

surface une protéine que des cellules immunitaires venues combattre la tumeur détectent comme un signal les poussant au suicide. Une piste est donc de faire produire par les cellules de l'organisme des anticorps qui bloquent le récepteur de cette protéine sur les cellules immunitaires, afin qu'elles ne se suicident plus.

Une difficulté est que l'efficacité de ces anticorps est faible (qu'ils soient introduits déjà synthétisés ou sous forme d'acide nucléique): environ 80% des patients n'y répondent pas suffisamment. L'idée est donc de combiner l'action de ces anticorps à des vaccins antitumoraux: on injecte aux patients des antigènes sous la forme de peptides, de virus modifiés, ou encore d'ARN ou d'ADN, afin de stimuler le système immunitaire.

Dans ce cas, l'antigène est un marqueur de la tumeur. Par exemple, chez 70% des personnes atteintes d'hépatocarcinome, le cancer primaire du foie le plus fréquent chez l'adulte, les cellules tumorales se mettent à exprimer de nouveau une protéine, l'alpha-fœtoprotéine, qui, en temps normal, n'est produite que durant le développement embryonnaire. En 2010, nous avons donc conçu un vaccin à ADN codant cette protéine et l'avons injecté à des souris qui avaient développé un modèle de la maladie. Cela a considérablement réduit la taille de la tumeur.

La temporalité de ces vaccins est-elle compatible avec celle des tumeurs et de leur évolution?

Une médecine personnalisée paraît envisageable. On prend une cellule cancéreuse de la tumeur d'un patient, on séquence son génome et on le compare avec celui d'une cellule saine. Si cette étude révèle de nouveaux antigènes, on produit à petite échelle, à l'hôpital, un vaccin à ARN ou à ADN qui les cible, personnalisé pour le patient.

Et contre le sida, quelle est la forme la plus prometteuse: le vaccin ou l'ARN thérapeutique?

Pour faire un vaccin à ADN ou à ARN, il faut un bon trio: un antigène pertinent, un ADN ou un ARN adéquat qui portera la séquence de l'antigène et un transporteur efficace. Dans la lutte contre le coronavirus, on a de la chance, la protéine S est une formidable molécule immunogène. Mais dans le cas du virus du sida, on ne connaît toujours pas l'antigène qui stimulera le système immunitaire. En revanche, la piste des anticorps neutralisants paraît plus encourageante, car on connaît de tels anticorps. L'idée serait de les faire produire directement par l'individu au moyen d'un ARN messenger vectorisé avec notre polymère.

Peut-on dire que l'ère des vaccins à ARN est lancée ou y a-t-il encore des freins à lever?

Contre le coronavirus, je ne pense pas que l'on pouvait faire mieux que les vaccins à ARN de BioNTech et de Moderna, efficaces à 95%, alors que les autres le sont moins ou ne marchent pas. Le vaccin d'AstraZeneca protège entre 70% et 90% des personnes qui l'ont reçu, les virus inactivés chinois atteignent 60% d'efficacité, le virus de la rougeole de l'institut Pasteur n'a pas fonctionné et les essais de protéine recombinante chez Sanofi n'ont pas encore été concluants. S'il y avait un vaccin à produire pour la planète entière, ce serait celui de BioNTech ou celui de Moderna. Donc, en ce sens, les vaccins à acides nucléiques se sont imposés.

Mais ce ne sera peut-être pas le cas pour toutes les maladies. Certains vaccins pourront être produits, par exemple contre le virus Zika, le cytomégalovirus et le chikungunya. Mais difficile de miser sur un vaccin à ARN contre le sida tant que l'on ne connaît pas d'antigène à cibler. L'utilisation de ces vaccins se fera plutôt au cas par cas, car elle est toujours tributaire du trio ARN-système de transport-antigène. La molécule d'ARN est optimisée et fonctionne bien. La plateforme vaccinale est opérationnelle et même polyvalente: le système lipidique est toujours le même quelle que soit la séquence codée dans l'ARN. Le facteur limitant est l'antigène: il faut trouver le bon pour chaque vaccin. Mais un domaine s'ouvre, c'est certain.

Comment voyez-vous le domaine des vaccins à acides nucléiques dans les prochaines années?

