

Quelle que soit leur nature, ces formes de vie extraterrestre doivent avoir évolué assez longtemps pour que des organes relativement complexes prennent forme.

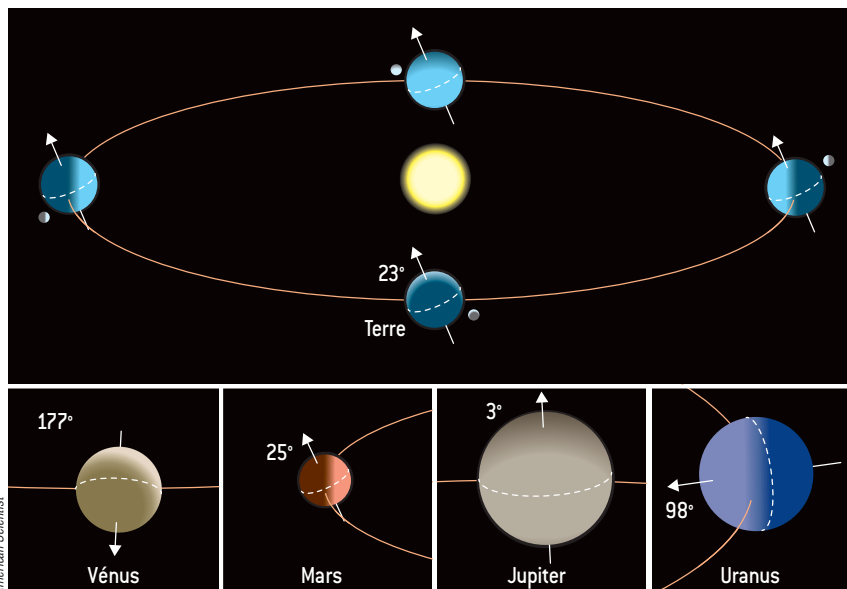
Par ailleurs, l'habitabilité d'une planète est une condition nécessaire, mais pas suffisante. La Terre, par exemple, a subi un certain nombre de catastrophes improbables – essentielles ou secondaires ? – qui ont facilité l'évolution.

Une collision gigantesque, survenue tôt dans l'histoire de la Terre, a créé la Lune, inclinant suffisamment l'axe de rotation de notre planète pour lui conférer l'obliquité et les saisons dont elle jouit, mais sans aller jusqu'à la faire voler en éclats. La Lune, engendrée dans le même impact, nous apporte les marées et stabilise les oscillations de l'axe terrestre. Quelques milliards d'années plus tard, tout autant par hasard, les dinosaures qui avaient dominé la planète durant 100 millions d'années ont été éradiqués par la chute d'un astéroïde, catastrophe qui a permis l'essor des mammifères. Il y a eu environ 15 extinctions massives, dont six catastrophiques, avant que l'homme n'entre en scène, ce qui souligne le caractère complexe, tumultueux et aléatoire de notre évolution.

De nombreuses autres conditions particulières ont permis à la vie de prospérer sur Terre. Par exemple, l'eau est essentielle à la vie, mais si la planète avait été couverte d'océans, les poissons ne se seraient jamais aventurés sur la terre ferme pour évoluer en quadrupèdes, puis en bipèdes. En outre, le chemin emprunté par l'évolution est sinueux. Selon le paléontologue Stephen Jay Gould, notre évolution était tellement aléatoire qu'elle ne pourrait probablement jamais se répéter.

Enfin, la principale incertitude dans l'équation de Drake est la longévité d'une civilisation intelligente. Si la durée typique est courte – notre civilisation radio n'a qu'une centaine d'années –, alors il doit y en avoir très peu autour de nous en ce moment même.

Les valeurs des probabilités associées à tous ces facteurs biologiques de l'équation de Drake sont très incertaines, et l'astronomie n'apporte pas de nouvelles données permettant de les affiner. Généralement, on a tendance à ne considérer que les deux extrêmes : soit la vie intelligente est inévitable sur toute planète vaguement adaptée, soit elle est hautement improbable.



8. L'OBLIQUITÉ DE LA TERRE, c'est-à-dire l'angle entre l'axe de rotation de notre planète et la perpendiculaire au plan de son orbite, vaut 23,5 degrés (*en haut*). Cette inclinaison permet aux hémisphères Nord et Sud d'être alternativement orientés vers le Soleil (l'été), maintenant ainsi une température modérée à peu près constante sur l'ensemble du globe (*en haut*). L'obliquité de la Terre est stabilisée par le couple exercé par la Lune. Celle des autres planètes du Système solaire (*en bas*), et peut-être de certaines planètes extrasolaires, est très variable.

F. Drake pense désormais que « seule environ une étoile sur dix millions héberge une civilisation détectable », si bien que dans notre volume d'espace comprenant 30 millions d'étoiles, il pourrait y en avoir deux autres. Chacun peut faire sa propre estimation. Il n'y aura pas de civilisation si l'étoile est trop grosse ou trop petite, si l'orbite de la planète ou son obliquité ne sont pas bonnes, si sa taille ou sa composition chimique ne sont pas adaptées, si sa surface ne s'y prête pas, si son histoire géologique est trop défavorable, si la chimie nécessaire pour engendrer les premières formes de vie est trop compliquée ou trop lente, si l'évolution de ces formes de vie vers l'intelligence avorte ou s'égare trop souvent sur des voies stériles, ou si les civilisations s'éteignent facilement.

