport à ceux résultant de gènes mutés, dont celui d'être potentiellement partagé par de nombreuses tumeurs y compris par celles ayant peu de mutations.

Très récemment, Yardena Samuels, de l'institut Weizmann, à Rehovot, en Israël, et ses collègues ont découvert une nouvelle classe d'antigènes inédite associés aux tumeurs : il s'agit de peptides dérivés de bactéries constituant le microbiote des tumeurs. En effet, on sait depuis peu que les tumeurs constituent des niches écologiques où prolifèrent des bactéries, parfois à l'intérieur même des cellules, qui influent sur la réponse immunitaire et sur celle des patients aux traitements. Les biologistes ont mis en évidence, dans le cas du mélanome, près de 300 antigènes d'origine bactérienne exposés par les HLA de classe I et II. Plus de 40 espèces de microorganismes étaient représentées ! De possibles applications pour la mise au point de vaccins anticancer sont d'ores et déjà imaginées.

Quel que soit le type d'antigènes retenu pour la conception d'un vaccin, il importe avant tout de savoir s'il est essentiel à la survie de la cellule tumorale : si oui, cette dernière ne trouvera pas une parade pour contrecarrer le système immunitaire. Reste ensuite à administrer le vaccin.

Pour ce faire, différentes plateformes vaccinales ont été évaluées et, parmi elles, l'ARN apparaît comme une approche séduisante. D'ailleurs, elle a d'abord été évaluée dans les vaccins anticancer avant d'être testée avec succès pour les vaccins anti-Covid. Le groupe d'Uğur Şahin,

celui qui a développé le vaccin anti-Covid-19 de BioNTech/Pfizer, a montré récemment qu'un ARN codant des antigènes du groupe «cancer/testis» induit chez des patients atteints de mélanomes métastatiques des lymphocytes CD4 et CD8.

LE CANCER SE REBIFFE

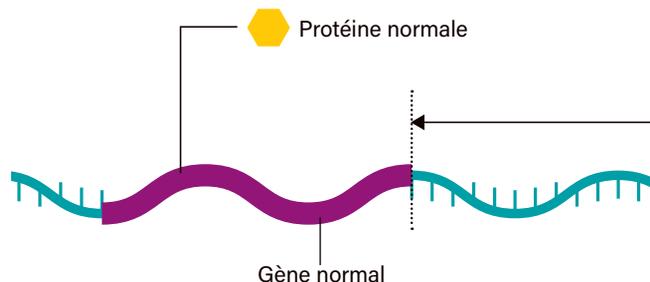
Il y a cependant loin de la coupe aux lèvres, car contrairement aux vaccins préventifs ou anti-infectieux, les vaccins anticancer sont confrontés à différents mécanismes d'échappement mis en place par les cellules tumorales pour se protéger des anticorps et des lymphocytes T. Ainsi, on sait qu'autour de la cellule tumorale, le microenvironnement, composé de cellules ou de molécules dérivées du système immunitaire, est immunosuppresseur et forme ainsi une sorte de bouclier. Tout se passe comme si la cellule tumorale cooptait à son avantage le système immunitaire pour inhiber la réponse antitumorale. Pour cette raison, les vaccins anticancer sont de plus en plus associés à des molécules capables de vaincre cet environnement réfractaire.

D'autres mécanismes, notamment dans les tumeurs métastatiques, ont été observés, comme la diminution de l'expression d'antigènes ou de molécules du HLA : de la sorte, la cellule tumorale se fait «discrète» et est moins reconnue par le système immunitaire.

Plus encore, au contact des tumeurs, les lymphocytes T exprimant des récepteurs, comme PD-1, sont inactivés lorsque ces derniers se lient à

La majorité des antigènes tumoraux dériveraient de protéines aberrantes, issues de séquences normalement non codantes du génome

→ Parmi les antigènes tumoraux, certains résultent d'une mutation entraînant l'apparition d'une protéine différente de celle codée normalement. Les plus fréquents naissent d'une mutation dans des régions non codantes de l'ADN, c'est-à-dire d'ordinaire jamais traduites en protéines. Là, l'anomalie se traduit par la synthèse d'une protéine aberrante, reconnue par le système immunitaire.



des molécules (PD-L1 ou PD-L2) présentes sur les cellules tumorales inactivés. Le blocage de cette interaction par des anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1 est à l'origine des traitements modernes d'immunothérapie qui ont révolutionné la cancérologie et ont valu à James Allison et Tasuku Honjo, le prix Nobel de médecine en 2018.

100

UN BILAN D'ÉTAPE

Au vu de ces récents progrès, que peut-on retenir des premiers essais cliniques des vaccins anticancer? D'abord, en monothérapie, ils n'ont un intérêt que sur des lésions tumorales de faible volume. Chez des patientes avec des lésions préneoplasiques du col de l'utérus de petite taille, un vaccin ciblant les protéines E6 et E7 des HPV (elles favorisent la cancérogenèse) a entraîné une régression de ces lésions dans plus de 80% des cas.

Chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à l'hormonothérapie, récidivant, mais peu symptomatiques, un vaccin ciblant le PSA (pour *prostate specific antigen*) a augmenté la survie de quatre mois. Enregistrés par la Food and Drug Administration (FDA), ces résultats étaient importants, car ils validaient le concept de vaccins anticancer en clinique. Néanmoins, sa conception complexe (on modifie des cellules dites « dendritiques » de façon qu'elles présentent le PSA aux lymphocytes T), son coût élevé et l'amélioration modeste de la survie des patients n'a pas entraîné son développement.

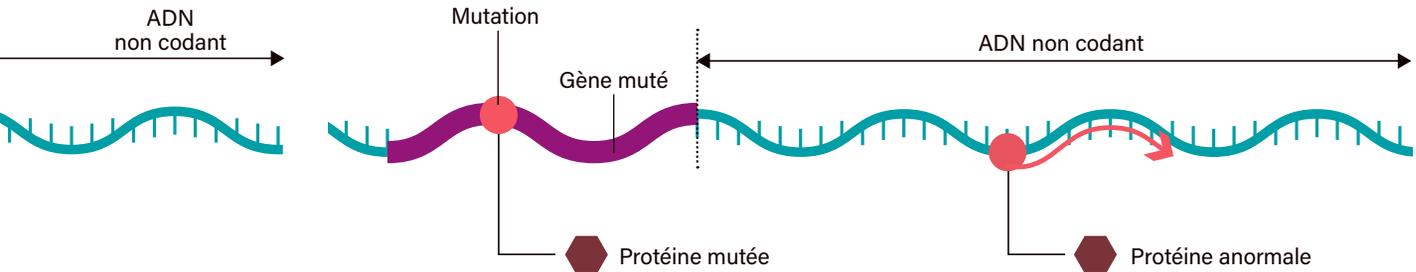
Concernant les tumeurs métastatiques, les vaccins anticancer associés à des traitements anti-PD-1/PDL-1 ont montré des premiers signes

d'efficacité. Ainsi, chez des patientes avec des cancers du col de l'utérus avancé, un vaccin à ADN ciblant là encore les protéines E6 et E7 associé à un anticorps anti-PD-1 a entraîné plus de 40% de réponses positives. Dans le groupe contrôle, avec uniquement l'immunothérapie, seules 14% des malades réagissaient bien.

Dans une autre étude, chez des patients avec des tumeurs associées à des HPV, essentiellement des tumeurs des voies aérodigestives supérieures, un taux de réponse de 33% a été observé en combinant des longs peptides dérivés des protéines E6 et E7 à un anti-PD-1. Dans ces indications, un anti-PD-1 seul n'entraîne qu'un taux de réponse entre 16 et 20%.

Enfin, chez des patients atteints de mélanomes résistants aux anti-PD-1, un vaccin à ARN incluant des antigènes du groupe « cancer/testis » associé à un anti-PD-1 a obtenu un taux de 35% de réponses cliniques objectives (le vaccin aide à lever la résistance), contre 12% avec le vaccin en monothérapie.

La combinaison d'un vaccin avec un bloqueur de l'axe PD-1/PD-L1 offre donc déjà des résultats prometteurs. Le groupe de James Gullely, de l'institut américain de cancérologie, à Bethesda, lors du dernier congrès de la société américaine de cancérologie (Asco) en 2021, a présenté des données cliniques où cette combinaison est associée à d'autres agents levant l'immunosuppression, comme un inhibiteur de TGF alpha et une cytokine activatrice (IL12). Sur 25 patients atteints de cancers avancés liés à l'HPV, cette triple combinaison a conduit à une réponse favorable durable chez 55% des patients dont la moitié était résistante aux anti-PD-1 seuls.



Ces divers résultats encourageants seront sans doute suivis par d'autres qui s'appuieront sur de nouvelles découvertes. Ainsi, notre groupe, en collaboration avec Ludger Johannes, de l'institut Curie, à Paris, a récemment identifié parmi les lymphocytes T CD8, une sous-population particulière, les «lymphocytes T CD8 résidents mémoires», que l'on retrouve préférentiellement au contact des cellules cancéreuses. Ils joueraient un rôle important dans le contrôle de la croissance tumorale et leur présence est associée à un bon pronostic dans de nombreux cancers. Nous avons montré qu'ils sont surtout induits par des voies d'immunisation muco-sales, c'est-à-dire que le vaccin est administré par voie nasale, orale... plutôt que classiques, soit intramusculaire ou sous-cutanée. Ces résultats reproduits par d'autres équipes devraient conduire à de nouveaux protocoles cliniques de vaccins anticancer.