Depuis vingt-cinq ans, on disait qu'ils étaient les vaccins du futur. Cette fois, on y est, au moins pour le coronavirus, mais sans doute bientôt pour d'autres maladies. Grâce à leurs vaccins contre ce virus, les sociétés Moderna et BioNTech ont désormais une trésorerie que beaucoup d'entreprises envient et qui leur permettra d'exploiter tous azimuts leur technologie. Elles ont déjà commencé. Moderna mène des essais cliniques sur des vaccins contre des virus comme Zika, le cytomégalovirus ou H7N9 (un virus de grippe aviaire qui a infecté des humains en 2017 en Chine), mais aussi sur des vaccins personnalisés contre le cancer, ainsi que sur diverses pistes thérapeutiques, notamment contre des tumeurs solides. Et BioNTech a plusieurs essais cliniques en cours sur des vaccins contre différents cancers (prostate, sein, ovaires, mélanome...). Reste à savoir comment la population les accueillera. ■

**Propos recueillis
par Marie-Neige Cordonnier**

BIBLIOGRAPHIE

K. E. Lindsay et al., **Visualization of early events in mRNA vaccine delivery in non-human primates via PET-CT and near-infrared imaging**, *Nat. Biomed. Eng.*, vol. 3, pp. 371-380, 2019.

A. J. Geall et al., **Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines**, *PNAS*, vol. 109(36), pp. 14604-14609, 2012.

J. Cany et al., **AFP-specific immunotherapy impairs growth of autochthonous hepatocellular carcinoma in mice**, *J. Hepatol.*, vol. 54(1), pp. 115-121, 2011.

B. Pitard et al., **Sterically stabilized BGTC-based lipoplexes: Structural features and gene transfection into the mouse airways in vivo**, *J. Gene Med.*, vol. 3(5), pp. 478-487, 2001.

B. Pitard et al., **Structural characteristics of supramolecular assemblies formed by guanidinium-cholesterol reagents for gene transfection**, *PNAS*, vol. 96(6), pp. 2621-2626, 1999.

Vue d'artiste d'un protoamas où la production d'étoiles dans les galaxies qui le composent est intense. Ces dernières ont des formes irrégulières du fait des nombreuses collisions et interactions.

The background of the entire page is a deep space image featuring a variety of celestial objects. In the upper half, there are several bright, blue-white stars or distant galaxies. Below them, there are large, diffuse nebulae in shades of pink, purple, and blue. The lower half of the image shows more complex, filamentary structures, possibly representing the merging of galaxy clusters, with colors ranging from dark purple to bright red and white. The overall effect is one of vastness and dynamic cosmic activity.

La fureur de vivre des grands amas de galaxies

Certains anciens amas de galaxies
semblent avoir grandi trop vite.
Ils constituent un laboratoire
pour explorer l'astrophysique
dans des conditions extrêmes.

L'ESSENTIEL

> Aujourd'hui, certains amas sont remplis de galaxies passives qui ne produisent quasiment plus d'étoiles.

> Ces amas semblent avoir eu une évolution extrêmement rapide. Pour le vérifier, les astronomes traquent ces monstres dans l'Univers jeune.

> Grâce aux avancées les plus récentes en astronomie infrarouge, ils commencent à détecter ces objets et à en mesurer les caractéristiques.

> Cela ouvre un vaste champ de recherches sur les processus à l'œuvre dans ces amas, leurs galaxies et leurs étoiles.

L'AUTRICE



ARIANNA LONG
doctorante en astrophysique
à l'université de Californie
à Irvine, aux États-Unis

De la même façon que les arbres ou les humains naissent, grandissent et meurent, les galaxies, ces structures composées de gaz et d'étoiles qui peuplent l'Univers, ont un début et une fin. Elles se forment soit lorsqu'un nuage de gaz a accumulé une masse suffisante et s'effondre sur lui-même, soit quand deux plus petites galaxies, ou plus, entrent en collision. Une fois constituée, une galaxie donne naissance à des étoiles durant toute son existence. Sa réserve de gaz crée ces creusets stellaires où les réactions de fusion nucléaire convertissent des éléments légers, tels l'hydrogène ou l'hélium, en d'autres, plus lourds, et libèrent de la lumière et de l'énergie.

Une galaxie est dite « active » quand elle brille intensément dans l'ultraviolet : c'est le signe de la présence d'étoiles jeunes, lumineuses et chaudes. Quand ces astres vieillissent, leur lumière change. Elles évoluent de chaudes et bleues à froides et jaunes ou rouges. Dès lors qu'une galaxie contient principalement des étoiles jaunes et rouges, elle n'émet plus ou peu de rayonnement ultraviolet. On la considère en fin de vie, ou « passive ». Si elle est suffisamment massive, elle prend une forme sphéroïdale, une galaxie elliptique, où les naissances d'étoiles deviennent assez rares.