Un principe misanthropique ?

Pour que nous ayons une chance raisonnable d'avoir de la compagnie dans notre volume d'espace galactique, il faudrait que la probabilité moyenne pour chacune de ces conditions soit assez élevée (disons, supérieure à 20 pour cent). Si la probabilité de l'une d'elles est beaucoup plus faible, alors même si les autres sont certaines, il devient très improbable qu'une étoile proche de nous abrite des êtres intelligents.

Ainsi, malgré le discours enthousiaste souvent tenu sur la vie extraterrestre, tout indique que nous sommes probablement seuls, isolés comme les habitants d'une île magnifique, mais éloignée de tout. Dans 100 générations, l'humanité n'aura sans doute toujours pas reçu de signaux cosmiques intelligents.

Le « principe anthropique » est l'idée que les conditions dans l'Univers sont remarquablement bien ajustées pour que la vie émerge, puisque nous sommes là. Il me semble que l'on pourrait aussi énoncer un « principe misanthropique », stipulant que les environnements possibles dans l'Univers sont si vastes, variés et peu appropriés, au moins à un moment quelconque durant les trois ou quatre milliards d'années que met la vie intelligente à émerger, qu'il est peu vraisemblable que celle-ci se développe et se maintienne.

Adopter ce point de vue rend la vie sur Terre encore plus rare et précieuse. Même si nous ne sommes pas uniques dans l'Univers, nous avons beaucoup de chance. Voilà qui appelle une plus grande humilité et une plus grande responsabilité envers l'humanité et l'environnement. La recherche de nouvelles planètes, parmi lesquelles se trouvent peut-être des cousines de la Terre, nous permettra au moins de mieux comprendre la nôtre. Et c'est déjà beaucoup. ■

Concevoir plus rapidement des vaccins

Alan Aderem

L'analyse simultanée de toutes les composantes du système immunitaire après une vaccination accélérerait la mise au point de vaccins efficaces, et porterait un coup fatal au virus du sida.

Les biologistes travaillant sur le sida avaient espéré que le vaccin développé par les Laboratoires Merck et l'Institut américain d'étude des allergies et des maladies infectieuses serait celui que l'on attend depuis 30 ans. Ces espoirs furent anéantis en 2007, quand les conclusions d'un essai clinique impliquant 3000 personnes révélèrent que le vaccin était inefficace. Non seulement l'inoculation du vaccin ne protégeait pas les personnes participant à l'essai clinique, mais elle augmentait, pour certaines d'entre elles, le risque de contamination par le VIH. Des millions de dollars et plus de dix ans de recherche avaient été nécessaires à la mise au point de ce vaccin. Pendant la même période, 18 millions de personnes ont succombé au sida et des millions d'autres ont été contaminées.

En fait, aujourd'hui encore, après des dizaines d'années de recherches, on ignore comment élaborer un vaccin efficace contre le VIH. Certes, quelques vaccins, tels ceux utilisés contre la poliomyélite ou la variole, ont connu un succès spectaculaire. Mais en réalité, la chance joua un grand rôle dans leur réussite. À partir de leurs connaissances limitées du système immunitaire et des agents pathogènes, les biologistes ont en

L'ESSENTIEL

- ✓ Pour mettre au point un vaccin, les biologistes sélectionnent une molécule supposée déclencher des réactions immunitaires efficaces contre l'agent infectieux. Puis ils testent la molécule sur des milliers de personnes.
- ✓ Une nouvelle approche, la biologie des systèmes, permettrait d'accélérer la mise au point des vaccins.
- ✓ Dans cette approche, on étudie les modifications de l'activité des gènes après injection du vaccin en cours d'évaluation.
- ✓ En comparant ces résultats avec les réactions immunitaires idéales pour lutter contre une infection, les biologistes améliorent la formulation et l'efficacité des vaccins.

effet imaginé des vaccins qui, après quelques ajustements, se sont révélés efficaces pour protéger les sujets contre ces infections. Mais trop souvent, quand on ignore quelles sont les réactions immunitaires qui protègent réellement, les résultats sont décevants, surtout quand on ne constate l'inefficacité qu'au terme d'un essai clinique de grande ampleur.

D'où la question que se posent les immunologistes : comment mettre au point des vaccins efficaces et accélérer leur évaluation ? Pour y parvenir, il faudrait comprendre précisément toutes les réactions immunitaires induites par un vaccin réellement efficace. Il faudrait, par exemple, découvrir quelles sont les cellules immunitaires en jeu et comment elles interagissent, ou encore quels sont les gènes activés ou inhibés par ces cellules. Les immunologistes pourraient ensuite rassembler ces informations pour préciser quelle serait la réaction immunitaire réellement protectrice. Ce profil servirait à déterminer les constituants d'un vaccin protecteur contre la maladie.

