

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 réplication : généralement, plus l'organisme d'un individu contient de copies d'un agent pathogène, plus il est malade. Un fort taux de réplication 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.