

Le fil d'actualités

Un fil d'informations pour les membres du Haut Conseil des biotechnologies

Certains articles ne sont pas disponibles en libre accès mais peuvent être consultés sur demande.

Numéro 20 • Avril 2021

■ Santé mondiale / COVID-19

— Une équipe de chercheurs britanniques publie dans [Science](#) (16 avril, vol. 372) une analyse du séquençage de 1313 prélèvements nasopharyngés de SARS-CoV-2 chez des patients symptomatiques au Royaume-Uni, entre mars et juin 2020, afin d'en caractériser la diversité et la transmission. Les auteurs n'ont observé qu'un ou deux variants chez la plupart des individus, mais quelques patients portaient de nombreux variants. Cette étude démontre que la plupart des variants du SARS-CoV-2 observés sont éliminés « naturellement » ou sont spécifique d'un individu (hôte primaire). Les auteurs décrivent une étude phylogénétique du virus, qui suggère une faible diversité intra-hôte, du fait d'une sélection négative et de « goulots d'étranglement » de transmission. L'émergence, au sein de l'hôte, de mutations d'échappement vaccinal ou thérapeutique semble relativement rare, au moins pendant l'infection précoce. Toutefois, l'observation de variants dits « d'évasion immunitaire » dans des échantillons à forte charge virale souligne la nécessité d'une vigilance importante. Ce d'autant plus à un moment où le déploiement de vaccins à l'échelle mondiale exerce une pression de sélection sur le virus, il est nécessaire de détecter tôt l'émergence d'une souche adaptée.

— Dans un éditorial de la revue [Science](#) (9 avril, vol. 372), l'immunologue Anthony Fauci revient sur le contexte scientifique ayant permis, en moins d'un an à compter de l'identification du SARS-CoV-2, de développer des vaccins et en particulier des vaccins à ARN messenger. Cette

rapidité sans précédent dans l'histoire de la vaccinologie doit son succès à deux activités antérieures développées dans le champ scientifique : l'utilisation de plateformes vaccinales hautement adaptables telles que l'ARN et l'adaptation d'outils de biologie structurale pour identifier et concevoir des agents immunogènes qui stimulent puissamment le système immunitaire. La rapidité et l'efficacité avec lesquelles les vaccins contre la Covid-19 ont été développés sont le résultat d'un effort multidisciplinaire impliquant la science fondamentale, préclinique et clinique, qui s'est construite en dehors des projecteurs médiatiques depuis des décennies dans des centres de recherches tels que le Vaccine Research Center (VRC) de l'US National Institute of Allergy and Infectious Diseases. La mise au point des vaccins pandémiques doit notamment beaucoup à la recherche sur le VIH. Lorsque, au VRC, l'équipe de Peter Kwong a mis au point des outils de conception de vaccins basés sur la structure pour déterminer la conformation structurale optimale d'une protéine trimère en surface du virus permettant au VIH de se lier aux cellules et de déclencher la production d'anticorps neutralisant de nombreuses souches virales du VIH, elle a attiré l'attention d'un autre chercheur, Barney Graham, qui cherchait à développer un vaccin contre le virus respiratoire syncytial (VRS). Graham a travaillé à une adaptation de l'approche basée sur la structure d'un vaccin contre le VRS, il a identifié la conformation de préfusion de la protéine S comme hautement immunogène et a créé, avec son équipe, des mutations pour stabiliser cette conformation pour une utilisation en tant qu'immunogène. Les chercheurs du

VRC se sont ensuite appuyés sur les avancées de l'équipe de Graham dans leur approche d'un vaccin contre le virus respiratoire syncytial et ont adopté cette méthode de stabilisation mutationnelle des protéines en « préfusion » dans leurs travaux sur la protéine S des coronavirus responsables du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) et du syndrome respiratoire aigu sévère. (SRAS). Ainsi, comme le décrit Anthony Fauci, lorsque la séquence génétique du SARS-CoV-2 a été publiée, l'équipe de Graham s'est associée à ses collaborateurs de longue date chez Moderna pour développer un vaccin à ARN utilisant une protéine S en préfusion stabilisée comme immunogène. Pfizer et BioNTech ont également utilisé la plateforme ARN mise au point par Katalin Karikó et Drew Weissman et l'immunogène conçu par Graham pour développer un vaccin à ARN.