En comparant des centaines de formulations possibles, les biologistes choisiraient celles qui produisent un profil immunologique proche du profil type. Ils améliore-

Jusqu'à présent, les biologistes n'avaient ni les connaissances ni les outils nécessaires pour atteindre cet objectif. Il fallait des équipes interdisciplinaires, d'immunologistes et de microbiologistes, capables de modéliser les systèmes biologiques complexes et d'en préciser les caractéristiques parmi de grandes quantités de données. Nous avions aussi besoin d'outils mesurant simultanément et de façon reproductible les changements d'activité des gènes, les quantités de protéines produites, le comportement des cellules et divers paramètres spécifiques des réactions immunitaires – sans oublier des ordinateurs puissants

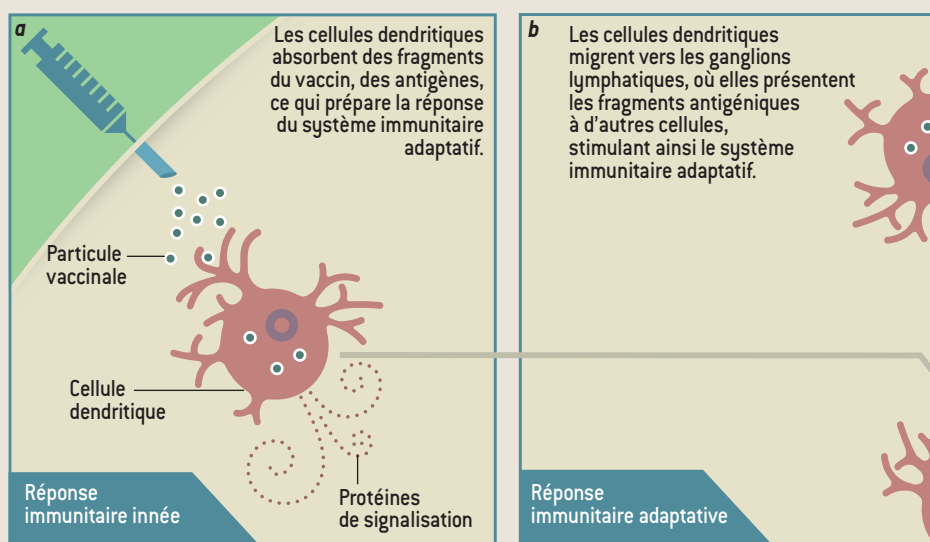
Une combinaison idéale

au point par Edward Jenner, il y a 200 ans, à partir du pus extrait d'une pustule de variole d'une vache laitière). Dans d'autres cas, les antigènes sont des fragments d'un agent infectieux inactivé (tel le vaccin Salk contre la poliomyélite), ou bien les particules antigéniques servent à elles seules de vaccin (par exemple, les vaccins contre la diphtérie, la coqueluche et le tétanos). Les vaccins contiennent souvent des adjuvants – des substances qui renforcent les réactions immunitaires. Le système immunitaire réagit aux antigènes d'un vaccin selon une séquence précise d'événements moléculaires et cellulaires qui permettent à l'organisme d'éviter une infection future par un virus ou une bactérie portant les mêmes antigènes ou des antigènes similaires. Pour les concepteurs de vaccins, l'objectif est de trouver la combinaison d'antigènes et d'adjuvants qui offre la protection la plus efficace.

Bien qu'il ait été mis au point de façon classique, le vaccin contre la fièvre jaune, YF-17D, a été l'un des plus efficaces jamais



Pour être efficace, un vaccin doit préparer l'organisme à se défendre contre un virus, une bactérie ou tout autre micro-organisme pathogène avant que l'infection ne se produise. Les meilleurs vaccins (virus entiers inactivés ou fragments de virus) activent successivement les deux composantes du système immunitaire : le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif. La première ligne des défenseurs de l'organisme est constituée des cellules dendritiques, des cellules généralistes qui réagissent rapidement après l'inoculation du micro-organisme pathogène (a). Elles englobent les particules vaccinales, puis transmettent le relais à des cellules plus spécialisées, les lymphocytes T et les lymphocytes B qui produisent les anticorps (b). Ces lymphocytes gardent l'identité de l'envahisseur en mémoire et permettront à l'organisme de repousser très rapidement de futures attaques de ces ennemis (c).



produits. Une seule injection suffit, le sujet est protégé une semaine après la piqûre, et la protection dure au moins 30 ans. Ce succès a permis de tester les principes et les méthodes de la biologie des systèmes. Une étude a été menée par Bali Pulendran et l'équipe de Rafi Ahmed de l'Université Emory à Atlanta, et mon équipe de l'Institut de biologie des systèmes à Seattle. Nous avons essayé d'établir un profil précis des changements moléculaires et cellulaires expliquant l'efficacité de ce vaccin. À partir de ce profil, nous avons essayé de déterminer pourquoi les vaccins contre le VIH ne déclenchent pas

des réponses dont la cellule a besoin. Les séquences d'ADN sont d'abord transcrites en ARN messagers qui, à leur tour, sont utilisés pour l'élaboration des protéines. Ainsi, en examinant les concentrations d'ARN, nous déterminons quels gènes ont été activés ainsi que leur niveau d'expression.

