

Vaccin plus stable contre la polio

Il est stabilisé par l'eau lourde.

En 1988, l'Organisation mondiale de la santé a déclaré que la poliomyélite pouvait être éradiquée d'ici l'an 2 000. Pourquoi cette maladie plutôt que la rage ou l'une des maladies parasitaires responsables d'une mortalité élevée ? D'une part, parce que l'on dispose d'un vaccin et, d'autre part, parce que l'homme est le seul hôte. Malheureusement le vaccin risque d'être inactivé par la chaleur, surtout dans les zones tropicales, en Afrique, par exemple. L'équipe de Radu Crainic, de l'Institut Pasteur, a découvert que l'utilisation d'eau lourde stabilise le vaccin.

Le virus de la poliomyélite résiste à l'acidité de l'estomac ; il se multiplie dans le pharynx et dans l'intestin, et est éliminé dans les selles. Cette première phase de la maladie n'est accompagnée d'aucun signe clinique spécifique. Puis, après avoir proliféré dans l'intestin, le virus passe dans le sang. Normalement, la barrière hémato-encéphalique protège le système nerveux central contre les micro-organismes pathogènes, mais quand la virémie est trop élevée ou que cette barrière n'assure pas sa fonction, des virus s'introduisent dans le système nerveux central (cerveau et moelle épinière).

Un à deux pour cent seulement des personnes contaminées par le poliovirus ont une atteinte neurologique : une dizaine de jours après la contamination, une paralysie brutale s'installe. Les neurones portent des récepteurs sur lesquels se fixe le virus ; lorsqu'il est à l'intérieur d'un neurone, le virus bloque tout mécanisme cellulaire qui n'est pas indispensable à sa propre réplication. Il «épouse» les ressources neuronales et détruit notamment les neurones des cornes antérieures de la moelle épinière, qui commandent le mouvement.

Rejeté dans la nature, le virus disparaît progressivement, mais comme ce sont des dizaines de millions de particules qui sont produites par un

même individu, des quantités notables de virus, résistant aux conditions extérieures, persistent dans l'environnement. Dans les pays développés, les enfants, les plus exposés, sont systématiquement vaccinés. Le vaccin oral contient le virus vivant atténué qui se multiplie dans l'intestin comme le virus naturel. Il provoque seulement une infection intestinale, et déclenche les mécanismes immunitaires. Comme le virus est atténué, il ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

Pour éradiquer le virus, on doit respecter une bonne couverture vaccinale, les conditions d'hygiène doivent être correctes et la promiscuité faible. Les pays nordiques ont ainsi réussi à éradiquer la maladie. En France, aucun cas n'a été enregistré depuis 1988. Dans le monde, on estime à 100 000 le nombre d'enfants qui ont été atteints de poliomyélite avec séquelles en 1993, 50 000 en Inde. Comment améliorer la couverture vaccinale ? Pour que le vaccin soit efficace, il doit apporter entre 100 000 et un million de particules virales vivantes atténuées.

Or, dans chaque dose vaccinale, la proportion de particules vaccinales diminue, une partie s'inactivant avec le temps

et surtout avec la température. Afin de conserver vivantes et immunogènes suffisamment de particules virales, le vaccin doit être conservé au froid.

Afin de minimiser l'action de la température, on cherche à stabiliser le vaccin. Or, dans les années 1960, on a étudié le comportement de divers organismes, tels des bactéries ou des virus, et on a constaté qu'ils résistent bien aux températures élevées à condition d'être maintenus dans de l'eau lourde. L'eau est essentiellement constituée de molécules H_2O ; toutefois, l'hydrogène, H, a un isotope, le deutérium, D, qui a un électron comme l'hydrogène, mais dont le noyau contient un neutron de plus que l'hydrogène ; l'eau usuelle contient un mélange d' H_2O (à 99,985 pour cent) et de D_2O (à 0,015 pour cent).

