

majeurs ont obtenu des autorisations d'utilisation par la *Food and Drug Administration* (FDA) : deux bithérapies, casirivimab/imdévimab et bamlanivimab/étésévimab, et une monothérapie avec le bamlanivimab [11, 12]. Ces approches thérapeutiques sont complémentaires de l'approche vaccinale, aujourd'hui en cours de déploiement autour du globe [13-15]. ♦

Characterization and treatment of SARS-CoV-2 in nasal and bronchial human airway epithelia

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Amirfakhryan H, Safari F. Outbreak of SARS-CoV2: pathogenesis of infection and cardiovascular involvement. *Hellenic J Cardiol* 2021 ; 62 : 13-23.
- Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, et al. Covid-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne* 2020 ; 41 : 375-89.
- D'Arienzo M, Coniglio A. Assessment of the SARS-CoV-2 basic reproduction number, R0, based on the early phase of Covid-19 outbreak in Italy. *Biosafety Health* 2020 ; 2 : 57-9.
- Pizzorno A, Padey B, Julien T, et al. Characterization and treatment of SARS-CoV-2 in nasal and bronchial human airway epithelia. *Cell Rep Med* 2020 ; 1 : 100059.
- Chen S, Einspanier R, Schoen J. Transepithelial electrical resistance (TEER): a functional parameter to monitor the quality of oviduct epithelial cells cultured on filter supports. *Histochem Cell Biol* 2015 ; 144 : 509-15.
- Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017 ; 9 : eaal3653.
- Pizzorno A, Terrier O, Nicolas de Lamballerie C, et al. Repurposing of drugs as novel influenza inhibitors from clinical gene expression infection signatures. *Front Immunol* 2019 ; 10 : 60.
- WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for Covid-19. Interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 497-511.
- Hoffmann M, Hofmann-Winkler H, Smith JC, et al. Camostat mesylate inhibits SARS-CoV-2 activation by TMPRSS2-related proteases and its metabolite GBPA exerts antiviral activity. *EBioMed* 2021 ; 65 : 103255.
- University of Aarhus. *The impact of camostat mesilate on Covid-19 infection: an investigator-initiated randomized, placebo-controlled, phase IIa trial*. Clinicaltrials.gov, 2021.
- Hurt AC, Wheatley AK. Neutralizing antibody therapeutics for Covid-19. *Viruses* 2021 ; 13 : 628.
- Falcone M, Tiseo G, Valoriani B, et al. Efficacy of bamlanivimab/etesevimab and casirivimab/imdevimab in preventing progression to severe Covid-19 and role of variants of concern. *Infect Dis Ther* 2021 ; Aug 25 : 1-10. doi: 10.1007/s40121-021-00525-4.
- Meo SA, Bukhari IA, Akram J, et al. Covid-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021 ; 25 : 1663-9.
- Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2021 ; 396 : 1979-93.
- Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet* 2021 ; 397 : 881-91.

NOUVELLE

Un nouveau pas contre la fièvre de Lassa ?

Lucas Breuil, Auriane Debache, Félicie Giraud-Sauveur, Eleanor Glascott-Jones

École normale supérieure de Lyon,
Département de biologie, Master biologie,
Lyon, France.

lucas.breuil@ens-lyon.fr

auriane.debache@ens-lyon.fr

felicie.giraud-sauveur@ens-lyon.fr

eleanor.glascott-jones@ens-lyon.fr

Le virus de Lassa

Le virus de Lassa (LASV) est un virus de la famille des *Arenaviridae*. Il sévit principalement en Afrique de l'Ouest, où il cause 300 000 à 500 000 cas d'infection par an, dont 5 000 à 6 000 sont mortels [1]. Le LASV peut se transmettre par les urines et les excréments d'un rat, *Mastomys natalensis* (le rat de Natal), réservoir principal du virus [2], mais aussi par les fluides corporels humains. Chez l'homme, le virus est associé à des fièvres, des courbatures et des vomissements dans les cas bénins, et des fièvres hémorragiques dans les cas les plus sévères. La majorité des survivants développent des séquelles, notamment des problèmes d'audition [1].

