

UN CANDIDAT-VACCIN PROMETTEUR : LE VECTEUR ANTI-ROUGEOLE DU PROFESSEUR FRÉDÉRIC TANGY

Par **Gaëlle Legenne**



Sur ces écrans de surveillance (en haut), l'intérieur d'un laboratoire classé P3 (haute sécurité), à l'emplacement tenu secret. Deux des chercheurs, Delphine et Maxime, photographiés depuis le sas par un collègue, le 6 mai.

Ce jeudi 7 mai, au moment même où le Premier ministre, Edouard Philippe, présente les premières mesures de déconfinement, un petit paquet jaune arrive à l'Institut Pasteur. A l'intérieur, plus d'une soixantaine de prélèvements effectués sur des patients potentiellement atteints du Covid-19. Impossible pour nous de savoir d'où provient le colis au triple emballage, avec son contenant enveloppé de carboglace. Tout juste apprendra-t-on qu'il est envoyé par un institut partenaire du nord de la France. Au cœur du XV^e arrondissement de Paris, dans le silence du labo haute sécurité, Cécile Gautier, 27 ans, technicienne supérieure de laboratoire, en combinaison intégrale, est chargée de décacheter le paquet et, à l'aide d'une solution et d'un bloc chauffant, d'inactiver le virus contenu dans les échantillons. La manœuvre permet de tester la charge virale et d'en extraire son ARN, afin de cultiver les agents positifs. Les gestes de la jeune femme doivent être précis et rapides. Enfin, à travers la vitre, elle brandit l'ardoise magnétique d'écolier sur laquelle elle vient d'écrire le nombre exact d'échantillons inactivés : 75. Chaque prélèvement est étiqueté et numéroté, préservant l'anonymat des patients. Les échantillons sont stockés à -80 °C. A la moindre variation de température des congélateurs, une alarme se déclenche. Ces prélèvements sont d'autant plus précieux qu'ils permettent également la mise en culture cellulaire. Etape capitale, tant pour soutenir les études fondamentales, le séquençage du génome, les thérapeutiques et les sérologies que, bien sûr, les recherches engagées sur les vaccins.

Parmi les 400 e-mails que reçoit chaque jour le professeur Etienne Simon-Lorière, responsable de l'unité génomique fonctionnelle des maladies infectieuses, il y en a toujours un adressé

par un inconnu qui a trouvé son contact sur Internet : où en sont, justement, les recherches sur le vaccin ? Sur ce point, Frédéric Tangy, responsable du laboratoire d'innovation vaccinale, ne veut laisser aucun doute. Avec un soupir, il nous lance : « Il n'y aura pas de vaccin miracle en novembre ou en décembre. Au mieux, ce sera en 2021. » Il peste même contre des chiffres qui, selon lui, sèment la confusion. Ainsi, ceux de la London School of Hygiene & Tropical Medicine qui vient de répertorier 120 vaccins en développement dans le monde... « Ça peut induire en erreur. Il y en a peut-être seulement huit qui aboutiront ! Et sur ceux-là, testés en Chine, en Grande-Bretagne, en Allemagne ou aux Etats-Unis, peu devraient passer de la phase 1 à la phase 2 des essais cliniques chez l'homme. Les industriels le savent très bien : la plupart ne sont que des stratégies nouvelles, n'ayant encore fait aucune preuve clinique. Je les appelle des "vaccins à souris". La science vaccinale, la vraie, celle qui donne des résultats, n'avance pas ainsi. » Dans une demi-heure, il transmettra une vidéoconférence, enregistrée la veille, devant un parterre de scientifiques de l'Académie des sciences. Elle porte précisément sur les étapes nécessaires à l'élaboration d'un vaccin. « Regardez mes schémas : un vaccin, c'est au minimum huit ans de recherche ! Le vaccin contre le sida, ça fait trente-cinq ans qu'on est dessus, et c'est toujours très difficile. Le vaccin contre la dengue, on cherche depuis cinquante ans. Le BCG, contre la tuberculose, date du début du XX^e siècle et, en dépit de nombreux essais, personne n'est encore arrivé à faire mieux. Alors bien sûr que des choses se sont accélérées avec cette épidémie, mais il ne faut pas les précipiter. »

Devant tant d'enthousiasme et d'impatience, les initiatives se multiplient. Le 4 mai, la Commission européenne a organisé un téléthon « spécial

vaccin»: 7,4 milliards d'euros de promesses de dons récoltés en quelques heures! N'est-ce pas suffisant pour accélérer le rythme? Le professeur Tangy n'en démord pas, lui qui travaille depuis trente-cinq ans chez Pasteur: même s'il tient entre ses mains un des vaccins potentiels les plus prometteurs, il n'en fait pas étalage car il veut continuer, loin du brouhaha, à travailler posément.

Son candidat-vaccin fait appel à la stratégie connue du vaccin contre la rougeole. «Son intérêt est la sécurité et l'efficacité», explique-t-il. On reprend espoir: pour lutter contre le sournois Covid, la solution serait donc ce vaccin connu de tous, dont l'innocuité est démontrée depuis quarante ans, qui est facilement manufacturable en quantités industrielles et qui a déjà fait ses preuves sur 3 milliards d'enfants? Pas si simple, prévient Frédéric Tangy: «Il n'est utilisé que comme vecteur. On le modifie de façon à ce qu'il présente au système immunitaire des antigènes du Sars-CoV-2. Grâce à eux, des anticorps précis seront induits. Six produits issus de cette stratégie sont déjà en fabrication industrielle et testés sur l'animal. Fin mai, en fonction des résultats complets, on en choisira un pour les essais cliniques.»