■ Produits biocides

— Dans une publication de la revue [Science](#) (2 avril, vol. 372) une équipe allemande de chercheurs en sciences de l'environnement questionne les changements, en termes de toxicité, liés à l'utilisation de 381 pesticides auprès de huit groupes différents d'espèces non-cibles, sur une période de 25 ans (1992-2016). En se basant sur le calcul d'un indice de toxicité totale (Total Applied Toxicity, TAT) en fonction des organismes considérés, les auteurs élargissent le champ des études existantes en permettant, non pas d'exprimer les effets des pesticides selon les évolutions temporelles seulement en termes de quantité de pesticide apportés par unité d'espace et de temps, mais en retraçant, à quantité égale, la toxicité de pesticides ayant des principes actifs différents. L'indice TAT sur lequel se base cette analyse est un indicateur composite calculé comme le produit entre la masse de pesticide (quantités) apportée, de la valeur du seuil réglementaire pour un type d'organisme et du principe actif. A partir des données ainsi recueillies, les auteurs constatent une diminution, au cours des

années, de la TAT pour les vertébrés, alors qu'elle augmente chez d'autres groupes (insectes pollinisateurs, organismes aquatiques, etc.) du fait de l'utilisation des pyréthrianoïdes et néonicotinoïdes hautement toxiques pour les invertébrés. Ceci concorde avec une autre étude publiée en 2019 et utilisant un indice sensiblement différent (voir : [DiBartolomeis et al., 2019](#)). Les auteurs soulignent enfin que cette augmentation concerne aussi la toxicité appliquée aux invertébrés aquatiques et aux pollinisateurs pour les maïs génétiquement modifiés (Bt), et les sojas rendus tolérants aux herbicides, eux aussi génétiquement modifiés. Les auteurs ne proposent pas d'explication à cette augmentation de la TAT mais une hypothèse serait que cela pourrait être un effet collatéral de l'attention particulière portée sur l'utilisation de pesticides moins toxiques pour les vertébrés, négligeant les effets sur les invertébrés

■ VIH/Sida

— Dans une série d'articles consacrés à l'épidémie de VIH/Sida aux Etats-Unis publiés dans la revue [The Lancet](#), des spécialistes en santé publique soulignent la nécessité d'une attention soutenue des scientifiques et des acteurs de santé publique en matière de suivi de l'épidémie à l'heure où plus de 1,2 millions de personnes vivent avec le VIH dans ce pays. Dans cette nation marquée par les inégalités d'accès aux soins et les discriminations systémiques en matière de santé, les disparités se font de plus en plus criantes sur le front du sida : l'épidémie se concentre de manière croissante parmi les groupes « raciaux »¹, ethniques et les personnes issues des minorités sexuelles et de genre, en dépit des progrès scientifiques accomplis en matière de prévention et de traitement. En cette année 2021 marquée par la persistance de la pandémie de COVID-19, l'atteinte des objectifs de la stratégie nationale de lutte contre le VIH/sida et en particulier les objectifs relatifs à la réduction des infections, à la diminution de la morbidité et à la réduction de la stigmatisation liée au VIH semble difficilement palpable. La série de 6 articles met en évidence que les recherches en

¹ Selon les critères en cours aux US.

matière de VIH, les activités de surveillance, de prévention, les avancées en matière de traitement et leur mise en œuvre, devraient ouvrir à la possibilité de réaliser les objectifs visionnaires de l'initiative contre le VIH aux Etats-Unis. Toutefois les obstacles et les défis ne doivent pas être sous-estimés dans cette course contre le virus.

■ Séquençage du génome

— Le projet de séquençage du génome humain, qui fêtait ses 20 ans en février dernier, permet d'entrevoir des opportunités d'une traduction clinique en santé humaine, et particulièrement en ce qui concerne les maladies génétiques. Dans la revue [Nature](#) (7 avril, vol. 592) un large panel d'experts discute du programme du consortium du *Somatic Cell Genome Editing* permettant le développement d'études fonctionnelles sur des animaux modèles pour évaluer en aval les effets d'une édition génomique sur les cellules humaines. Le consortium est strictement axé sur l'édition somatique, la modification de la lignée germinale étant formellement exclue pour des raisons éthiques. Les données issues de ces travaux vont être regroupées dans une « boîte à outils », cadre commun de recherche qui sera ouvert à la communauté médicale dans une perspective d'interopérabilité des technologies afin d'accélérer le développement clinique de ces nouvelles thérapies géniques et pour un large éventail de maladies.