UN RÉSERVOIR DE PISTES

Autre résultat porteur d'espoir, la thérapie cellulaire reposant sur l'administration de lymphocytes T modifiés pour exprimer des fragments d'anticorps (on parle de cellules CAR-T, ou en anglais *CAR T cells*) reconnaissant des antigènes membranaires associés aux tumeurs hématologiques a remporté des succès cliniques importants contre des tumeurs du sang (lymphome, leucémie, myélome...). L'une des limites de cette approche est la faible durée de vie des cellules CAR-T dans l'organisme pouvant conduire à un échappement clinique. On peut toutefois y remédier avec des vaccins anticancer qui amplifient *in vivo* ces cellules CAR-T.

Au final, l'absence de toxicité de ces vaccins anticancer associée à de nouvelles pistes d'amélioration (nouveaux antigènes tumoraux, vaccins à ARN, combinaisons thérapeutiques...) concourt à un dynamisme important dans le champ de cet axe thérapeutique. Il reste maintenant à transformer ces espoirs en une réalité. Les 109 essais cliniques en cours dans le monde vont s'y employer.

— L'auteur —

> **Éric Tartour**
est chef du service d'immunologie biologique à l'hôpital européen Georges-Pompidou, à Paris, et directeur de l'équipe Immunothérapie et traitement anti-angiogénique en cancérologie de l'Inserm, à l'université de Paris.

— À lire —

- > **S. Kalaora et al.**, Identification of bacteria-derived HLA-bound peptides in melanoma, *Nature*, vol. 592(7852), pp. 138-143, 2021.
- > **Z. Hu et al.**, Personal neoantigen vaccines induce persistent memory T cell responses and epitope spreading in patients with melanoma, *Nature Medicine*, vol. 27, pp. 515-525, 2021.
- > **M. Platten et al.**, A vaccine targeting mutant IDH1 in newly diagnosed glioma, *Nature*, vol. 592, pp. 463-468, 2021.
- > **U. Sahin et al.**, An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma, *Nature*, vol. 585, pp. 107-112, 2020.

Les antibiotiques, mal utilisés, favorisent l'apparition de résistances chez les bactéries. De même, des vaccins facilitent parfois l'évolution d'agents pathogènes qui échappent alors à tout contrôle. Bonne nouvelle, on a la solution!

102

Lutter contre l'échappement vaccinal

Melinda Wenner Moyer



Passer plus de temps dans la nature. C'était la motivation d'Andrew Read quand il décida de devenir chercheur. Il n'imaginait pas que cette nature puisse être... un élevage industriel de poulets ! Pourtant, ce jour-là, l'écologue de l'université d'État de Pennsylvanie et son assistant Chris Cairns errent dans un hangar humide, chaud et à l'odeur âcre, où grouillent 30 000 jeunes poulets, au fin fond de la campagne pennsylvanienne. Protégés de la tête aux pieds, les deux hommes s'arrêtent régulièrement et s'accroupissent afin de collecter dans de petits tubes en plastique de la poussière, faisant fuir à toutes pattes les oiseaux piaillant.

Avec ses collègues, Andrew Read étudie comment l'herpèsvirus responsable de la maladie de Marek – un cancer du système lymphatique d'origine virale, hautement contagieux, paralysant et à terme mortel – évolue en réponse au dernier vaccin en date. La maladie de Marek, décrite pour la première fois en 1907, touche les poulets du monde entier particulièrement depuis les années 1960 et l'essor des grands poulaillers. De fait, les oiseaux se contaminent en inhalant de la poussière chargée de particules virales dispersée par les plumes de leurs congénères.

Le premier vaccin fut introduit en 1970, quand la maladie faisait des ravages. Il était efficace, mais en dix ans il a mystérieusement cessé de l'être et des épidémies de maladie de Marek ont repris dans des élevages de poulets pourtant vaccinés. Un second vaccin autorisé en 1983 a, lui aussi, graduellement cessé de fonctionner. Aujourd'hui, l'industrie de la volaille en est à son troisième vaccin. Il est certes encore efficace, mais pour combien de temps ? Et il n'y a à ce jour

— En bref —

- > Certains vaccins favorisent l'évolution d'agents pathogènes qui leur résistent et deviennent plus dangereux.
- > Ce phénomène, étudié depuis peu, concerne par exemple le vaccin contre les pneumocoques, la coqueluche, l'hépatite B, le paludisme...
- > C'est particulièrement le cas avec une catégorie de vaccins qui empêchent la maladie, mais pas l'infection d'autres hôtes.
- > En comprenant les ressorts de cette « vaccinorésistance », les scientifiques sont plus à même de lutter contre, voire de la détourner à l'avantage des malades.

pas de quatrième vaccin en réserve. Pire, depuis quelques années, le virus est devenu plus mortel.

Selon plusieurs chercheurs, dont certains du département américain de l'Agriculture, le virus de la maladie de Marek a évolué de façon à échapper aux vaccins précédents. La question est de savoir si les vaccins induisent directement ces changements ou si les causes sont à chercher ailleurs. Andrew Read, lui, est assez convaincu du rôle des vaccins. En 2015, son équipe a vacciné 100 poulets sur un groupe de 200, puis a infecté l'ensemble avec des souches de l'herpèsvirus dotées de virulences différentes. Toute leur vie, les oiseaux non vaccinés propageaient plus facilement les souches les moins virulentes à l'inverse des oiseaux vaccinés. Ainsi, le vaccin contre la maladie de Marek encourage la prolifération des virus les plus dangereux. Avec cette virulence accrue, les virus surmontaient les réponses immunitaires des oiseaux entraînés par le vaccin et contaminaient des élevages vaccinés.

COMME LES ANTIBIOTIQUES

Le grand public a entendu parler de la résistance aux antibiotiques, mais moins de celle aux vaccins. L'une des raisons est que l'antibiorésistance est un problème majeur de santé publique : elle tue chaque année près de 25 000 personnes aux États-Unis et en Europe, et au moins deux fois plus en Inde. Les microbes rétifs aux vaccins ne sont pas – encore – préoccupants. Ce ne sera peut-être jamais le cas, et de fait, dans le monde entier, les programmes de vaccination ont été et continuent d'être particulièrement efficaces pour prévenir les infections et sauver des vies.



← Andrew Read (à droite) et Chris Cairns, de l'université d'État de Pennsylvanie, inspectent les fermes de poulets afin de traquer l'émergence d'une forme résistante au vaccin de la maladie de Marek.

Cependant, une étude récente suggère que certaines populations d'agents pathogènes s'adaptent de façon à survivre dans un monde vacciné, et que ces changements se produisent de bien des façons. Tout comme la population de mammifères a explosé après l'extinction des dinosaures, car de nombreuses niches écologiques se sont libérées, des microbes se sont emparés de la place laissée vacante par leurs compétiteurs éliminés par les vaccins.

L'immunisation augmente la prévalence des variants génétiques d'agents pathogènes autrefois rares voire inexistantes, car ils sont distincts des souches utilisées pour élaborer le vaccin : les anticorps produits par l'organisme ne les reconnaissent pas. Et les vaccins développés contre certains des agents pathogènes les plus retors du monde – le parasite du paludisme, le VIH, l'anthrax – sont fondés sur des stratégies qui, à en croire les modèles évolutifs et les expériences de laboratoire, risqueraient de renforcer la dangerosité de ces microbes.

Les biologistes de l'évolution ne sont pas surpris. Un vaccin exerce bien une pression sélective sur un agent pathogène, et s'il n'éradique pas complètement sa cible, les survivants auront une meilleure valeur adaptative et s'imposeront, même dans un monde immunisé. « Nous n'aurions vraiment rien compris à la sélection naturelle si les agents pathogènes n'évoluaient pas en réponse aux vaccins », remarque Paul Ewald, de l'université de Louisville, dans le Kentucky. Toutefois, ces découvertes ne font pas des vaccins des produits dangereux ou voués à l'échec. En effet, ces processus évolutifs indésirables sont vulnérables, nous le verrons.

La science des vaccins est complexe, mais le principe est simple. Un vaccin expose votre corps à des agents pathogènes vivants, mais affaiblis, ou bien morts, ou encore à de simples fragments. Le système immunitaire fabrique ensuite des armées de cellules immunitaires, parmi lesquelles certaines secrètent des anticorps qui reconnaissent et combattent les agents pathogènes s'ils tentent de vous infecter par la suite.

LE CHANGEMENT, C'EST TOUT LE TEMPS

L'immunité ainsi acquise n'est pas forcément permanente. Par exemple, un nouveau vaccin contre la grippe est développé chaque année parce que les virus mutent naturellement très vite. Dans d'autres cas, comme la fièvre typhoïde, les niveaux d'anticorps protecteurs chutent en quelques années après l'injection, obligeant à des piqûres de rappel régulières. Un phénomène similaire se produirait avec le vaccin contre les oreillons.

Cependant, les inconvénients dus à l'évolution induite par les vaccins sont d'un autre ordre. La diminution de l'efficacité vaccinale résulte de changements dans les populations d'agents pathogènes causés par les vaccins eux-mêmes. Les chercheurs explorent depuis peu le phénomène, et nombre de travaux ont renforcé l'idée selon laquelle les agents pathogènes mutent et évoluent très vite en fonction de leur environnement.