L'ESSAI CLINIQUE DEVRAIT DÉMARRER EN JUILLET SUR CENT VOLONTAIRES SAINS

L'échéancier a été validé par la Cepi, l'organisme de financement des technologies vaccinales, créée en 2017 et réunissant une dizaine d'Etats et de fondations (dont celle de Bill et Melinda Gates). Un précieux sésame car les lots peuvent coûter, en production, de 5 à 7 millions d'euros! **L'essai clinique devrait démarrer en juillet prochain sur cent volontaires sains, sélectionnés avec le concours de l'hôpital Cochin et d'un centre clinique belge.** «La phase 1 devrait durer trois mois. En un premier temps, il s'agit de démontrer l'innocuité de l'injection et sa capacité à induire les anticorps protecteurs. Rien de plus. Ensuite, on analysera. Avant la validation des phases 2 et 3, on devra produire d'énormes rapports, faire des tableaux Excel avec des centaines d'entrées, discuter avec les agences réglementaires et les industriels... Voilà pourquoi je vous disais qu'il fallait raison garder sur les délais», conclut le professeur Tangy.



Frédéric Tangy, responsable du laboratoire d'innovation vaccinale, avec une partie de son équipe. De g. à dr., Valérie Najburg, Chantal Combredet, Claude Ruffié et Jibby Frantz.

D'ici là, les pasteuriens continueront leurs travaux. Cent trente-cinq ans après la découverte du vaccin contre la rage par Louis Pasteur, le Centre national de référence des virus respiratoires de l'Institut est aux avant-postes de la «guerre», dont le Covid. Il met à disposition de ses chercheurs les dernières souches de Sars-CoV-2. Les équipes de la task force semblent connaître leur rôle avec une précision quasi militaire. La souche du virus, isolée en janvier dernier, leur a déjà permis d'en séquencer le génome et, ainsi, d'aider à mettre au point la détection des anticorps. «Nous cherchons à comprendre le mécanisme de fusion virale, c'est-à-dire la manière dont le virus entre dans la cellule pour se multiplier. Ces connaissances nous ont permis de mettre au point un test sérologique parmi les plus sensibles à ce jour. Mais la question de l'immunité reste encore à résoudre: comment et pendant combien de temps une personne qui développe des anticorps pourra-t-elle être protégée contre une nouvelle infection?» précise Olivier Schwartz, responsable du laboratoire Virus et immunité.

Les travaux sur ces tests ont apporté un outil précieux aux chercheurs, poupées gigognes de la science. L'étude des uns nourrit l'expérimentation des autres. Même si les annonces restent prudentes, trois candidats-vaccins sont étudiés sur le campus.

Une partie de l'équipe d'Etienne Simon-Lorière vient de partir en labo P3. Le professeur veille à ce que ses collaborateurs ne finissent pas trop tard: «Dans les labos haute sécurité, les gestes doivent être précis. Le manque de sommeil comporte des risques, explique-t-il. Le

candidat-vaccin sur lequel nous travaillons consiste à injecter un petit morceau de patrimoine génétique du Covid dans le corps, en espérant que l'organisme produise lui-même une protéine du virus et déclenche ainsi la production d'anticorps. Une fois démontré, après injection, que nos petites souris ont développé les bons anticorps, l'étape de l'essai clinique prendra au minimum six mois. Pour l'instant, on a un problème avec les souris: elles ne sont pas du tout sensibles au Covid. On sait que le hamster l'est davantage, alors on en a commandé...»

Basée sur un vecteur lentiviral dérivé de la famille du VIH, une autre stratégie, développée par l'équipe du professeur Pierre Charneau dans le cadre du laboratoire commun Pasteur-Theravectys, a, elle, plus de probabilité d'aller vers des essais cliniques. Rarement les chercheurs sont allés aussi vite. Les prouesses scientifiques s'enchaînent au-delà des espérances.

Dans son labo P2+ coupé du monde, à l'air filtré comme dans un avion, Florence Guivel-Benhassine, 52 ans, fête son anniversaire en analysant une cellule. Quand elle parvient à rentrer chez elle avant 20 heures, cette technicienne supérieure de laboratoire de l'unité Virus et immunité aime ouvrir ses fenêtres pour écouter les applaudissements. Frédéric Tangy, lui, a décidé de ne plus regarder les infos. Pour décompresser, il traverse «Paris by night» à scooter. Il apprécie le retour du chant des oiseaux et redoute la seconde vague annoncée avec le déconfinement. Alors, tout le ramène à sa stratégie du candidat-vaccin, seul moyen de créer, à terme, l'immunité collective tant rêvée. ■

[@gaellelegenne](#)

Face à l'ennemi public numéro un, ils sont tous sur le pont. Cette armée de blouses blanches représente les laboratoires qui ont uni leurs forces pour traquer le virus. Une vingtaine d'équipes travaillent ainsi ensemble, de l'unité d'épidémiologie des maladies émergentes au laboratoire d'innovation vaccinale. Sur les quelque 2000 chercheurs et techniciens, ils sont plusieurs centaines à être sortis chaque jour de confinement pour manier pipettes et microscopes. Les autres, notamment une quarantaine de bio-informaticiens, n'étaient pas en reste, analysant les nouvelles données de chez eux, en télétravail jusque tard dans la nuit. C'est grâce à une souscription internationale que la célèbre fondation à but non lucratif fut lancée par Louis Pasteur pour développer l'étude des maladies infectieuses. Un combat qui, un siècle après, n'a jamais été aussi vital.

**AVEC SA RAGE DE VAINCRE
LA TASK FORCE DE LA NATION AVANCE
SOUS LE REGARD DU MONDE**





Devant le site historique de l'institut, 25 rue du Docteur-Roux, dans le XV^e arrondissement de Paris, le 6 mai. A droite, les appartements où Louis Pasteur a vécu, aujourd'hui transformés en musée.