

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

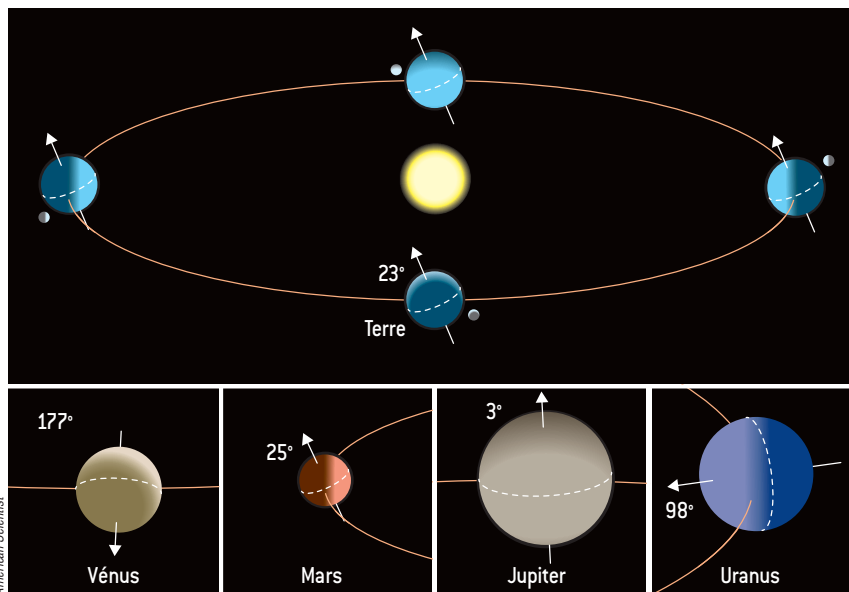
Par ailleurs, l'habitabilité d'une planète est une condition nécessaire, mais pas suffisante. La Terre, par exemple, a subi un certain nombre de catastrophes improbables – essentielles ou secondaires ? – qui ont facilité l'évolution.

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-

raient alors ces formulations en réalisant des essais cliniques rapides et à petite échelle, jusqu'à obtenir des vaccins déclenchant les signatures biologiques optimales. En s'approchant de la signature idéale, ils sauraient rapidement si un vaccin a des chances d'être efficace. Ainsi, avant même que le vaccin expérimental ne soit testé lors d'essais cliniques de grande ampleur, on serait quasi assuré de son succès.

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 avons 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

et des logiciels capables de traiter toutes ces données. Aujourd'hui, des équipes travaillant dans le domaine dit de la biologie des systèmes mettent au point des outils qui amélioreront notre façon de concevoir les vaccins. La communauté scientifique commence ainsi à découvrir les détails des réactions immunitaires nécessaires pour protéger une personne contre le VIH. Cette approche est aujourd'hui utilisée pour la mise au point des vaccins contre le sida, la tuberculose, le paludisme et la grippe.

Une combinaison idéale

Qu'ils soient formulés de façon classique ou selon l'approche de la biologie des systèmes, les vaccins contiennent des antigènes (des fragments de protéines ou d'ADN) de l'agent pathogène (virus, bactéries ou parasites), qui déclenchent des réactions immunitaires très spécifiques. Parfois, les antigènes sont des virus entiers atténués (tel le vaccin contre la variole mis

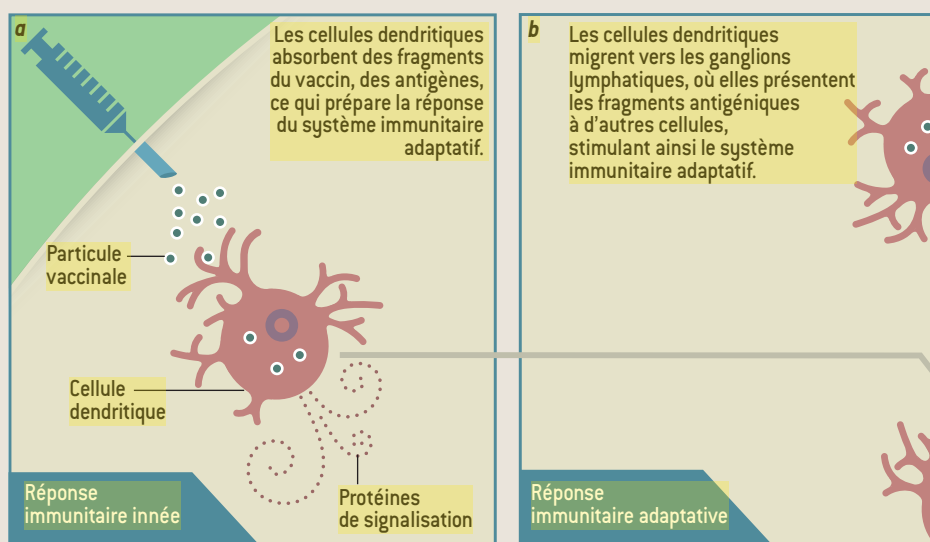
au point par Edward Jenner, il y a 200 ans, à partir du pus extrait d'une pustule de variole d'une vache laitière). Dans d'autres cas, les antigènes sont des fragments d'un agent infectieux inactivé (tel le vaccin Salk contre la poliomyélite), ou bien les particules antigéniques servent à elles seules 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



LES SECRETS DE LA DÉFENSE

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-

lème 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-

tes innées, 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 inexistantes, 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 inocu-