■ Plantes GM

— [Aux Etats-Unis, le premier châtaigner génétiquement modifié, connu sous le nom de Darling 58 et développé par l'Université d'Etat de New York est en demande d'approbation.](#) Il a été conçu pour résister au chancre de l'écorce ou *Cryphonectria parasitica*, introduit à la fin des années 1800 avec l'importation de châtaignes japonaises et ayant décimé les populations de châtaigniers d'Amérique. En 1950, quatre milliards de châtaigniers d'Amérique avaient disparu, soit 99,9% de l'espèce. La modification génétique a été faite à l'aide du vecteur bactérien *Agrobacterium* qui a permis d'insérer un

gène de l'oxalate oxydase de blé réduisant la pathogénicité de *Cryphonectria parasitica* en réduisant la source d'oxalate du chancre par sa conversion en peroxyde d'hydrogène et dioxyde de carbone. Alors que l'Université d'Etat de New York est en cours de demande d'approbation officielle afin de disséminer l'arbre transgénique dans la nature, il a fait l'objet d'une évaluation positive de la part du Sierra Club, une organisation environnementale basée à San Francisco qui voit dans cet arbre GM une possibilité de restauration et de sauvegarde de l'espèce.

■ Biotecnologies

— Dans la revue [Science](#) (23 avril, vol. 372), la journaliste Tania Rabesandratana revient sur l'échec français à mettre au point un vaccin contre le Covid-19 et rappelle que la France est le seul pays du Conseil de sécurité de l'ONU à ne pas avoir développé de vaccin jusqu'à son utilisation clinique. En cause selon elle, plusieurs éléments sont cités : difficultés françaises à transformer la recherche fondamentale en innovation, diminution des financements dédiés à la recherche, *bureaucratie poussée à l'excès*, gaspillage des ressources etc. Pourtant, l'article souligne bien que la France regorge de scientifiques talentueux et possède un système de soins efficace offrant des opportunités à la recherche médicale. Mais l'érosion des dépenses publiques dans le domaine biomédical depuis les années 2010, et notamment les coupes budgétaires aux recherches qui s'avèrent fondamentales aujourd'hui, comme celles sur les coronavirus, ont largement contribué au déclin de la recherche française dans le domaine biomédical et en particulier dans le cadre de la crise sanitaire actuelle.

■ Lutte antivectorielle

— [La société Oxitec prévoit de lâcher dans les semaines à venir, des moustiques génétiquement modifiés \(GM\) dans les Keys](#) (îles floridiennes, Etats-Unis) pour lutter contre la dengue. Entre 2010 et 2020, cette maladie virale transmise aux humains par les moustiques *Aedes aegypti* a infecté

7300 personnes aux États-Unis selon les Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis. Les Keys sont particulièrement touchées en raison de leur climat et de l'importance du tourisme dans leurs territoires. En 2020 ces îles situées à l'extrémité méridionale des États-Unis ont enregistré 41 cas de dengue liés aux voyages et 71 cas transmis localement. Les moustiques de la société Oxitec sont génétiquement modifiés pour que les mâles GM relâchés et qui se reproduisent avec des moustiques femelles sauvages donnent une descendance ne survivant pas jusqu'à l'âge adulte, ce qui réduit la population globale de moustiques. Selon le Professeur de biologie mathématique Michael Bonsall, impliqué avec l'OMS dans l'évaluation des moustiques génétiquement modifiés, les moustiques GM doivent être envisagés comme un outil complémentaire aux autres approches existantes pour lutter contre les maladies vectorisées².