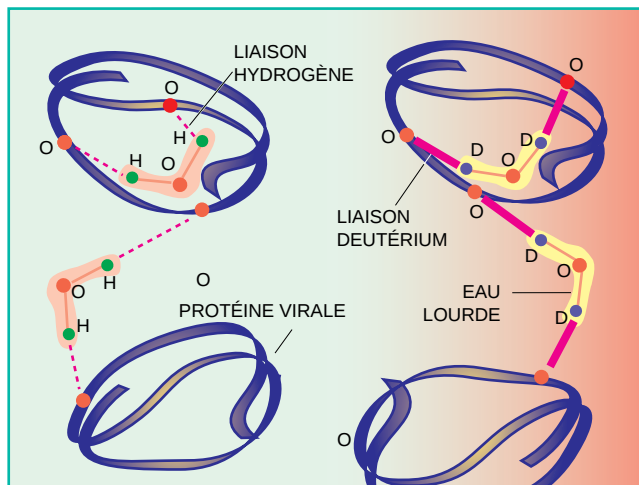
Des liaisons hydrogène s'établissent entre atomes d'oxygène et d'hydrogène du solvant et du soluté ; les liaisons entre atomes de deutérium et atomes d'oxygène sont plus fortes que les liaisons hydrogène. Plus les interactions sont nombreuses et fortes, plus la solution est stable : c'est le cas lorsque les particules virales sont en solution dans de l'eau lourde pure.

LA FIN DE LA CHAÎNE DU FROID

On connaissait déjà un autre stabilisateur, le chlorure de magnésium, et lorsque l'on mélange ce chlorure et de l'eau lourde, on potentialise leur action respective ; on peut alors conserver le vaccin pendant sept jours à 37 °C tout en préservant son activité.

L'utilisation de l'eau lourde devrait entraîner un surcoût limité, de l'ordre de 20 pour cent, augmentation partiellement compensée par les économies réalisées sur la chaîne du froid. Après avoir pris un brevet sur cette méthode, l'équipe de Pasteur teste aujourd'hui l'efficacité d'un tel vaccin contre le virus de la fièvre jaune.

On peut espérer la disparition de la poliomyélite dans le monde entier, mais la couverture vaccinale doit être optimisée. Un vaccin efficace et stable, qui peut être conservé à température ambiante, devrait aider les médecins à vaincre ce fléau. En Chine, en 1994, 80 millions d'enfants ont été vaccinés en deux jours ; un seul cas a été enregistré en 1995. Une telle campagne de vaccination de masse est prévue en Inde. □



Les liaisons hydrogène (en pointillés) au sein d'une molécule ou entre deux molécules stabilisent les solutions. Ces liaisons stabilisatrices sont plus fortes lorsque l'eau H_2O (à gauche) est remplacée par l'eau lourde, D_2O (à droite) ; les liaisons deutérium (traits roses épais) stabilisent le vaccin contre la poliomyélite, qui n'est plus dégradé par la chaleur.

La combustion apprivoisée

Un composé inattendu d'hydrogène et d'oxygène apparaît à haute pression.

Il y a un peu plus de 200 ans, Lavoisier synthétisait de l'eau par combustion de l'hydrogène dans l'oxygène. Il découvrait là une réaction chimique fondamentale, utilisée aujourd'hui dans les moteurs cryogéniques des fusées et considérée comme le vecteur d'énergie du xxi^e siècle : la réaction dégage, par unité de masse, une énergie plus importante qu'aucune autre réaction de combustion, de plus, sans pollution. À des pressions de plusieurs dizaines de milliers d'atmosphères, les mélanges d'hydrogène et d'oxygène ont toutefois des propriétés inattendues : en particulier, la réaction de formation de l'eau n'a pas lieu et, au-dessus de 76 000 atmosphères, les molécules forment un alliage solide dans la proportion de trois molécules d'oxygène pour quatre d'hydrogène.

Nous avons comprimé, à température ambiante, des mélanges d'oxygène et d'hydrogène en diverses proportions, dans une presse à enclumes de diamant. Les faibles volumes utilisés limitent les risques liés à d'éventuelles explosions.

La presse à enclumes de diamant, mise au point il y a une quinzaine d'années, est un instrument inégalé de recherche sur les hautes pressions. Le diamant est transparent aux rayonnements électromagnétiques : en analysant la lumière infrarouge d'un laser qui traverse l'échantillon, nous avons mesuré les énergies de vibration intramoléculaires, caractéristiques de chaque molécule.

Jusqu'à plus de 80 000 atmosphères, seules des molécules d'oxygène et d'hydrogène ont été détectées, mais pas d'eau ni de peroxyde d'hydrogène, les deux produits possibles d'une réaction chimique. En outre, on observe les mêmes transitions de phase à la montée et à la descente en pression, même après un mois de stabilisation. La vitesse de combustion de l'hydrogène devient très lente sous pression. Contrairement à ce qui était couramment admis, la réactivité des mélanges d'hydrogène et d'oxygène diminue avec l'augmentation de la pression.