La mise en place de plateformes vaccinales

À ce jour, il n'existe qu'un seul traitement. Il est à base de ribavirine (un analogue nucléosidique inhibant la réplication virale), mais ce traitement se révèle plus efficace durant la phase précoce de l'infection. Or les premiers symptômes de la fièvre de Lassa étant aspécifiques, le diagnostic précoce est difficile et le traitement antiviral reste donc peu efficace [1]. Une vaccination préventive de masse serait donc plus appropriée. L'efficacité de celle-ci reste dépendante de sa capacité à : 1) induire une réponse immunitaire sans toxicité pour l'organisme ; 2) promouvoir une réponse immunitaire

mémoire en cas d'infection et 3) limiter la réplication virale, ainsi que les symptômes associés à l'infection. Le nombre de personnes à vacciner (200 millions), la large zone à couvrir (2 millions de km²) et la difficulté d'accès pour les personnes concernées, laissent penser qu'une vaccination en une seule dose serait préférable à l'injection de multiples doses. L'importance de trouver un vaccin pour le LASV a conduit l'équipe de Mateo [3] à chercher des « plateformes vaccinales efficaces », c'est-à-dire un virus non pathogène ou atténué portant des fragments génomiques du virus LASV codant des protéines immunogéniques d'intérêt [4]. Une première plateforme appelée MOPE-

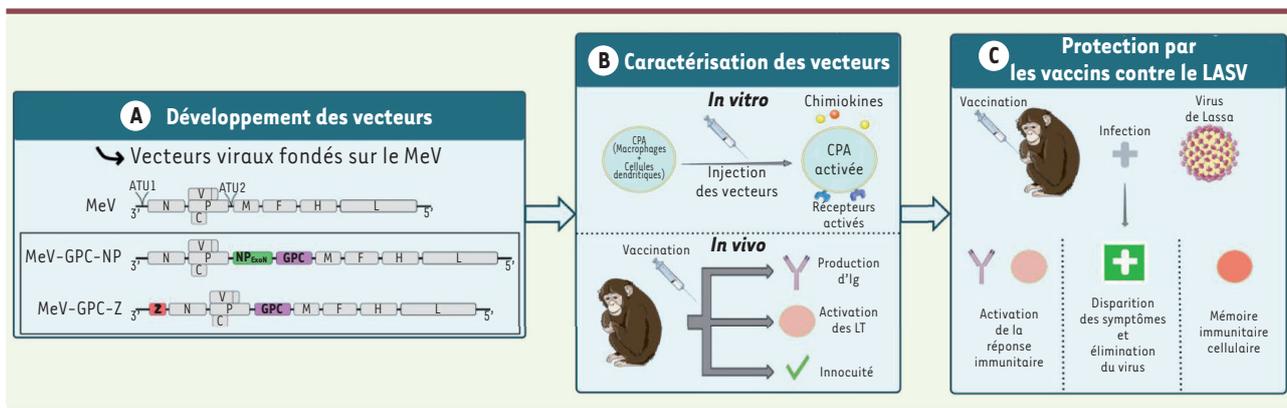


Figure 1. Étapes nécessaires à l'élaboration des vaccins contre le LASV. A. Schéma des vecteurs vaccinaux. N, V, P, C, M, F, H, L correspondant aux protéines du vecteur MeV. NP, Z, et GPC sont les protéines du LASV. B. Les effets des deux vecteurs ont été analysés *in vitro* (analyse de l'activation des cellules présentatrices d'antigène [CPA] et de leur production de chimiokines) et *in vivo* (analyse de la réponse immunitaire humorale [production d'immunoglobulines, Ig] et cellulaire [activation des lymphocytes T, LT] et vérification de l'innocuité des vaccins injectés). C. La survie, les signes cliniques et la qualité de la réponse immunitaire mémoire ont été étudiés chez les singes vaccinés après infection par LASV.