— Le paludisme est responsable d'environ 400 000 décès par an, dont principalement des enfants de moins de 5 ans. Au Burkina Faso, des essais de phase 2 visant à tester un vaccin contre le paludisme ont été réalisés sur près de 450 enfants de 5 à 17 mois. Ils ont montré des résultats prometteurs selon une synthèse de la revue [Science](#) (30 avril, vol. 372) puisque le vaccin, mis au point par des chercheurs de l'Université d'Oxford, cible la forme cérébrale, la plus dangereuse de cette maladie parasitaire. Il montre une efficacité de 71 à 77 % après 1 an chez les enfants vaccinés. Un essai de phase 3 est prévu auprès de 4800 enfants dans quatre pays africains (Burkina Faso, Mali, Kenya et Tanzanie). Cela pourrait aboutir, en cas d'efficacité et de sûreté avérées, à un dépôt de demande d'autorisation fin 2022 pour une approbation début 2023.

■ Agriculture

— Les organismes vivants, y compris les cellules de plantes, sont sensibles aux

cycles de lumière, d'obscurité et de température causés par la rotation de la Terre sur son axe. De nombreuses études démontrent que l'horloge circadienne, oscillateur de 24 heures qui résulte d'une adaptation de la vie sur une planète en rotation, a des effets profonds sur la physiologie et le développement des plantes. Le système circadien contribue à la régulation de la floraison, de la biomasse, de la photosynthèse, de l'utilisation de l'eau, des réponses au stress thermique et des défenses pathogènes, éléments importants du rendement des cultures végétales. Les rythmes circadiens permettent de coordonner certains processus métaboliques, d'assurer les changements moléculaires préparatoires aux transitions lumineuses ainsi que la modulation temporelle des voies de signalisation qui assurent notamment les réponses des plantes aux variations de leur environnement. Pour les organismes photosynthétiques que sont les plantes, ils orchestrent notamment la mobilisation du carbone accumulé pendant la nuit pour la respiration et la croissance. Les horloges circadiennes des plantes régulent donc de nombreuses caractéristiques qui ont un rôle important pour l'agriculture (telle que la régulation photopériodique de la floraison par exemple). Dans la revue [Science](#) (30 avril, vol. 372), R. Webb et son équipe proposent d'intégrer la biologie circadienne en agriculture par la pratique de la « chronoculture » (ou « agrochronobiologie »). La chronoculture, par le biais de l'agriculture de précision notamment, permettrait d'intégrer à la fois la modification de certaines pratiques culturales pour intervenir aux champs de façon optimale au cours de la journée, mais aussi la sélection et l'édition de gènes visant à modifier les rythmes circadiens des cultures et des organismes en interaction, dans le but d'augmenter la production et de réduire les intrants. Ces gènes, détectés et isolés à l'origine chez la plante modèle *Arabidopsis thaliana*, présentent des

² Conclusion identique à celle de l'étude de 2017 du HCB.

orthologues³ chez toutes les espèces cultivées. Il s'agit de gènes impliqués dans la longueur et l'alternance des phases circadiennes ou de la précocité de floraison qui ont des effets directs dans l'élaboration du rendement, de gènes responsables de l'alternance entre l'ouverture et la fermeture des stomates qui a un impact direct sur l'efficacité de l'utilisation de l'eau dans la plante ou encore de gènes d'oscillateurs circadiens impliqués dans la réponse des plantes aux interactions biotiques de lutte contre certains pathogènes. Une liste des gènes pouvant être modifiés dans le cadre de la chronoculture et présentant une fonction d'intérêt agronomique est donnée dans l'article.

Sciences et société

— Des chercheurs en sciences cognitives décrivent, dans la revue *Nature* (7 avril, vol. 592), une série d'études observationnelles (8 études auprès de 1 585 participants) à travers lesquelles ils ont cherché à comprendre comment les individus envisagent les changements (concernant une situation, une idée ou un objet), et déterminer si nos choix portent davantage à essayer d'ajouter des éléments ou d'en soustraire pour améliorer cet objet. Les résultats de ces observations soulignent que lorsque les individus sont confrontés à la recherche de changements dans le monde physique, intellectuel et social, ils procèdent davantage à une addition d'éléments qu'à une soustraction. Les recherches conduites par ces chercheurs identifient les conditions dans lesquelles les personnes sont plus ou moins susceptibles de négliger la soustraction d'éléments pour modifier une situation et montrent que l'identification des changements soustractifs avantageux pour une situation dépend de la présence d'indices qui incitent à la recherche soustractive, mais aussi du nombre d'opportunités dont on dispose pour reconnaître les lacunes d'un

défaut additif et de la disponibilité situationnelle des ressources cognitives.