Comme nous l'avions prévu, l'inoculation du vaccin YF-17D a tout d'abord activé le système immunitaire inné, le premier des deux systèmes de défense de l'organisme. Le système immunitaire inné contre-attaque immédiatement les agents pathogènes, les « ingère » et tue la plupart d'entre eux. Bien que le sys-

tème inné, rapide, mais non spécifique, assure souvent seul la défense immédiate contre les menaces extérieures, il est secondé par un autre système de défense, le système immunitaire adaptatif, qui produit une réponse spécifique de l'agent pathogène en cause. Cette réponse est telle que les dommages sont limités, voire inexistant, si le sujet rencontre à nouveau le même agent infectieux (voir l'encadré ci-dessus).

Environ dix jours après l'inoculation, les défenses innées des volontaires inoculés avec YF-17D ont stimulé leur système immunitaire adaptatif, provoquant une réponse en deux temps. Des anticorps (des protéines spécifiques de certaines parties du virus de la fièvre jaune) ont d'abord été produits, puis un autre groupe de cellules immunitaires, les lymphocytes T cytotoxiques, qui identifient et détruisent les cellules infectées, est apparu. Nous avons identifié 65 gènes jouant un rôle majeur dans la réponse de l'organisme au vaccin YF-17D. La séquence d'expression de ces gènes révèle une puissante activation des gènes codant les anticorps et des lymphocytes T cytotoxiques.

Ainsi, nous avons validé notre hypothèse : nous pouvions identifier, de façon très précise, quels gènes codant les différents acteurs du système immunitaire étaient ou non activés par le vaccin de la fièvre jaune. Indépendamment, Rafick-Pierre Sékaly, de l'Institut de vaccination et de thérapie génique de Floride, trouva des résultats similaires.

Le fait que l'on puisse « lire » dans le sang si les réactions immunitaires déclenchées à l'endroit de la vaccination sont efficaces permettrait de mettre au point un test diagnostique simple : en prélevant du sang par une simple piqûre au bout d'un doigt, on pourrait très vite savoir si un vaccin est efficace. Pour collecter et analyser de tels prélèvements, il ne serait pas nécessaire de faire appel à du personnel très qualifié ni à des équipements coûteux. C'est un point important quand on sait

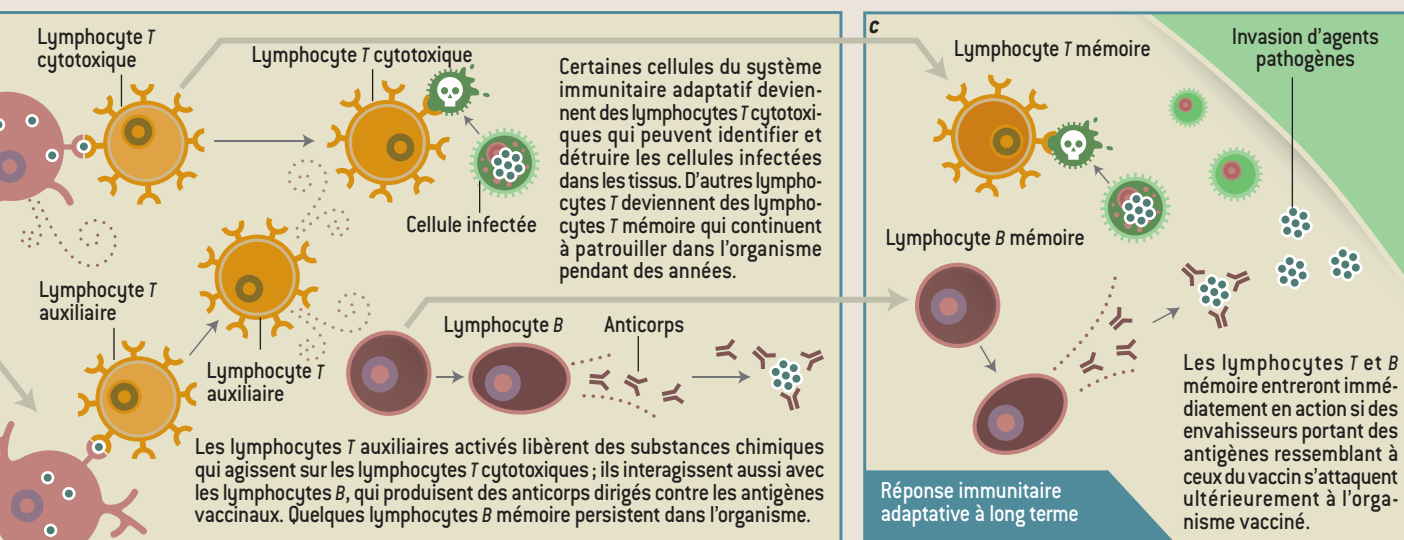
NOUS POUVIONS IDENTIFIER, DE FAÇON TRÈS PRÉCISE, quels gènes codant les différents acteurs du système immunitaire étaient ou non activés par le vaccin.

la réponse immunitaire nécessaire pour vaincre l'infection.