Quand les astronomes observent l'espace autour de nous, jusqu'à des distances de l'ordre de 300 à 600 millions d'années-lumière typiquement, ils constatent qu'un nombre important de ces galaxies elliptiques sont regroupées dans de grands ensembles, des amas de galaxies. Certains de ces amas hébergent les restes des galaxies les plus massives jamais formées dans l'Univers. On y trouve des centaines, voire des milliers de galaxies qui gravitent lentement les unes autour des autres, sans perspective de changement.

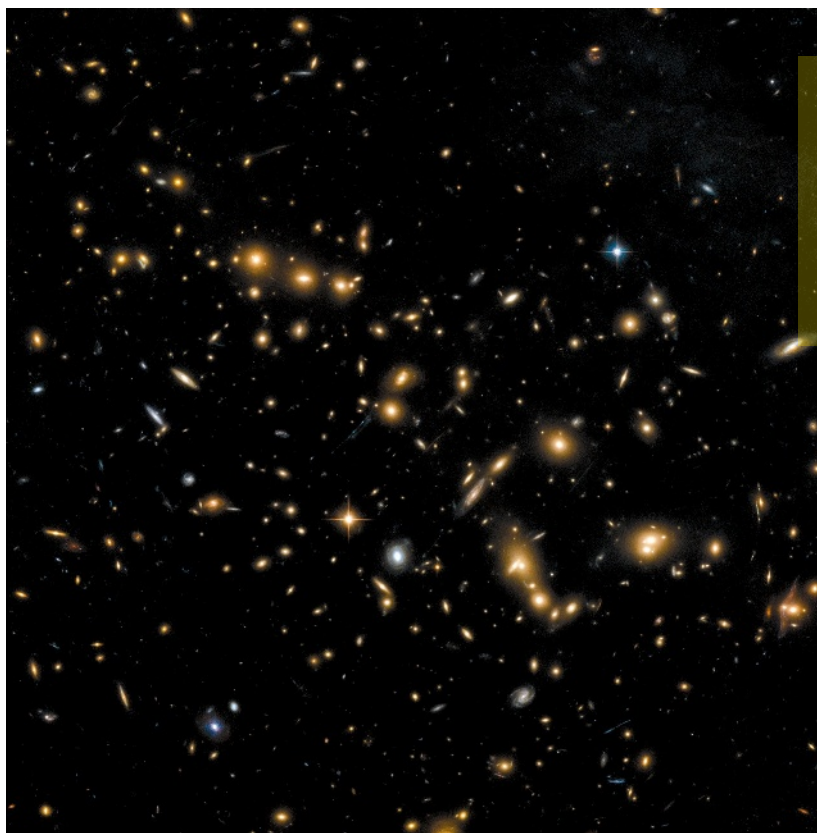
Ces amas de galaxies sont des objets très étonnants qui posent d'épineux problèmes pour les astronomes. La plupart d'entre eux

semblent avoir atteint leur stade final d'évolution quand l'Univers n'avait que la moitié de son âge actuel (13,8 milliards d'années). Pour que leurs galaxies soient déjà devenues elliptiques, cela signifie qu'elles ont produit leurs étoiles et consommé leur gaz très tôt dans l'histoire du cosmos. Mais, dans ce cas, ces galaxies auraient atteint la taille de la Voie lactée, voire plus, il y a au moins 10 milliards d'années, beaucoup plus tôt que ce que l'on sait de l'évolution des galaxies. Ces observations suggèrent que les jeunes amas de galaxies – les « protoamas » – où ces galaxies se sont formées devaient être des endroits incroyablement actifs, où le rythme de formation des étoiles était frénétique. Quelles conditions ont favorisé une évolution aussi rapide ?

Pour le comprendre, les astronomes ont entrepris de traquer ces protoamas. Mais c'est seulement récemment que les chercheurs ont eu accès à des télescopes assez puissants pour découvrir ces objets dont la lumière a mis au moins 10 milliards d'années pour nous parvenir. Ils nous ont longtemps échappé car ils étaient cachés dans leur propre nuage de poussière. Ces dernières années, les astronomes ont détecté deux protoamas qui nous livrent de précieux indices sur la croissance des amas. Ces observations confirment que ces groupes de galaxies sont très actifs, mais aussi qu'ils sont gigantesques – si énormes qu'il reste à comprendre de nombreux aspects de leur formation. Si nous parvenons à identifier les conditions qui ont donné naissance à ces mastodontes, nous pourrions redessiner l'histoire de l'évolution de l'Univers.