Virus et bactéries évoluent rapidement, notamment parce qu'ils se répliquent à une vitesse folle. Trois jours après qu'un oiseau a été piqué par un moustique porteur du virus du Nil occidental, un millilitre de son sang contient 100 milliards de

Virus et bactéries mutent rapidement parce qu'ils se répliquent à une vitesse folle

106

particules virales, à peu près le nombre d'étoiles dans la Voie lactée. Et chaque cycle de répliation offre l'occasion d'un changement génétique. Quand un virus à ARN se réplique, le processus de copie génère une erreur, ou mutation, tous les 10 000 nucléotides (les éléments de base A, C, G... de l'ARN et de l'ADN), soit 100 000 fois plus souvent que l'ADN d'humain, qui se reproduit par ailleurs beaucoup moins vite...

Virus et bactéries se recombinent aussi, ou partagent du matériel génétique avec des souches proches, autant d'occasions de modifier rapidement leur génome. Tout comme chaque humain, à l'exception des jumeaux monozygotes, a un génome unique, les populations d'agents pathogènes tendent à être composées de myriades de variants génétiques, parmi lesquels certains se débrouillent mieux que d'autres lors des batailles contre les anticorps vaccinaux. Des vainqueurs émergeront les populations d'agents pathogènes de demain.

Les bactéries responsables de la coqueluche illustrent bien ce phénomène. En 1992, les Centres américains pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) ont commencé à promouvoir un nouveau vaccin pour empêcher l'infection, due à *Bordetella pertussis*. L'ancien vaccin, fondé sur le microorganisme entier et mort, déclenchait une réponse immunitaire efficace, mais causait aussi de rares effets secondaires, comme des crises convulsives. La nouvelle version, dite «acellulaire», ne contenait que des protéines bactériennes (toxines neutralisées, molécules d'adhérence comme la pertactine...). Les effets indésirables ont disparu, mais de nouveaux problèmes inattendus leur ont succédé.



Cet article a d'abord été publié en anglais par Quanta Magazine, une publication en ligne indépendante soutenue par la Simons Foundation afin de favoriser la diffusion des sciences : <https://bit.ly/3ATUQf0>

D'abord, pour des raisons mal cernées, la protection conférée par le vaccin acellulaire déclinait avec le temps. Puis des épidémies ont commencé à émerger dans le monde. En 2001, l'équipe de Frits Mooi, de l'Institut néerlandais de la santé publique et de l'environnement, à Bilthoven, a proposé une explication à cette résurgence : la vaccination acellulaire favoriserait la survie de souches de bactéries dénuées des protéines visées par le vaccin, ou disposant d'autres versions de celles-ci.

LES MUTATIONS ÉVASIVES

Des études ont depuis conforté cette idée. En 2014, le groupe de Ruiting Lan, de l'université de la Nouvelle-Galles du Sud, en Australie, a séquencé des échantillons de *B. pertussis* issus de 320 patients entre 2008 et 2012. La proportion de bactéries dépourvues de pertactine, une des protéines visées par les vaccins acellulaires, a bondi de 5 à 78% en quatre ans : la pression de sélection appliquée par le vaccin aurait favorisé la propagation des souches sans pertactine. Aux États-Unis, presque toutes les bactéries *B. pertussis* en circulation sont dépourvues de pertactine. «Les populations des bactéries de la coqueluche sont façonnées par la vaccination», confie Ruiting Lan.

L'hépatite B, due à un virus qui endommage le foie, raconte une histoire similaire. Le vaccin actuel, qui cible principalement une portion du virus nommé «antigène de surface de l'hépatite B», a été introduit aux États-Unis en 1989. Un an plus tard, au terme d'un essai clinique du vaccin en Italie, des chercheurs ont détecté chez des sujets vaccinés des virus dépourvus d'une partie de l'antigène ciblé. Puis, l'équipe de Hong-Yuan Hsu,

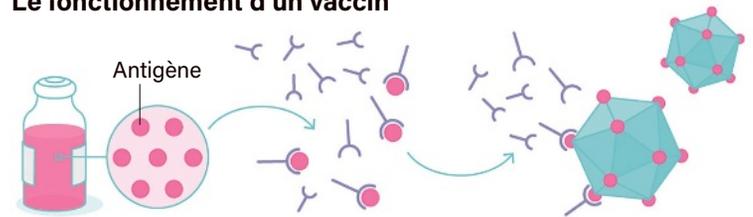
COMMENT LES VACCINS PERDENT-ILS LEUR EFFICACITÉ ?

Les vaccins stimulent le système immunitaire pour créer des anticorps qui attaquent certains éléments d'un pathogène. Comme les pathogènes mutent naturellement, des changements aléatoires de ces éléments

peuvent rendre le vaccin inefficace avec le temps. Mais les scientifiques se sont rendu compte que, dans certains cas, les vaccins eux-mêmes conduisent les populations de pathogènes à devenir résistantes.



Le fonctionnement d'un vaccin



1. Les vaccins contiennent des fragments (des antigènes) d'agents pathogènes.

2. Le système immunitaire crée des anticorps (en violet) dirigés contre ces antigènes.

3. Des agents pathogènes dotés de ces antigènes sont neutralisés par ces anticorps.

107

de l'hôpital universitaire de Taïwan, a séquencé les virus infectant des enfants et montré que la prévalence de ces «mutants viraux évasifs», comme ils les appelaient, aux antigènes de surface mutés, avait crû de 7,8 à 23,1% entre 1984 et 1999.

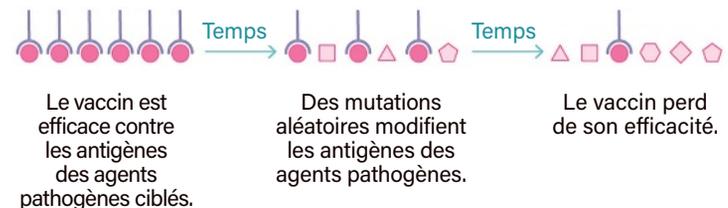
Selon certains travaux, cependant, ces souches mutantes ne sont pas stables et ne représenteraient pas de véritable risque. En effet, de moins en moins de personnes contractent l'hépatite B chaque année dans le monde. «L'importance des mutations évasives de l'antigène de surface de l'hépatite B est controversée», rappelaient en 2016 des médecins de l'école de médecine Icahn du Mount Sinai, à New York.

LE JEU DE LA TAUPE

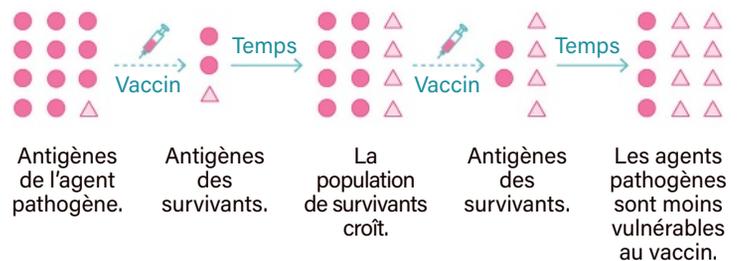
Les scientifiques doivent habituellement concevoir leurs propres expériences. Mais vers l'an 2000, Bill Hanage, aujourd'hui à l'université Harvard, s'est aperçu que la société tout entière en élaborait une pour lui. Ce jeune chercheur tout juste diplômé en pathologie avait toujours été fasciné par les bactéries et la biologie évolutive. Il allait être servi ! Aux États-Unis, un nouveau vaccin appelé Prevnar 7 allait bientôt être recommandé à tous les enfants pour prévenir les infections causées par *Streptococcus pneumoniae*, des bactéries responsables de nombreuses pneumonies, d'infections des oreilles, de méningites et d'autres maladies chez les personnes âgées et les jeunes enfants.

À ce jour, les scientifiques ont identifié plus de 90 sérotypes distincts de *S. pneumoniae* – un sérotype étant un groupe de bactéries partageant des caractéristiques immunologiques communes –, et Prevnar 7 cible les sept sérotypes responsables

L'évolution naturelle des agents pathogènes



L'évolution induite par le vaccin



de la plupart des infections sérieuses. Mais Bill Hanage, avec d'autres chercheurs, s'est demandé ce qui allait arriver aux plus de 80 autres. «Cela m'a frappé, se souvient-il, car il s'agissait là d'une expérience extraordinaire sur l'évolution.»

Avec Marc Lipsitch, épidémiologiste et microbiologiste lui aussi à Harvard, ils ont observé la population de pneumocoques s'adapter à cette nouvelle pression de sélection. Avec d'autres, ils ont montré que, si Prevnar 7 a presque complètement éliminé les infections causées par les sept sérotypes ciblés, les autres sérotypes, plus rares, ont rapidement pris leur place, et parmi eux un certain 19A, qui a commencé à causer un grand nombre d'infections à pneumocoques sérieuses. En réponse, en 2010, les États-Unis ont introduit un nouveau vaccin, le Prevnar 13, qui cible 19A et cinq sérotypes supplémentaires. Là encore, des sérotypes inédits ont profité des niches laissées vacantes par l'élimination des souches visées par le Prevnar 13. Une étude de 2017 comparait la situation à un «jeu de la taupe» (le but est de taper à l'aide d'un marteau sur des taupes en plastique qui sortent de trous) aux enjeux préoccupants. En substance, la vaccination a complètement restructuré la population de pneumocoques pathogènes et ce, à deux reprises.