Nous avons commencé notre expérimentation en inoculant le vaccin YF-17D à 25 volontaires en bonne santé. Puis nous avons prélevé des échantillons de sang sur ces sujets à différents moments : lors de l'injection, puis 1, 3, 7 et 21 jours après. Chaque échantillon de sang a été placé dans un dispositif de criblage automatique pour identifier la nature des gènes activés (sur tous les constituants du sang). Les gènes ne produisent pas directement les protéi-

nes dont la cellule a besoin. Les séquences d'ADN sont d'abord transcrites en ARN messagers qui, à leur tour, sont utilisés pour l'élaboration des protéines. Ainsi, en examinant les concentrations d'ARN, nous déterminons quels gènes ont été activés ainsi que leur niveau d'expression.

Comme nous l'avions prévu, l'inoculation du vaccin YF-17D a tout d'abord activé le système immunitaire inné, le premier des deux systèmes de défense de l'organisme. Le système immunitaire inné contre-attaque immédiatement les agents pathogènes, les « ingère » et tue la plupart d'entre eux. Bien que le sys-



que le VIH, le paludisme et la tuberculose frappent surtout les régions les plus pauvres du monde.

Après avoir montré que la biologie des systèmes pouvait donner une image précise de l'effet produit par un vaccin sur le système immunitaire, nous nous sommes attaqués au problème que pose le VIH. Nous voulions comparer plusieurs formulations vaccinales, afin de voir si l'une d'elles déclencherait une réponse immunitaire « idéale ». À ceci près que nous ignorions – et que nous ignorons toujours – à quoi ressemble une réponse immunitaire idéale dans le cas du VIH. C'est aujourd'hui l'un de nos principaux objectifs. Nous avons commencé par rechercher des indices chez des animaux.

À la recherche du profil immunologique idéal

Certains singes peuvent être infectés par le virus de l'immunodéficience simienne (VIS) qui présente beaucoup de similitudes avec le VIH. Louis Picker, de la Faculté de médecine et de sciences de l'Oregon, Robert Seder, de l'Institut américain de la santé, et les biologistes de l'Institut *Seattle Biomed* testent aujourd'hui différents vaccins contenant des antigènes du VIS pour préciser le profil immunologique caractérisant une réponse efficace. Ainsi, nous avons identifié plusieurs caractéristiques de la réponse immunitaire innée qui permettent de prévoir quels vaccins limiteront le plus effi-

cacement la quantité de virus dans le sang d'animaux exposés au VIS.

Les gènes en jeu, dont l'expression est liée à une meilleure capacité à combattre le virus, apparaissent comme les nœuds d'un réseau constitué de tous les acteurs de la réponse immunitaire ; chaque nœud représente un gène et les connexions entre eux indiquent l'influence qu'ils exercent les uns sur les autres. Puisque les singes et les hommes ont un grand nombre de gènes en commun, le profil de la réponse immunitaire idéale pour un singe pourrait nous renseigner sur celui de la réponse au VIH chez l'homme, et servir à évaluer différents vaccins.

L. Picker et R.-P. Sékaly explorent une piste voisine. Ils appliquent une approche biologique des systèmes afin de déterminer pourquoi les vaccins contenant des formes atténuées du VIS protègent efficacement les singes. Malheureusement, dans le cas du VIH, l'utilisation d'un virus affaibli est beaucoup trop dangereuse. Avec le temps, il pourrait se recombiner avec des formes actives du virus et rendre malades les personnes qu'il était censé protéger (c'est pour cette raison que la forme vivante atténuée du virus de la poliomyélite a été abandonnée dans de nombreux pays). Si cette approche est couronnée de succès, on saura comment déclencher une réponse immunitaire semblable à celle produite par un virus atténué sans prendre le risque de l'utiliser dans un vaccin.

L'AUTEUR



Alan ADEREM dirige l'Institut *Seattle BioMed*, spécialisé dans la mise au point de vaccins et localisé à Seattle, aux États-Unis.

UNE NOUVELLE FAÇON DE CONCEVOIR DES VACCINS

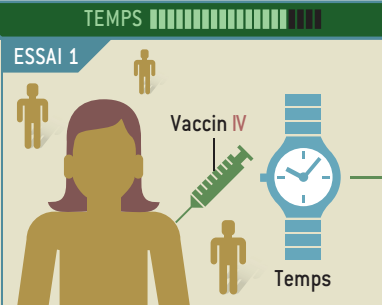
Quelle que soit leur approche dans la mise au point des vaccins, les biologistes commencent par tester différentes préparations simples. Dans l'exemple présenté ici, un seul des quatre mélanges déclenche les réactions recherchées : la production par l'organisme des anticorps et des lymphocytes T. Bien sûr, ces mélanges doivent être sans danger pour l'homme.