DES FLAMBÉES D'ÉTOILES

En général, les galaxies actives produisent très peu d'étoiles par an – en moyenne, l'équivalent d'une à dix masses solaires de gaz se transforme en étoiles (une masse solaire par an ne signifie pas une étoile par an, car des étoiles plus légères que le Soleil peuvent se former ; on peut donc avoir plusieurs étoiles par an). On



L'amas de galaxies noté RXC J0032.1 +1808 est l'un des plus massifs connus. Il a été observé dans le cadre du programme *Relics* par le télescope spatial *Hubble*. Les astrophysiciens veulent étudier les protoamas qui ont donné naissance à des objets si gros.

les qualifie de galaxies à formation d'étoiles normale. La Voie lactée appartient à cette catégorie. Ces galaxies sont un peu les tortues de la fable: elles produisent des étoiles avec lenteur mais à un rythme constant pendant environ 10 milliards d'années. Pendant cette période, les galaxies restent bleues et leur structure a l'aspect d'un disque.

Cependant, certaines galaxies produisent l'équivalent de cent masses solaires d'étoiles par an. On les qualifie de galaxies à sursauts de formation d'étoiles ou galaxies à flambées d'étoiles (*starburst galaxies* en anglais). Elles incarnent les lièvres de l'évolution galactique. En quelque 300 millions d'années, ces galaxies naissent, forment le plus d'étoiles possible et en un clin d'œil cosmique épuisent leur carburant. Ces flambeuses profitent de la vie à toute vitesse et meurent jeunes. Les astronomes pensent qu'elles sont peut-être à l'origine de ces galaxies elliptiques massives et passives que l'on trouve aujourd'hui dans les amas.

En toute logique, si l'on regarde assez loin dans l'Univers (c'est-à-dire l'Univers tel qu'il était dans sa prime jeunesse), on devrait y voir des protoamas remplis de galaxies à flambées d'étoiles (qui deviendront ces amas d'aujourd'hui peuplés de galaxies déjà épuisées). Mais trouver de telles galaxies dans les protoamas a été plus difficile qu'on ne l'espérait.

Jusqu'à récemment, les méthodes que nous utilisions pour détecter des amas

consistaient à traquer justement les galaxies elliptiques passives ou le gaz chaud contenu dans l'espace entre ces galaxies. Cependant, ces composantes des amas ne se forment que tardivement dans l'histoire de l'Univers et ne sont donc pas adaptées pour traquer des protoamas. Nous avons dû imaginer de nouvelles stratégies pour mettre en évidence les ancêtres des amas, aux galaxies plus bleues et formant encore des étoiles.

Pour compliquer notre tâche, les protoamas sont souvent très étendus dans le ciel, car les galaxies ne se sont pas encore agglomérées au sein des structures que nous observons dans l'Univers d'aujourd'hui. Quand les télescopes les plus puissants ont des caméras dont le champ de vue se limite au diamètre d'un crayon (comme c'est le cas du télescope spatial *Hubble*), il n'est pas surprenant que nous ayons des difficultés à rassembler les pièces du puzzle que constitue un protoamas, ces pièces étant dispersées sur des distances cent fois plus grandes que le champ de vue des télescopes.

Par ailleurs, les stratégies de recherche qui reposent sur l'observation systématique de vastes régions du ciel ratent souvent les galaxies à flambées d'étoiles, car ces dernières sont cachées dans de vastes et opaques nuages de poussière. En effet, le rythme de formation d'étoiles dans ces flambées s'accompagne aussi de nombreuses explosions d'étoiles massives qui arrivent rapidement en fin de vie. Ces cataclysmes émettent une surabondance d'éléments lourds – fer, carbone, or, etc. Ces derniers se dispersent dans l'espace, s'associent et forment des molécules complexes, de la poussière, qui absorbe le rayonnement visible et ultraviolet. On observe le même genre de phénomène lors de vastes incendies de forêt: la suie capte surtout la lumière bleue et laisse passer la lumière rouge. Les galaxies à flambées d'étoiles sont donc quasi invisibles pour des télescopes opérant dans le visible ou l'ultraviolet, mais... brillent intensément dans l'infrarouge.

VISION INFRAROUGE

À partir de la fin des années 1990, en observant dans l'infrarouge, le bolomètre *Scuba* du télescope *James-Clerk-Maxwell*, à Hawaï, l'observatoire spatial *Herschel*, le *Télescope du Pôle Sud* (*SPT*) et le télescope spatial *Spitzer* ont commencé à dévoiler la partie de l'Univers cachée par la poussière et ont détecté des millions de galaxies qui étaient jusque-là invisibles. Il y a quinze ans, les astronomes ont amorcé l'étude des propriétés des galaxies à flambées d'étoiles et ils ont montré que ces usines à étoiles vivent de préférence à proximité d'autres galaxies très actives. Mais ces instruments d'observation étaient encore limités: la résolution en ➤