L'étude montre *in fine* que les individus recherchent plus systématiquement des transformations additives, et négligent par conséquent les transformations soustractives. L'extension de ces données à des domaines tels que les grandes charges de travail et les horaires surchargés, la bureaucratie, ou le changement climatique suggère que négliger la possibilité d'une soustraction d'éléments (polluant, surconsommation etc.) a des conséquences coûteuses, et peut conduire à manquer des opportunités susceptibles d'améliorer les conditions de vie personnelles et collectives.

— Dans la revue *Nature*, le pédiatre Peter Hotez souligne la force des réseaux antivaccins, notamment par le biais des réseaux sociaux, et note que les agences sanitaires en sous-estiment la portée et sont mal équipées pour la contrer. Il évoque une campagne de désinformation sur les vaccins déployée par la Russie pour déstabiliser les États-Unis, à laquelle le président Joe Biden a répondu en annonçant des sanctions contre les médias russes. Les États-Unis ne sont pas épargnés et accueillent les groupes anti-vaccins les plus influents et les mieux organisés au monde. Selon le *Centre for Countering Digital Hate*, basé à Londres, de nombreux groupes d'extrême-droite qui ont diffusé de fausses informations lors de la dernière élection présidentielle américaine sont aussi impliqués dans la désinformation vaccinale. Pour répondre à ces offensives, Hotez souligne que les Nations Unies et les gouvernements doivent adopter des approches directes, voire conflictuelles avec la Russie et agir pour démanteler les groupes antivaccins aux États-Unis en étendant leurs efforts aux domaines juridiques, à la cybersécurité, à l'éducation du public et aux relations internationales. Il suggère qu'un groupe de travail inter-institutions relevant du secrétaire général des Nations Unies évalue l'impact des

³ Gènes identiques-équivalents entre espèces. Ils résultent de l'évolution des espèces qui s'est produite par ramification à partir d'ancêtres communs.

offensives antivaccins et propose des mesures rigoureuses et équilibrées.

■ Santé humaine et animale

— L'Anses a réalisé une série de podcasts, « [Zootopique](#) », abordant des thématiques clés d'anticipation des risques sanitaires associés notamment aux interactions homme/animal. Ces podcasts mettent en lumière les pistes de recherches et avancées scientifiques pour prévenir ces risques émergents. Pour les zoonoses notons l'importance de détecter les signaux d'alarme dans la faune sauvage, chez les animaux domestiques ou chez l'homme, par la recherche et l'identification de pathogènes grâce aux techniques de séquençage à haut débit. Les chercheurs interviewés insistent sur le rôle majeur de la perte de la biodiversité sur l'émergence des zoonoses, les espèces sauvages permettant d'avoir un effet tampon sur la transmission des pathogènes aux espèces domestiques et à l'homme. Il est également important d'appliquer des mesures de biosécurité au sein des élevages domestiques.

Un thème aborde les viandes cultivées, dites de synthèse : alors que Singapour a déjà commencé à commercialiser ce type de denrées alimentaires dans des fast-food, l'Anses se pose la question des risques microbiologiques associés, les cultures cellulaires étant par nature fragiles et facilement contaminées.

Concernant les moustiques, préoccupants en raison des maladies vectorielles, pourraient-ils devenir des vecteurs de traitements pour l'homme ? Sur l'exemple de Wolbachia, pourrait-on développer des moustiques au microbiote modifié pour bloquer la multiplication des pathogènes dont ils sont vecteurs ? Le forçage génétique ou l'irradiation sont développés pour produire des moustiques stériles visant à diminuer les populations, l'Anses aborde les impacts sur la biodiversité, comme

maillon de la chaîne alimentaire et leur rôle dans la pollinisation et la filtration de l'eau⁴.

⁴ Ces points ont été abordés dans l'avis moustique du HCB, selon les espèces le rôle des moustiques dans les chaînes alimentaires est variable, et il a été noté que

nombre des émergences sont liées à la colonisation par les moustiques de nouveaux biotopes.