Recherche préliminaire

Vaccin I	Vaccin II	Vaccin III	Vaccin IV
			
☐ Production d'anticorps	☐ Production d'anticorps	☒ Production d'anticorps	☒ Production d'anticorps
☐ Production de lymphocytes T	☐ Production de lymphocytes T	☐ Production de lymphocytes T	☒ Production de lymphocytes T
☒ Sans danger	☒ Sans danger	☒ Sans danger	☒ Sans danger

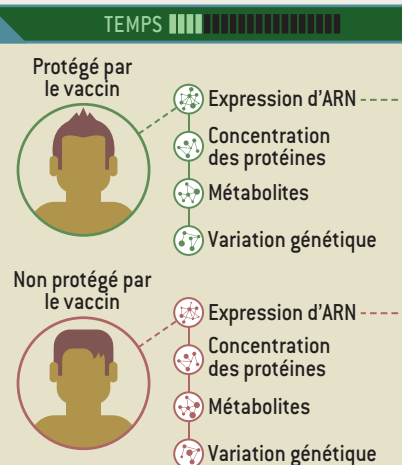
Approche classique

Puisque le système immunitaire produit des anticorps et des lymphocytes T de plusieurs façons – pas toutes efficaces –, le vaccin sélectionné doit être testé sur un grand nombre de sujets. Dans le cas présenté ici, les résultats de la première étude clinique sont décevants ; les essais suivants, qui prennent plus de temps, indiquent que l'association de deux composants (des adjuvants) améliore la protection.



Approche de la biologie des systèmes

La formulation du vaccin candidat est d'abord testée chez quelques volontaires sains. Des automates créent une signature spécifique de leurs réactions immunitaires en mesurant l'expression de l'ARN (le nombre de copies d'ARN de chaque gène activé), la concentration des différentes protéines et des métabolites (les produits de dégradation), ainsi que la variation génétique. Après ces tests, les biologistes améliorent leur formulation vaccinale, testent le nouveau vaccin, l'améliorent encore, et ainsi de suite jusqu'à ce qu'il déclenche une cascade de réactions immunitaires qui protègent vraiment le sujet vacciné.



Les biologistes ont aujourd'hui confirmé qu'une approche « système » peut être utile pour la mise au point d'un vaccin. Nous avons obtenu la signature immunologique correspondant à un vaccin efficace (YF-17D) et des signatures immunologiques de singes vaccinés avec succès. Il reste cependant quelques inconnues à lever avant d'expérimenter un nouveau vaccin contre le VIH. Comment expliquer, par exemple, l'échec du vaccin des Laboratoires Merck en 2007, qui pourtant semblait prometteur ?

Le vaccin des Laboratoires Merck (nommé MRKAd5/HIV-1) n'est pas le premier à avoir été testé contre le VIH. Les essais cliniques précédents cherchaient à déclencher une production massive d'anticorps qui auraient éliminé les particules virales avant qu'elles ne colonisent l'organisme. Toutefois, deux des trois stratégies envisagées pour produire de tels vaccins ne pouvaient être appliquées. L'utilisation d'une version atténuée du VIH est trop dangereuse (en raison d'un risque de réactivation de la virulence) et celle de particules virales inactivées ne déclen-

che pas la production d'anticorps efficaces. Il reste à utiliser des fragments du VIH lui-même, seuls ou associés à d'autres virus (pour stimuler la réponse immunitaire). Hélas, ce type de vaccins n'a pas produit jusqu'à présent d'anticorps efficaces. Les résultats d'un essai vaccinal réalisé en Thaïlande, publiés en 2009, ont laissé entrevoir une production d'anticorps assez efficace, mais pas suffisamment pour protéger tous les sujets qui seraient vaccinés.

