

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. 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 redoutés 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 réplication 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,