Au total, la fréquence des infections à pneumocoques invasives aux États-Unis a drastiquement chuté chez les enfants et les adultes grâce au Prevnar 13. Ce vaccin sauve de nombreuses vies, vraisemblablement parce qu'il cible les sérotypes les plus dangereux. Mais les données en Angleterre et au pays de Galles ne sont pas si positives. Les infections chez les enfants ont bien chuté dans ces pays, mais augmenté continuellement chez les adultes plus âgés et sont désormais plus nombreuses qu'elles ne l'étaient avant l'introduction du Prevnar 7. Pourquoi? «Nous ne le savons pas, déplore Bill Hanage. Mais il est raisonnable de supposer que les sérotypes qui sont maintenant portés par les enfants sont malencontreusement plus aptes à rendre malades les adultes, ce que nous n'aurions pas pu savoir avant, puisqu'ils étaient comparativement rares.»

Face à la diversité des agents pathogènes et à celle de leur mode d'action, les scientifiques emploient différentes stratégies immunologiques. La plupart des vaccins que nous recevons durant l'enfance empêchent les agents infectieux de se répliquer dans notre corps et par conséquent bloquent leur transmission. Cependant, certains microbes comme le VIH, la bactérie de l'anthrax

ou le protozoaire du paludisme résistent encore et laissent démunis les scientifiques, incapables jusqu'ici de produire ce genre de vaccin contre ces agents pathogènes complexes.

Pour venir à bout de ces maladies, certains chercheurs ont développé des méthodes qui évitent le déclenchement de la maladie sans pour autant empêcher l'infection d'autres hôtes. On parle de «vaccins fuyants» (*leaky vaccines* en anglais). Or ces nouveaux vaccins favoriseraient une évolution microbienne potentiellement plus préoccupante.

FAIRE PENCHER LA BALANCE

La virulence, en tant que manifestation clinique, est directement liée à la répllication: généralement, plus l'organisme d'un individu contient de copies d'un agent pathogène, plus il est malade. Un fort taux de répllication est avantageux, car il augmente les chances d'infecter d'autres individus, par exemple *via* des fluides corporels, mais il a aussi un prix lorsque l'hôte meurt avant que l'agent pathogène n'ait pu se propager.

Selon Andrew Read, les «vaccins fuyants» permettent aux microbes de se répliquer sans contrôle même s'ils protègent l'hôte, supprimant ainsi les coûts associés à une virulence accrue. Ainsi, au fil du temps, un agent pathogène risque d'évoluer et devenir plus mortel pour les hôtes non vaccinés, tout comme la maladie de Marek est lentement devenue plus létale pour les poulets non vaccinés. Cette virulence peut aussi à terme rendre inefficace le vaccin et donc déclencher la maladie même chez des hôtes vaccinés.

Outre la maladie de Marek, Andrew Read s'intéresse au paludisme, la cible de plusieurs

Certains imaginent
des vaccins qui
orienteraient
l'évolution des agents
pathogènes vers une
virulence diminuée

«vaccins fuyants» actuellement en développement. En 2012, avec Vicki Barclay, ils ont administré à des souris le composant actif de ces produits (l'antigène AMA-1), puis leur ont inoculé le parasite (*Plasmodium chabaudi*). Ils ont ensuite utilisé ces souris infectées, mais non malades, pour contaminer d'autres rongeurs vaccinés. L'opération a été répétée et après 21 cycles, les deux chercheurs ont comparé le parasite du paludisme résultant à celui qui avait circulé à travers 21 groupes de souris non vaccinées. Les souches issues des souris vaccinées étaient plus virulentes : elles se répliquaient plus vite et détruisaient plus de globules rouges. Au terme des 21 infections, il ne restait que ces parasites plus mortels et se développant plus rapidement !

ORIENTER L'ÉVOLUTION

Cela semble alarmant, mais plusieurs faits relativisent la portée de ces expériences. D'abord, de nombreux agents pathogènes, y compris ceux de la rougeole, ne semblent pas évoluer en réponse aux vaccins. Ensuite, des données obtenues en laboratoire ne prédisent pas nécessairement ce qui se passera dans le monde réel, beaucoup plus complexe. Enfin, les chercheurs inquiets de l'évolution induite par les vaccins soulignent que ce phénomène n'est en aucun cas un argument contre la vaccination : ce n'est qu'un phénomène corollaire dont il faut tenir compte pour éventuellement s'en prémunir. Certains imaginent même concevoir des vaccins qui orienteraient l'évolution des agents pathogènes vers une virulence diminuée.

En 2017, Andrew Read, avec David Kennedy, lui aussi de l'université d'État de Pennsylvanie, ont exposé les grandes lignes stratégiques à suivre pour s'assurer que les futurs vaccins ne soient pas déjoués par les forces de l'évolution. Une des recommandations primordiales est de concevoir des vaccins dirigés contre plusieurs cibles, ou antigènes, de l'agent pathogène. De nombreux vaccins efficaces et vraisemblablement à l'épreuve de l'évolution, comme celui du tétanos, fonctionnent déjà ainsi. De la sorte, il devient beaucoup plus difficile pour un agent pathogène d'accumuler tous les changements nécessaires à sa survie.

Autre conseil, les vaccins doivent cibler toutes les sous-populations connues d'un agent pathogène particulier. Ainsi, Richard Mallay et d'autres chercheurs de l'hôpital pédiatrique de Boston travaillent à un vaccin universel contre les

pneumocoques, qui ne serait pas spécifique d'un ou plusieurs sérotypes. Les vaccins devraient aussi empêcher les agents pathogènes de se répliquer dans l'organisme inoculé et de se transmettre.

Selon Andrew Read et David Kennedy, l'une des raisons pour lesquelles la résistance aux vaccins est un problème moins préoccupant que celle aux antibiotiques est que ces derniers sont généralement prescrits après qu'une infection s'est installée : la population d'agents pathogènes est déjà importante, génétiquement diverse et compte peut-être déjà des mutants résistants. Au contraire, la plupart des vaccins sont administrés avant l'infection et limitent la réplication, ce qui réduit les occasions d'évolution.

Mais le plus important est de faire une place à la biologie de l'évolution en vaccinologie. En avril 2018, quand plus de mille spécialistes des vaccins se sont réunis à Washington pour un congrès, la question de l'évolution induite ne fut pas abordée. Pour Andrew Read, une partie du problème est que les chercheurs sont effrayés : attirer l'attention sur de potentiels dangers n'alimenterait-il pas la peur et la méfiance du public à l'égard des vaccins ? Cependant, la situation évolue. «Je pense que la communauté scientifique prend de plus en plus conscience que la résistance aux vaccins est un problème réel que l'on doit résoudre», assure David Kennedy. «Je suis d'accord, approuve Andrew Read, mais la route est encore longue.»

— L'autrice —

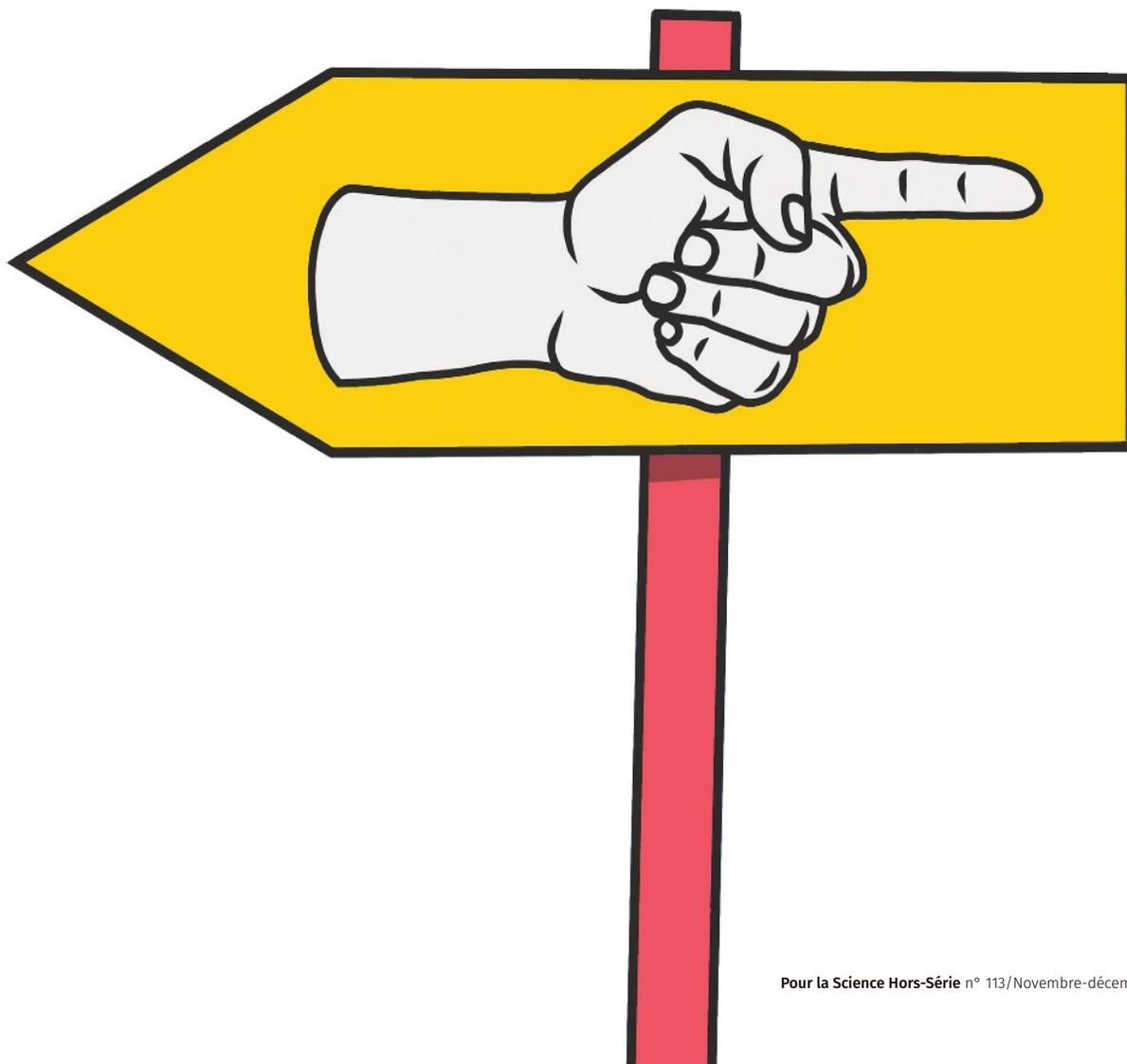
> **Melinda Wenner Moyer**
est journaliste scientifique,
basée dans la région
de New York, aux États-Unis.