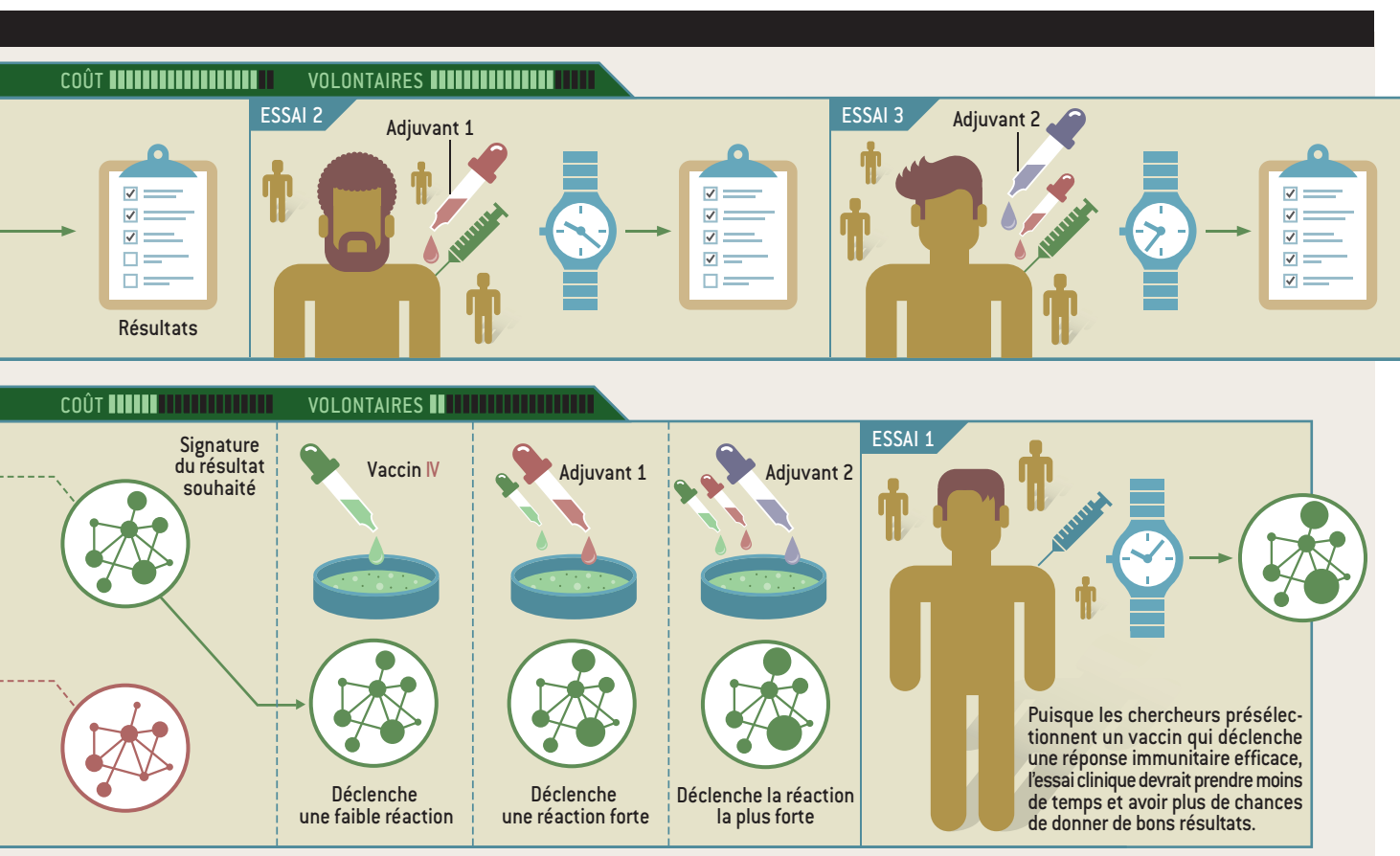
Les leçons d'un échec

Les Laboratoires Merck ont choisi une approche différente. Plutôt que de chercher à stimuler la production d'anticorps, ces biologistes se sont tournés vers l'autre fer de lance du système de protection : les lymphocytes T cytotoxiques. Le vaccin des Laboratoires Merck utilisait des antigènes spécifiques du VIH combinés à un virus anodin, un adénovirus de type 5 (les adénovirus sont responsables de la plupart des rhumes). Les immunologistes ont compris que même s'ils réussaient à déclencher une réponse

cytotoxique, cette dernière n'empêcherait pas le virus d'infecter des cellules. En revanche, le vaccin tuerait les cellules infectées, ce qui éviterait que l'infection s'emballe : en théorie, ce vaccin permettrait aux personnes contaminées par le VIH de contenir le virus indéfiniment.

Cette approche semblait très prometteuse. C'était le premier essai à grande échelle d'un vaccin spécifiquement conçu pour activer des lymphocytes T cytotoxiques afin de tuer des cellules infectées par le VIH. Pourtant, le vaccin ne protégeait pas les personnes vaccinées. Bien qu'il ait déclenché une réponse spécifique des lymphocytes T contre les cellules infectées par le VIH chez plus de 75 pour cent des sujets, les charges virales ne différaient pas entre les sujets vaccinés et ceux du groupe placebo. Plus surprenant encore, les sujets vaccinés ayant des anticorps anti-Ad5 (en raison d'une exposition préalable à un adénovirus de type 5) semblaient plus sensibles à l'infection que ceux du groupe placebo.

Pour analyser le vaccin des Laboratoires Merck, nous nous sommes associés à Julie



McElrath, du Centre de recherche sur le cancer Fred Hutchinson à Seattle. Nous avons découvert que le vaccin MRKAd5/HIV-1 activait des milliers de gènes pendant les 24 heures qui suivaient l'injection, ce qui confirmait une très forte activation des lymphocytes T. Nous avons aussi constaté que ces gènes concernaient les principaux acteurs du système immunitaire inné. Mais en examinant des échantillons de sang prélevés sur des sujets ayant des anticorps anti-Ad5 (appartenant au groupe qui présentait une susceptibilité accrue à l'infection par le VIH), nous avons constaté que leur système immunitaire inné était très affaibli.

Cette déficience imprévue a probablement favorisé l'infection des personnes vaccinées exposées ultérieurement au virus. Nous essayons de confirmer cette hypothèse et de comprendre pourquoi la puissante activation des lymphocytes T n'a procuré aucune protection.

L'approche de la biologie des systèmes semble plus adaptée pour tester les vaccins expérimentaux et évaluer leur protection. L'objectif est de concevoir des vaccins dont on sait par avance qu'ils déclencheront les

réactions immunitaires souhaitées (voir l'encadré ci-dessus). Les biologistes ont déjà accompli des progrès notables, par exemple en comprenant comment certains adjuvants stimulent le système immunitaire.