VAC, constituée du virus Mopeia (proche évolutivement du LASV, mais non pathogène), utilisé comme vecteur de la glycoprotéine de membrane GPC (*glycoprotein complex*) du LASV, a montré une certaine efficacité dans des modèles précliniques [5]. Dans cet article, les auteurs se sont concentrés sur le développement d'une autre plateforme vaccinale utilisant le virus de la rougeole (MeV) comme vecteur des protéines GPC et NP (nucléoprotéine), ou GPC et Z (protéine à doigt de zinc de la matrice du virus) du LASV (Figure 1). L'avantage de cette nouvelle plateforme est qu'elle est déjà largement étudiée et utilisée pour la production de plusieurs vaccins [6-8].

Caractérisation des vecteurs vaccinaux et vaccination en une seule dose

Dans un premier temps, l'équipe de Mateo a analysé *in vitro* la capacité de leurs vecteurs vaccinaux MeV à induire la synthèse d'interféron de type I et l'expression de molécules d'activation par des cellules dendritiques et des macrophages humains, ces deux types cellulaires étant des cibles privilégiées et précoces du LASV [9] (→).

Les auteurs ont ensuite vacciné des singes cynomolgus avec une seule dose de MeV. L'innocuité des vaccins a

été analysée en suivant les paramètres biologiques des animaux (température corporelle, poids et fréquence respiratoire). L'absence d'excrétion virale suite au vaccin a été vérifiée en étudiant la virémie associée, ainsi que la présence d'ARN dérivant du vecteur vaccinal dans le plasma, les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC), l'urine et les sécrétions nasales et orales. Par la suite, l'effet sur le système immunitaire a été testé. Tous les singes vaccinés possèdent des anticorps spécifiques du LASV (Ig[immunoglobuline]M et IgG) deux semaines après la vaccination. Concernant la réponse cellulaire, la vaccination avec le MeV-GPC-NP a induit une augmentation du taux de lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ spécifiques de la NP et de la GPC. En revanche, la vaccination avec le MeV-GPC-Z induit peu ou pas de réponse lymphocytaire T contre les protéines Z et GPC. Les échantillons de PBMC et de plasma ont aussi permis de mettre en évidence des changements transcriptomiques et protéomiques post-vaccination, concernant notamment des voies impliquées dans la production des interférons de types I et II ou la réponse inflammatoire.

Protection induite par les vaccins contre le LASV

L'efficacité des vaccins a été testée en infectant par le LASV des singes cyno-

molgus préalablement vaccinés avec le MeV-GPC-NP ou le MeV-GPC-Z. Différents paramètres biologiques (température corporelle, niveau de CRP [*C-reactive protein*], etc.) ont été suivis au cours du temps après l'infection afin d'établir un score clinique évaluant la santé de l'animal. Ce score s'étend de 0 (bonne santé) à 15 (l'animal est alors euthanasié). À l'inverse des animaux non-vaccinés, tous les animaux vaccinés ont survécu à l'infection par le LASV. Certains animaux ayant reçu le vaccin MeV-GPC-Z, ont néanmoins présenté des scores cliniques atteignant 14. Les auteurs ont également cherché à quantifier la répllication du LASV chez les animaux vaccinés. Ce paramètre est en effet de la plus haute importance : si le virus se réplique au point que des particules virales se retrouvent dans les fluides corporels des primates, ces animaux sont alors capables de transmettre le virus. La quantité d'ARN viral a donc été mesurée par RT-qPCR (*reverse transcriptase-quantitative polymerase chain reaction*), et le titre viral a été évalué par FFA (*focus forming assay*)¹.

¹ Le test de formation de foyer (ou FFA) est une variante du test de plaques, qui mesure la lyse cellulaire par la détection de la formation de plaques de lyse. Le FFA utilise des anticorps fluorescents spécifiques d'un antigène viral pour détecter les cellules infectées et les particules virales avant la formation d'une plaque.