— À lire —

- > **D. Kennedy et A. Read**, Why does drug resistance readily evolve but vaccine resistance does not?, *Proc. R. Soc. B.*, vol. 284, p. 20162562, 2017.
- > **M. Weigand et al.**, Complete genome sequences of *Bordetella pertussis* isolates with novel pertactin-deficient deletions, *Genome Announc.*, vol. 5 (37), art. e00973-17, 2017.
- > **J. Leong et al.**, Hepatitis B surface antigen escape mutations: Indications for initiation of antiviral therapy revisited, *World J. Clin. Cases*, vol. 4 (3), pp. 71-75, 2016.

Comment surmonter l'hésitation ?

110



Alors que de nombreux Français hésitent encore se faire vacciner, une « stratégie » cognitive semble efficace : se projeter dans un futur proche et se demander ce qu'on regretterait le plus, entre l'avoir fait ou pas...

Grégoire Borst

Mi-septembre 2021, près de 227 millions de personnes ont été contaminées dans le monde par le Covid-19 et 4,6 millions en sont mortes. Pour la France, les chiffres sont respectivement de 6,9 millions et 116 000. L'autorisation de mise sur le marché fin 2020 des premiers vaccins, notamment à ARN messager, et les campagnes de vaccination massives engagées par les États a offert une perspective de sortie de crise. Bien que la vaccination ait démontré son efficacité – on estime par exemple qu'au niveau mondial les campagnes de vaccination sauvent plusieurs millions de vies par an – il existe de fortes réticences d'une partie de la population française à se faire vacciner ou à faire vacciner les enfants.

L'hésitation vaccinale a des conséquences bien réelles : en dessous d'un certain seuil de couverture vaccinale, certaines maladies infantiles très contagieuses et parfois graves, comme la rougeole, n'arrivent pas être éradiquées. En France, alors qu'il n'y avait que quelques cas de rougeole en 2007, la diminution de la couverture vaccinale a entraîné plusieurs milliers de cas de rougeole et six morts en 2011. Pour rétablir la confiance de la population dans la vaccination, le ministère des Solidarités et de la Santé lance en 2016 un plan d'action pour la rénovation de la politique de vaccination, suivi en 2018 d'une obligation de recevoir onze vaccins pour les enfants de plus de 2 ans.

Force est de constater que la défiance à ce sujet reste fortement ancrée au pays de Louis Pasteur. Et pour le cas spécial du Covid-19, 45 à

55% des personnes interrogées dans différents sondages en début d'année déclaraient ne pas souhaiter se vacciner, et même si la tendance s'est retournée à la mi-janvier, il reste beaucoup d'opposants au vaccin.

DANS LE DOUTE, LE CERVEAU PRÉFÈRE NE RIEN FAIRE

Si la vaccination relève d'une politique de santé publique, la décision d'y recourir pour un individu donné relève d'un ensemble de processus psychologiques. Elle repose sur une évaluation du rapport entre le coût et le bénéfice représenté par cet acte, une évaluation des risques pour soi-même mais aussi pour les personnes qui ne peuvent y avoir recours (comme les très jeunes enfants et les immunodéprimés), et enfin du degré de confiance dans le système de santé et dans les laboratoires pharmaceutiques.

Comme toute décision, celle de se faire ou non vacciner n'est pas le fruit d'un processus purement rationnel, délibératif et analytique, et certains biais cognitifs bien identifiés dans le domaine de la prise de décision économique, notamment par Daniel Kahneman, psychologue et Prix Nobel d'économie, peuvent influencer cette décision.

L'hésitation vaccinale semble par exemple dépendante de notre sensibilité aux biais d'omission. Le biais d'omission se définit comme notre tendance intuitive à considérer qu'un préjudice causé à autrui ou à soi-même est plus inacceptable moralement quand nous avons agi que quand

nous n'avons pas agi. Par exemple, je me sens plus coupable si j'ai renversé de l'eau sur le sol et qu'une personne se fait mal en glissant, que si j'ai vu de l'eau sur le sol et que la personne se fait mal en glissant alors que je ne l'ai pas prévenue...

Appliqué à la décision vaccinale et à soi-même, ce biais entraîne une surévaluation des risques d'effets secondaires due à la vaccination (cas où l'individu subirait un préjudice du fait de sa propre action) par rapport au risque d'être contaminé par le virus (cas où l'individu subirait un préjudice sans avoir agi). Ce biais est aussi à l'œuvre quand nous prenons une décision relative à la vaccination d'une tierce personne : les parents surévaluent la gravité des symptômes de leurs enfants causés par les effets secondaires du vaccin par rapport à ceux causés par la maladie, car ils se sentiraient plus responsables s'il arrive malheur à leur enfant alors qu'ils ont choisi de les vacciner.

LES EFFETS LOINTAINS SONT PEU PRIS EN COMPTE

Par ailleurs, on sait aussi que les individus qui ont tendance à se focaliser sur les récompenses immédiates en négligeant le bénéfice plus important à plus long terme (par exemple, ceux qui ont du mal à résister à un achat «plaisir» sur le moment alors qu'ils cherchent à économiser pour acquérir une voiture par exemple, ou à une crème glacée riche en sucre alors qu'ils cherchent à perdre du poids) sont aussi ceux qui sont les plus hésitants par rapport à la vaccination. Dans ce dernier cas, ils seraient plus intéressés par le bénéfice à court terme d'éviter des effets secondaires (pourtant rarissimes) du vaccin, comme

— En bref —

- > Plusieurs biais psychologiques pèsent sur notre jugement lorsqu'il s'agit de prendre la décision de se faire vacciner ou pas.
- > Nous sommes plus focalisés sur un petit risque de réaction allergique à court terme que sur un gros avantage à long terme (la protection contre le Covid-19).
- > En revanche, quand nous nous projetons dans l'avenir et essayons d'imaginer à quel point nous regretterions de ne pas avoir eu recours à la vaccination si jamais nous attrapions la maladie, notre point de vue change.

une réaction allergique ou une tachycardie, que par celui de se protéger contre le Covid-19.

Cette décision relève enfin de la façon dont nous traitons les informations relatives aux bénéfices liées à la vaccination, aux risques d'effets secondaires et aux risques la maladie. Par exemple, les individus qui déclarent ne pas vouloir rechercher plus d'informations sur le vaccin si ces informations risquent d'entrer en contradiction avec leurs propres croyances (un biais dit «de confirmation» qui nous pousse à chercher préférentiellement les informations confortant nos propres convictions) sont ceux qui sont les plus hésitants à se vacciner ou à vacciner leurs enfants.

Si certains mécanismes psychologiques constituent des biais dans certains contextes, ils peuvent, dans d'autres situations, se révéler des leviers extrêmement puissants pour promouvoir des choix adaptés socialement. Le conformisme en est un exemple emblématique. Il désigne un processus général d'influence social qui amène les individus à conformer leurs croyances, représentations et même comportements à celles de leur groupe social d'appartenance. Ce mécanisme assure la cohésion sociale et les transmissions des normes sociales. Dans la crise sanitaire actuelle, à mesure que la campagne de vaccination a progressé, on a vu l'hésitation vaccinale régresser, comme l'ont montré les vagues de sondages successifs depuis début décembre 2020.

Bien qu'un manque de connaissance sur le virus et/ou le vaccin soit considéré comme une des raisons de l'hésitation dans la population, fournir plus d'informations aux individus ne semble pas les décider à opter pour la vaccination. S'attaquer plus directement aux nombreuses

50%

des personnes
interrogées début 2021
déclaraient ne pas
souhaiter se vacciner

fausses informations qui circulent sur la dangerosité des vaccins (par exemple, à propos du vaccin contre la rougeole censé provoquer l'autisme ou celui contre l'hépatite B supposé favoriser la sclérose en plaques) ne fonctionne pas mieux et peut même, dans certains cas, renforcer ces fausses croyances. Dans une étude menée par le Laboratoire de psychologie du développement et de l'éducation de l'enfant (LaPsyDÉ, université de Paris – CNRS) en collaboration avec Ipsos fin 2020, nous avons testé une autre stratégie, qui consiste à demander aux individus d'anticiper le regret qu'ils pourraient ressentir s'ils ne se faisaient pas vacciner et qu'ils étaient par la suite contaminés par le virus du Covid-19. Nous leur posions ainsi la question: «À quel point regretteriez-vous de ne pas vous faire vacciner contre le Covid-19 si vous l'attrapiez à l'avenir?» Et ils devaient répondre à l'aide d'une note sur une échelle allant de 1 à 4.