Prochaines étapes

Nous avons examiné les réseaux de gènes activés par un grand nombre d'adjuvants. Certains d'entre eux activent des gènes stimulant les lymphocytes T, tandis que d'autres favorisent la production d'anticorps. En combinant nos connaissances sur les adjuvants et la signature moléculaire d'une « réaction immunitaire idéale », nous pensons optimiser la conception de vaccins contre certains agents pathogènes.

Les agents pathogènes responsables des épidémies de sida, de paludisme et de tuberculose ont jusqu'à présent tenu en échec les vaccins classiques. En utilisant la nouvelle approche de la biologie des systèmes, nous espérons mieux comprendre les réactions du système immunitaire et concevoir des vaccins plus efficaces contre ces fléaux.

✓ BIBLIOGRAPHIE

T. Querec *et al.*, Systems biology approach predicts immunogenicity of the yellow fever vaccine in humans, *Nature Immunology*, vol. 10, n° 1, pp. 116-125, 2009.

R.-P. Sékaly, The failed HIV Merck vaccine study: a step back or a launching point for future vaccine development?, *Journal of Experimental Medicine*, vol. 205, n° 1, pp. 7-12, 2008.

H. Saïdi *et al.*, HMGB1-dependent triggering of HIV-1 replication and persistence in dendritic cells as a consequence of NK-DC cross-talk, *PLoS ONE*, vol. 3(10), e3601, 2008.

Les robots font de la science

Ross King

Des machines peuvent-elles émettre des hypothèses, réaliser des expériences et évaluer les résultats, sans l'intervention de l'homme ? Des prototypes montrent que oui.

Peut-on automatiser la recherche scientifique ? Il ne s'agit pas d'automatiser les expériences – cela se fait déjà –, mais de construire une machine qui découvrirait de nouvelles connaissances scientifiques. Depuis dix ans, mon équipe et moi développons un tel robot scientifique.

Pourquoi construire un robot scientifique ? Nous avons deux motivations. La première est de mieux comprendre la science. Le physicien Richard Feynman remarquait que « ce que je ne sais pas créer, je ne le comprends pas ». Dans la même ligne philosophique, tenter de construire un robot scientifique nous oblige à prendre des décisions concrètes reliant des objets abstraits et physiques, des phénomènes observés et théoriques, ainsi que nos différentes façons de poser des hypothèses.

Notre seconde motivation est technologique. Les robots scientifiques pourraient rendre la recherche plus productive et rentable. Certains problèmes scientifiques sont si complexes qu'ils nécessitent une importante quantité de travail : il n'y a pas assez de chercheurs pour tout faire. L'automatisation pourrait résoudre ce problème.

En science, l'informatique a connu d'importants progrès, par exemple l'automatisation des laboratoires à « haut débit » pour le séquençage de l'ADN et la recherche de nouveaux médicaments (avec les techni-

ques dites de criblage). Les ordinateurs effectuent même des opérations moins évidentes : ils analysent aussi des données et commencent à produire des hypothèses scientifiques. En chimie par exemple, les programmes d'apprentissage automatique aident à la conception de nouvelles molécules. L'intérêt d'un robot scientifique serait de combiner ces techniques pour automatiser l'ensemble de la démarche scientifique : formuler des hypothèses, concevoir et réaliser des expériences pour tester ces hypothèses, interpréter les résultats et recommencer le cycle jusqu'à ce que de nouvelles connaissances soient trouvées.

Sommes-nous capables de mettre au point un robot scientifique qui puisse vraiment accomplir cette démarche ? Les caractéristiques de deux robots que nous avons conçus, et de quelques autres dans le monde, suggèrent que oui.

Un robot scientifique nommé Adam

C'est dans les années 1960 et 1970 que des chercheurs de l'Université Stanford, aux États-Unis, ont pour la première fois tenté d'appliquer l'intelligence artificielle à la découverte scientifique. Ils ont conçu un programme informatique nommé DENDRAL pour analyser les données de spectrométrie de masse, et le programme

apparenté, Meta-DENDRAL, a été l'un des premiers systèmes d'apprentissage automatique. Les scientifiques voulaient créer des instruments capables de chercher des signes de vie sur Mars dans le cadre de la mission *Viking* de la NASA en 1975. Mais la tâche était trop importante pour la technologie de l'époque.

Depuis, des programmes tels que *Prospector* (pour la géologie), *Bacon* (pour l'exploration de terrains) et des successeurs plus récents ont automatisé certaines tâches proposant des hypothèses et des expériences à mettre en œuvre. Toutefois, la plupart de ces automates ne réalisent pas eux-mêmes les expériences. C'est pourtant une composante nécessaire si l'on veut que les systèmes à intelligence artificielle fonctionnent même de façon semi-indépendante.

Notre robot, Adam, n'est pas un humanoïde ; c'est un laboratoire automatisé qui remplit un petit bureau (voir l'encadré page 71). L'équipement comprend notamment un congélateur, trois robots pour manipuler les liquides, trois incubateurs, une centrifugeuse, et chaque composant est automatique. Adam a aussi un « cerveau » réalisant des calculs : c'est un ordinateur qui fait des raisonnements, contrôle les ordinateurs individuels actionnant le matériel, et compare les résultats des expériences à ceux prédits selon chaque hypothèse.