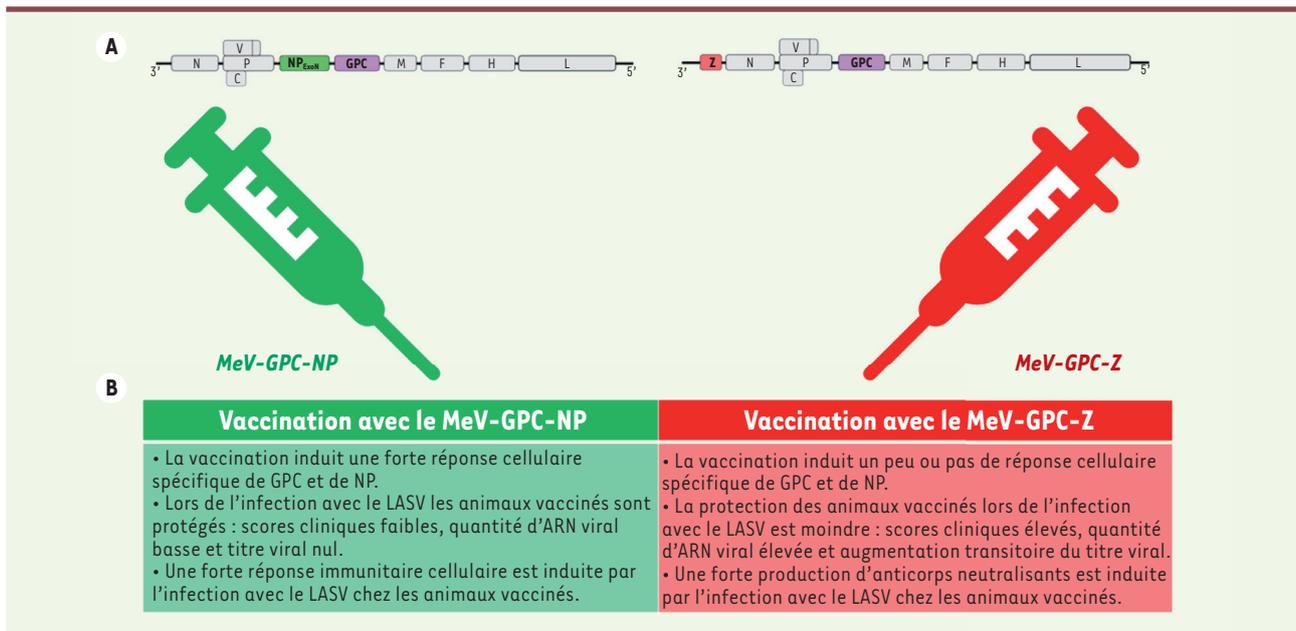


Figure 2. Bilan sur les deux vecteurs vaccinaux testés. A. Vecteurs vaccinaux décrits dans la Figure 1. B. Récapitulatif des caractéristiques de chaque vaccin.

Malgré une augmentation transitoire de la quantité d'ARN du LASV dans le sang des animaux, le titre viral est resté nul dans le sang et les sécrétions orales et nasales des animaux vaccinés par le MeV-GPC-NP. Par contre, la quantité d'ARN viral dans le sang des animaux vaccinés par le MeV-GPC-Z est restée élevée pendant une dizaine de jours après l'infection, et une augmentation simultanée du titre viral dans le sang et les sécrétions orales et nasales des animaux a été observée. Le vaccin MeV-GPC-NP éviterait donc de développer les symptômes de la fièvre de Lassa ainsi que de transmettre le LASV, ce qui n'est pas le cas du vaccin MeV-GPC-Z.