Le regret est une émotion contrefactuelle complexe et déplaisante qui repose sur une comparaison entre ce qui est advenu (la conséquence factuelle) et ce qui aurait pu advenir si l'on avait effectué un choix différent (la conséquence contrefactuelle). Elle peut être ressentie à propos de décisions prises dans le passé (regret rétrospectif) mais peut également être anticipée (anticipation du regret). L'anticipation du regret est ainsi de nature à permettre à l'individu de prendre des décisions plus rationnelles afin

d'éviter de ressentir cette émotion déplaisante. Une analyse préliminaire des données recueillies dans notre étude révèle que les individus qui anticipaient le plus de regret étaient ceux qui exprimaient le moins d'hésitation vaccinale. Mais, plus important encore, après avoir anticipé le regret qu'ils pourraient ressentir à l'idée de tomber malades s'ils ne se vaccinaient pas, ils sont plus fortement convaincus de la nécessité de se vacciner que les personnes d'un groupe contrôle à qui nous n'avons pas posé la question.

UNE DÉCISION TRÈS AUTOCENTRÉE

Autre enseignement important, l'anticipation du regret pour autrui (le regret de contaminer un proche si l'on refuse de se faire vacciner) n'a aucune influence. Demander aux personnes d'anticiper ce type de regret ne modifie pas leur choix par rapport à la vaccination. La décision, à ce stade de l'épidémie, relève donc du souci de se protéger et non de protéger autrui. C'est peut-être l'une des raisons qui a poussé le gouvernement et les autorités sanitaires à remettre en cause leur stratégie de communication, qui insistait auparavant sur la nécessité de se vacciner pour protéger les populations les plus vulnérables. Désormais, les messages de prévention des pouvoirs publics que l'on entend à la radio et à la télévision insistent sur le fait que la majorité des malades hospitalisés pour des formes sévères du Covid-19 n'étaient pas vaccinés.

113

— L'auteur —

> Grégoire Borst,

professeur de psychologie et de neurosciences cognitives du développement à l'université de Paris, directeur du laboratoire LaPsyDÉ – CNRS.

— À lire —

> T. D. Pomares et al.,

Association of cognitive biases with human papillomavirus vaccine hesitancy: A cross-sectional study, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, vol. 16, pp.1018-1023, 2020.

> S. Pluviano et al.,

Misinformation lingers in memory: Failure of three pro-vaccination strategies, *Plos One*, vol. 12, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.018 1640.

Si les autres se vaccinent et pas moi, le virus s'arrête et je n'ai pris aucun risque. Cette « logique » défendue par certains est heureusement mise en défaut par le sentiment du bien collectif.

114

Le dilemme de l'antivax

Nicolas Gauvrit



En bref

- | | | | |
|--|---|--|---|
| > Certains souhaitent laisser les autres se faire vacciner et mettent en avant leur liberté individuelle pour ne pas le faire. | > Cette logique opportuniste a été étudiée à travers un test célèbre: le dilemme du prisonnier. | > Les nombreuses études fondées sur ce test montrent que, contre toute attente, une bonne partie des participants coopèrent. | > Nous aurions hérité de nos ancêtres une composante morale grâce à laquelle nous prendrions de meilleures décisions collectives. |
|--|---|--|---|

116

Nicolas Dupont-Aignan, député de l'Essonne et président de Debout la France, évoquait sa position concernant la vaccination contre le coronavirus en mai 2021 sur les ondes de France Info. Il avoue ne pas s'être fait vacciner, et ajoute que pour lui «la liberté vaccinale est au cœur de l'essentiel. J'estime que j'ai le droit de faire ce que je crois bon pour ma santé et j'estime que les Français en ont assez de ce chantage permanent. Ceux qui veulent se faire vacciner doivent se faire vacciner. [...] En revanche, je pense que la priorité, c'est le respect du choix individuel». Apologie de la liberté, ou éloge de l'égoïsme ?

UN DILEMME SOCIAL

Parmi tous les cas où nous devons prendre une décision, celui de la vaccination illustre une classe particulière : on peut le concevoir comme un *dilemme social*, c'est-à-dire une situation où les intérêts égoïstes et sociaux se contredisent. Au niveau de la population, la meilleure situation est atteinte quand tout le monde ou presque est vacciné, les effets secondaires étant largement surpassés par les effets protecteurs ; mais les choses sont différentes d'un point de vue individuel.

Supposons un instant toute la population vaccinée à part moi. Je peux alors éviter le risque d'un effet secondaire, puisque les autres me protègent. Dans ce cas-là, autant ne rien faire. Autrement dit, l'intérêt individuel de chacun serait de ne pas se faire vacciner. L'intérêt collectif, en revanche, est que tous se fassent vacciner.

Pour étudier ces situations paradoxales, on utilise souvent des versions simplifiées, telle que le fameux jeu du dilemme des prisonniers. Voici l'histoire : deux complices d'un crime, retenus dans des cellules séparées, ne peuvent pas communiquer. Pour obtenir que chacun des complices dénonce l'autre, on leur propose à chacun le marché suivant : «Si vous acceptez de dénoncer votre complice, vous serez libre si lui ne vous dénonce pas, et aurez une peine réduite de cinq ans s'il vous dénonce également. Si vous refusez de le trahir, vous aurez dix ans de prison s'il vous dénonce, mais aurez une peine de six mois s'il refuse aussi.»

Du point de vue collectif, les deux prisonniers incarnés par les joueurs ont tout intérêt à coopérer (c'est-à-dire ne pas dénoncer l'autre), ils auront alors six mois de prison chacun. Et pourtant, indépendamment de la décision de l'autre, chacun aura intérêt à trahir. En effet, si l'autre vous trahit, vous aurez dix ans de prison en coopérant, mais seulement cinq ans en le trahissant ; et si l'autre ne vous trahit pas, coopérer vous donnera une peine de six mois, alors que vous serez libre en le trahissant.

LE MONDE SE DIVISE EN DEUX CATÉGORIES...

Selon la théorie économique classique, les humains devraient chercher à maximiser leur gain personnel s'ils sont rationnels. Ainsi, chaque joueur devrait, dans un cas comme celui-ci, trahir son complice, et écoper de cinq ans de prison... alors même que la coopération aboutit à six mois de prison seulement.

Être rationnel – individuellement – aboutit ainsi à une mauvaise solution collective, ce qui est le cœur des dilemmes sociaux. Or les nombreuses études menées sur le sujet montrent qu'une bonne partie des participants coopèrent, même lorsque leur adversaire est anonyme et inconnu, et qu'on ne joue qu'une fois – ce qui exclut la crainte des représailles. Comment cela se fait-il ? C'est un des grands mystères que la théorie comportementale des jeux tente encore de résoudre.

L'égoïsme est sans doute un avantage évolutif, mais la morale, fondée notamment sur une pensée collective, en est un autre, pour une société. Peut-être le comportement en demi-teinte observé

par les psychologues, entre égoïsme et optimisme moral, est-il le fruit d'une tension entre l'intérêt propre du joueur et une force héritée de nos ancêtres parce qu'elle favorise la survie de l'espèce en tant que groupe : la morale. Celle-ci comprend à la fois une tendance à l'altruïsme et une envie de punir celui qui trahit, renforçant ainsi les comportements prosociaux.

TRAHIR OU COOPÉRER ?

Il faut préciser ce qu'on entend par survie de l'espèce. En réalité, en psychologie évolutionniste, un comportement moral ne peut évoluer que s'il favorise la transmission des gènes

117

Dénoncer ou se taire ?

Dans le dilemme du prisonnier, deux suspects sont interrogés séparément. On propose à chacun de dénoncer son comparse en échange d'une remise de peine. Si aucun ne dénonce l'autre, tous deux s'en tirent très bien. Si les deux se trahissent mutuellement, ils ont une peine intermédiaire. Le pire arrive pour celui qui tient sa langue alors que l'autre parle.

		Suspect n° 2	
		Se tait	Dénonce
Suspect n° 1	Se tait	Six mois pour 1 et 2	1 est condamné à dix ans 2 est relâché
	Dénonce	2 est condamné à dix ans 1 est relâché	Cinq ans pour 1 et 2

Nous nous retrouvons avec une tendance spontanée à agir de façon morale, même si cela ne nous avantage pas individuellement de façon directe

de celui qui adopte ce comportement. Or dans les premiers groupes humains la parenté génétique aurait été telle qu'un gène favorisant un comportement altruiste avait de fortes chances de favoriser sa propre transmission en aidant un autre individu du groupe car celui-ci pouvait être porteur du même gène.

118

Un comportement inné qui se serait ensuite perpétué dans un monde où les individus ne partagent plus un tel degré de parenté, les structures cérébrales le sous-tendant n'ayant pas eu le temps de disparaître. Nous nous retrouverions ainsi avec une tendance spontanée à agir de façon morale, même si cela ne nous avantage pas individuellement de façon directe.