Lorsque la pression augmente, on observe des transitions de phase du

mélange (il ne s'agit pas de réactions chimiques). Trois solides peuvent se former, pour des compositions différentes du mélange : l'oxygène, l'hydrogène et un composé de ces deux molécules. Les valeurs de la pression lors des passages entre les différents états (fluide homogène, équilibre entre un solide et le fluide, et équilibre entre deux solides), pour différentes concentrations, et la mesure du rapport des volumes des phases en équilibre nous ont permis de construire le diagramme de phases.

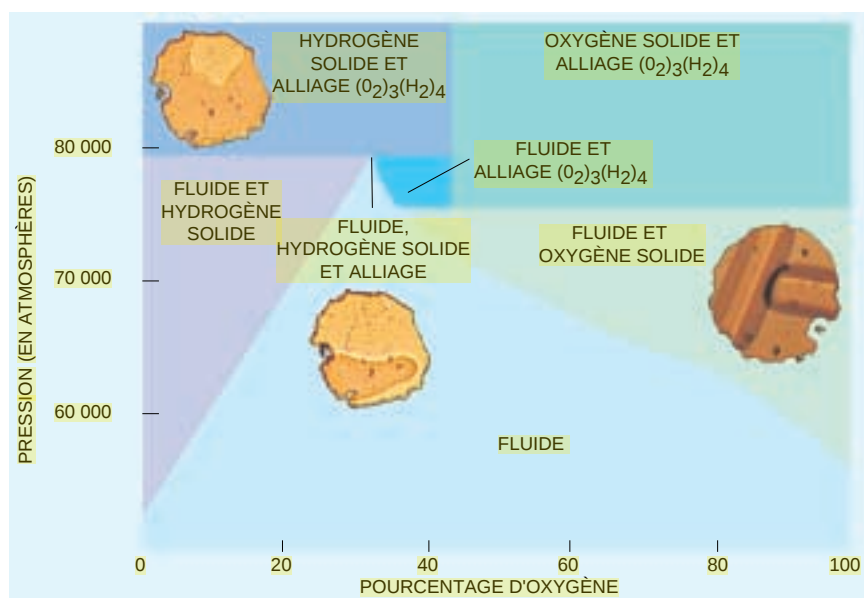
UN SOLIDE DE VAN DER WAALS

Nous avons aussi déterminé la concentration en oxygène du solide composé : environ 42 pour cent. Ce solide n'est pas un composé chimique, au sens classique du terme : sa cohésion n'est pas assurée par des liaisons covalentes, ioniques ni métalliques, mais par les forces à courte distance de van der Waals. Nous n'avons pas encore déterminé sa structure cristalline : les expériences de diffraction des rayons X, sous le fort flux d'un rayonnement synchrotron, ont entraîné sa transformation en eau. À haute pression l'alliage est donc une forme métastable des mélanges d'oxygène et d'hydrogène : l'eau reste la forme thermodynamiquement la plus stable, comme le graphite est la forme la plus stable du carbone malgré la formation de diamant à haute pression. La métastabilité de l'alliage proviendrait de la difficulté de la réaction en chaîne, qui régit la combustion à basse pression, à se propager lorsque les distances intermoléculaires sont proches du diamètre des molécules.

Cette découverte permettra de mieux comprendre la chimie sous pression, en particulier celle qui se produit à l'intérieur des planètes géantes gazeuses telles Jupiter, Saturne ou Neptune. Les conditions thermodynamiques y permettraient l'existence de composés de van der Waals, constitués de molécules simples telles l'oxygène, l'hydrogène ou le méthane, qui seraient les constituants de base de ces planètes, comme les silicates dans les planètes telluriques.

Utiliserons-nous l'alliage d'hydrogène et d'oxygène comme propergol ou pour stocker de l'énergie ? De telles applications dépendent de la pression au-dessus de laquelle ce composé est stable à une température donnée. Il est encourageant de constater qu'à la température de l'azote liquide, 77 kelvins, cette pression est réduite à 5 000 atmosphères.

Paul LOUBEYRE et René LE TOULLEC
Laboratoire de physique des milieux condensés, CNRS, Université Paris 6



Les mélanges d'hydrogène et d'oxygène ne réagissent pas à haute pression. On observe l'apparition de différentes phases, dont la composition dépend de la pression et de la proportion d'oxygène. Au-dessus de 76 000 atmosphères, un alliage se forme : il contient trois molécules d'oxygène pour quatre molécules d'hydrogène.