COOPÉRER, UN COMPORTEMENT AVANTAGEUX

C'est ce que Laura Mieth, Axel Buchner et Raoul Bell, tous les trois chercheurs à l'université de Düsseldorf, ont testé dans une étude publiée en 2021. L'expérience portait sur 93 participants qui jouaient chacun 20 fois au dilemme du prisonnier – avec des adversaires différents. Le jeu était présenté soit dans une version neutre, où les deux actions possibles étaient sobrement nommées «1» et «2», soit dans une version plus moralement chargée, où les options étaient «je coopère» et «je trahis». La version morale du jeu donne un taux de coopération plus élevée (de 56%, au lieu des 48% dans la version neutre).

Ce résultat plaide en faveur d'une composante morale, qui, à rebours de ce que les

économistes classiques appellent la rationalité, nous permet de prendre en fin de compte de meilleures décisions collectives. Mais il en montre aussi les limites : même dans la version moralement chargée, plus d'un tiers des participants trahissent, suivant une logique égoïste.

L'échiquier politique étant une représentation miniature de la société, il n'est pas surprenant que certains de ses représentants encouragent davantage l'option 1, et d'autres l'option 2. Mais, évidemment, ils se gardent bien de la formuler dans les termes «je trahis» ou «je coopère»!

— L'auteur —

> **Nicolas Gauvrit** est psychologue du développement et chercheur en sciences cognitives au laboratoire CHart, à l'École pratique des hautes études, à Paris.

— À lire —

> **L. Mieth et al.**, Moral labels increase cooperation and costly punishment in a Prisoner's Dilemma game with punishment option, *Scientific Reports*, vol. 11, pp. 1-13, 2021.

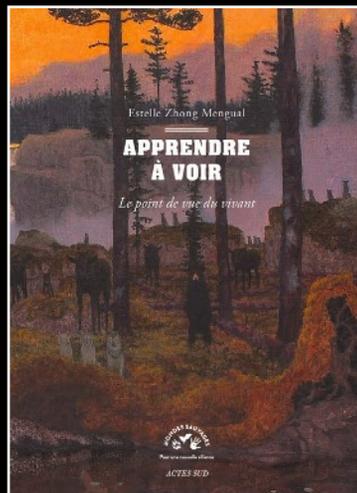
À LIRE

Rééduquer notre œil

**Ou comment redonner aux êtres vivants
une histoire, un point de vue, un sens...**

«Apprendre à voir», cet appel parcourt la littérature consacrée à l'histoire naturelle depuis au moins la fin du XIX^e siècle. Mais qu'entend-on par là? Et comment s'y prendre? L'historienne de l'art Estelle Zhong Mengual, enseignante à Sciences Po et aux Beaux-Arts, à Paris, entreprend dans son dernier ouvrage de répondre à ces questions. Le postulat de départ est que dans l'art pictural, principalement celui de l'Occident au XIX^e siècle, la nature n'est jamais représentée pour elle-même, mais sert simplement de décor ou n'est qu'un miroir des sentiments humains. En cela, le vivant est déconsidéré et n'a pas la place qu'il devrait avoir: l'altérité et la singularité d'une fougère ou d'une primevère n'existent pas, elles n'ont pas de vie propre. En interrogeant histoire naturelle et histoire de l'art au cours des siècles, en remettant en lumière les femmes naturalistes anglo-saxonnes oubliées aujourd'hui, l'autrice nous invite à transformer notre œil, un changement d'autant plus important et nécessaire à l'heure de la crise écologique que nous traversons et qui peut se lire comme une crise de l'attention au vivant. En rééduquant notre regard

et en insufflant une vie dans ce qui nous entoure, nous retrouverions une sensibilité nouvelle qui nous aiderait à mieux prendre en compte l'environnement. Ce livre est un guide indispensable pour entrer en résonance avec un brin d'herbe. Essentiel, non?



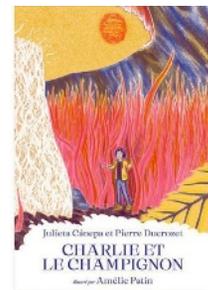
*Apprendre à voir.
Le point de vue du vivant,*
Estelle Zhong Mengual,
Actes Sud, 2021,
256 pages, 29 euros

À ÉCOUTER

Je doute, donc je suis

De quoi les scientifiques sont-ils certains? Que peut la recherche face à l'incertitude? De grandes questions auxquelles se confrontent des scientifiques dans «Are you sure?», un podcast produit par l'École polytechnique fédérale de Lausanne, en Suisse. Mathématicien, généticien, chimiste, architecte... conversent avec la journaliste Anne Laure Gannac sur la place tenue par la certitude, l'incertitude et le doute dans leur carrière ainsi que dans leur recherche scientifique.

<https://bit.ly/395G5JU>



À LIRE

Les contes du Muséum

Macalou, la panthère de l'Amour, Charlie et le champignon, Marcel le petit rhinolophe... Découvrez-les dans les trois premiers titres d'une collection pour la jeunesse publiée par le Muséum national d'histoire naturelle chez Stock. Érik Orsenna, de l'Académie française, Karine Tuil, Pierre Ducrozet et Julietta Cănepa ont chacun imaginé un dialogue entre des humains et d'autres êtres vivants avec pour objectif de sensibiliser les enfants à la cause naturaliste. Chaque histoire est accompagnée d'un texte rédigé par un scientifique du Muséum.

**Collection «Les contes du Muséum»,
MNHN, 2021, 14,50 euros**

À VISITER

Les leçons des peuples autochtones

À Genève, une exposition nous plonge dans le quotidien des peuples autochtones et des menaces qui pèsent sur eux.

Ts'msyen d'Alaska, Amazighs du Maroc, Māori de Nouvelle-Zélande, Aïnous du Japon, Kali'na de Guyane... 500 millions d'autochtones sont menacés par le réchauffement climatique et la dégradation de l'environnement. Ils le sont d'autant plus qu'ils dépendent de façon particulièrement étroite de leur milieu. Le musée ethnographique de Genève leur donne la parole à travers une exposition qui rend compte de leur situation politique, géographique et sociale et de leur combat pour sauvegarder leur culture et la transmettre aux jeunes générations. Qu'y voit-on ? D'abord, au moyen d'installations artistiques et de cas d'étude concrets, l'exposition nous emmène de l'Alaska à la Micronésie en passant par la Malaisie, le Japon ou le Maroc. Ensuite, cinq artistes, chercheurs et activistes autochtones provenant des États-Unis, de Guyane et de Norvège ont été invités à créer des œuvres spécifiques. L'ensemble est complété par de nombreux prêts d'autres artistes et d'institutions. L'objectif est d'écouter la voix des peuples autochtones et tisser avec eux



un futur commun, car, selon Carine Ayélé Durand, conservatrice en chef du musée, « leurs savoirs et savoir-faire nous seraient utiles pour protéger l'environnement. »

« Injustice environnementale – Alternatives autochtones », Musée d'ethnographie de Genève, en Suisse. Jusqu'au 21 août 2022. <http://www.ville-ge.ch/meg/expo31.php>



À ÉCOUTER

Réparer le futur

Faut-il faire confiance aux collapsologues ? La science-fiction est-elle encore visionnaire ? Peut-on changer nos manières de consommer ? Les technologies nous ramèment-elles au Moyen Âge ? La croissance verte est-elle une imposture ? Serons-nous trop nombreux sur Terre ? Féminisme et écologie, même combat ? Comment dessineriez-vous votre futur ? Pour bousculer les idées reçues et faire bouger les lignes, le festival des Idées Paris, organisé par l'Alliance Sorbonne-Paris-Cité, qui réunit Université de Paris, l'université Sorbonne-Paris-Nord, l'Inalco, l'Ined et Sciences Po vous propose plus d'une trentaine d'événements gratuits et grand public autour de ces grandes questions. Rendez-vous du 18 au 20 novembre dans plusieurs sites parisiens pour débattre, échanger, apprendre et s'étonner autour de grands enjeux contemporains. Parmi les intervenants déjà confirmés, citons Lucie Pinson, de l'ONG Reclaim Finance, l'économiste Philippe Moati, la juriste Valérie Cabanes, le démographe Jacques Véron, le philosophe Mathieu Potte-Bonneville..., et bien d'autres encore pour inventer aujourd'hui les solutions aux problèmes de demain !

Le festival des Idées Paris, La Bellevilloise, Ground Control et plusieurs sites universitaires, du 18 au 20 novembre 2021. Programme et réservation: www.festivaldesidees.paris

121

WWW.POURLASCIENCE.FR

170 bis bd du Montparnasse
75014 Paris
Tél.: 01 55 42 84 00

GROUPE POUR LA SCIENCE

Directrice des rédactions:
Cécile Lestienne

HORS-SÉRIE POUR LA SCIENCE

Rédacteur en chef adjoint: Loïc Mangin
Maquettiste: Ghislaine Salmon-Legagneur

POUR LA SCIENCE

Rédacteur en chef: Maurice Mashaal
Rédactrice en chef adjointe:
Marie-Neige Cordonnier
Rédacteurs: François Savatier, Sean Bailly

Développement numérique:
Philippe Ribeau-Gésippe

Community manager et partenariats:
Aéla Keryhuel
aela.keryhuel@pouurlascience.fr

Conception graphique:

Céline Lapert et Ingrid Leroy

Direction artistique: Céline Lapert

Maquette: Pauline Bilbault,
Raphaël Queruel, Ingrid Leroy,
Charlotte Calament et Ingrid Lande

Révisseuse: Anne-Rozenn Jouble

Marketing & diffusion: Charline Buché

Cheffe de produit: Eléna Delanne

Direction du personnel: Olivia Le Prévost

Secrétaire général: Nicolas Bréon

Fabrication:

Marianne Sigogne et Zoé Farré-Vilalta

Directeur de la publication et gérant:
Frédéric Mériot

Ont contribué à ce numéro:

Maud Bruguière et William Rowe-Pirra

PUBLICITÉ FRANCE

stephanie.jullien@pouurlascience.fr

ABONNEMENTS

Abonnement en ligne:

<https://boutique.groupepouurlascience.fr>

Courriel: serviceclients@groupepouurlascience.fr

Tél.: 01 86 70 01 76

Du lundi au vendredi de 9 h à 13 h

Adresse postale:

Service Abonnement Pour la Science
56, rue du Rocher – 75008 Paris

Tarifs d'abonnement 1 an (12 numéros)

France métropolitaine: 59 euros

Europe: 71 euros

Reste du monde: 85,25 euros

DIFFUSION

Contact kiosques:

À Juste Titres ; Alicia Abadie

Tél.: 04 88 15 12 47

Information/modification
de service/réassort:

www.direct-editeurs.fr

SCIENTIFIC AMERICAN

Editor in chief: Laura Helmuth

Acting President: Stephen Pincock

Executive Vice President: Michael Florek

Toutes demandes d'autorisation de reproduire, pour le public français ou francophone, les textes, les photos, les dessins ou les documents contenus dans la revue « Pour la Science », dans la revue « Scientific American », dans les livres édités par « Pour la Science » doivent être adressées par écrit à « Pour la Science S.A.R.L. », 162 rue du Faubourg Saint-Denis, 75010 Paris.

© Pour la Science S.A.R.L. Tous droits de reproduction, de traduction, d'adaptation et de représentation réservés pour tous les pays. La marque et le nom commercial « Scientific American » sont la propriété de Scientific American, Inc. Licence accordée à « Pour la Science S.A.R.L. ».

En application de la loi du 11 mars 1957, il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement la présente revue sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français de l'exploitation du droit de copie (20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).



Origine du papier: Finlande • Taux de fibres recyclées: 0% • «Eutrophisation» ou «Impact sur l'eau»: P_{tot} 0,003 kg/t

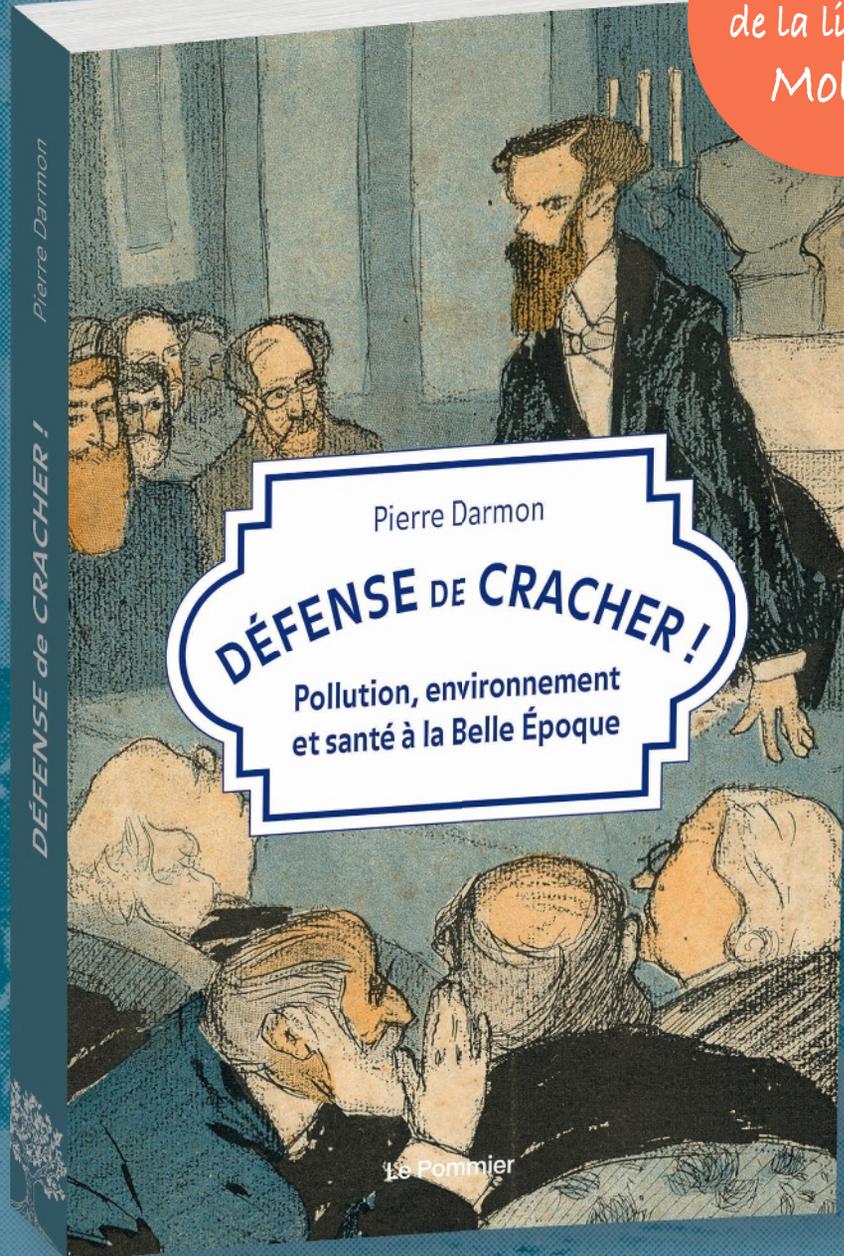


10-31-1282 / Certifié PEFC / Ce produit est issu de forêts gérées durablement et de sources contrôlées. / pefc-france.org

« Un foisonnant essai »

France Culture

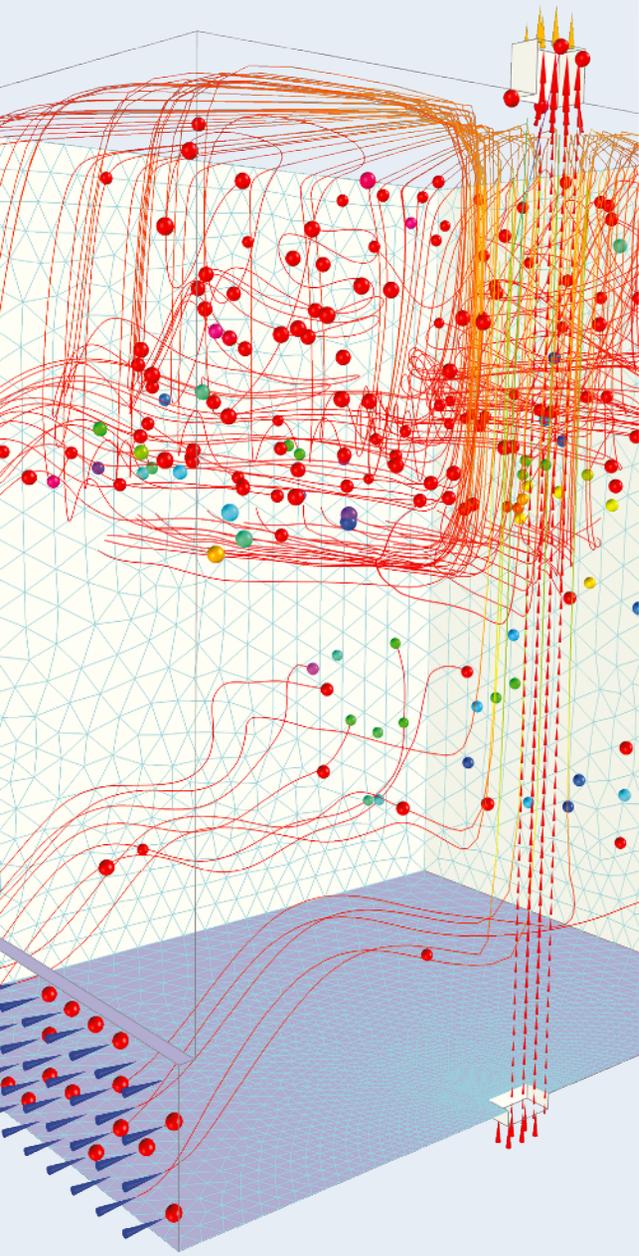
Coup de cœur
de la librairie
Mollat



editions-lepommier.fr



Éditions
Le Pommier



ÉTUDE DE CAS

Prévenir les flambées épidémiques grâce à la modélisation mathématique et à la simulation

L'utilisation des mathématiques pour analyser la propagation des épidémies n'est pas une idée nouvelle. L'un des premiers modèles mathématiques d'épidémiologie remonte à 1760 et a été présenté par Daniel Bernoulli pour l'étude du taux de mortalité de la variole. Aujourd'hui, les chercheurs en médecine et les responsables de la santé publique continuent à utiliser la modélisation mathématique et la simulation pour prévenir et contrôler les épidémies dans le monde moderne.

EN SAVOIR PLUS comsol.blog/epidemiology-simulation

 COMSOL

Le logiciel COMSOL Multiphysics® est utilisé pour la conception et la simulation des dispositifs et des procédés dans tous les domaines de l'ingénierie, de la fabrication et de la recherche.