Caractérisation de la réponse immunitaire après infection des animaux vaccinés

La réponse immunitaire après infection a été étudiée chez les animaux vaccinés avec le MeV-GPC-NP ou le MeV-GPC-Z. Lors de la réponse à l'infection, les deux groupes d'animaux ont présenté des IgG anti-NP et anti-GPC, mais les anticorps ont été produits plus tôt après l'infection chez les ani-

maux vaccinés avec le MeV-GPC-NP. En revanche, plus d'anticorps neutralisants ont été induits par le vaccin MeV-GPC-Z. Concernant la réponse cellulaire, les animaux vaccinés avec le MeV-GPC-NP ont présenté de plus forts taux de prolifération et d'activation des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ par rapport à ceux vaccinés avec le MeV-GPC-Z. La réponse immunitaire cellulaire à l'infection par le LASV est donc plus efficace chez les animaux vaccinés avec le MeV-GPC-NP. De plus, la production de marqueurs de l'inflammation étant plus faible chez les animaux vaccinés avec le MeV-GPC-NP, l'infection par le LASV a été mieux tolérée chez ces animaux. Enfin, tous les vaccins ont engendré la production de lymphocytes T mémoires, notamment des lymphocytes T mémoire effecteurs.

Conclusion

En conclusion (Figure 2), les auteurs ont démontré que le vaccin MeV-GPC-NP permet de déclencher une réponse immunitaire non toxique et protectrice contre le LASV chez des primates non

humains. L'ensemble de ces résultats a donc conduit les chercheurs à sélectionner le vaccin MeV-GPC-NP pour des tests cliniques ultérieurs. Par ailleurs, bien que le MeV-GPC-Z engendre une production importante d'anticorps neutralisants, ce vaccin ne protège pas efficacement contre la fièvre de Lassa. L'immunité protectrice conférée par le MeV-GPC-NP semble donc reposer principalement sur une réponse cellulaire et non pas humorale, une caractéristique intéressante puisque l'efficacité vaccinale dans les pathologies infectieuses est souvent évaluée dans un premier temps à travers la production d'anticorps neutralisants. ♦

A further step against Lassa fever?

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Lingas G, Rosenke K, Safronetz D, et al. Lassa viral dynamics in non-human primates treated with favipiravir or ribavirin. *PLOS Comput Biol* 2021 ; 17 : e1008535.
2. McCormick JB, Webb PA, Krebs JW, et al. A prospective study of the epidemiology and ecology of lassa fever. *J Infect Dis* 1987 ; 155 : 437-44.

RÉFÉRENCES

- Mateo M, Reynard S, Carnece X, et al. Vaccines inducing immunity to Lassa virus glycoprotein and nucleoprotein protect macaques after a single shot. *Sci Transl Med* 2019 ; 11 : eaaw3163.
- Lelièvre JD. Les vaccins de demain. *Revue Francophone des Laboratoires* 2019 ; 2019 : 52-63.
- Carnece X, Mateo M, Page A, et al. A Vaccine platform against arenaviruses based on a recombinant hyperattenuated Mopeia virus expressing heterologous glycoproteins. *J Virol* 2018 ; 92 : e02230-17.
- Combredet C, Labrousse V, Mollet L, et al. A molecularly cloned schwarz strain of measles virus vaccine induces strong immune responses in macaques and transgenic mice. *J Virol* 2003 ; 77 : 11546-54.
- Frantz PN, Teeravechyan S, Tangy F. Measles-derived vaccines to prevent emerging viral diseases. *Microbes Infect* 2018 ; 20 : 493-500.
- Mühlebach MD. Vaccine platform recombinant measles virus. *Virus Genes* 2017 ; 53 : 733-40.
- Baize S. Virus Lassa et cellules dendritiques myéloïdes : un tropisme privilégié pour la suppression de la réponse lymphocytaire T. *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 619-21.



m/s vous fait vivre en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

S'abonner, c'est profiter de nombreux avantages

La revue offre à ses lecteurs une grande diversité de textes sur les avancées de la recherche biologique et médicale, nationale et internationale. Elle se compose :

- d'une partie Magazine (Nouvelles et Brèves), reflet de l'actualité scientifique,
- de Synthèses, articles de fond dressant l'état des lieux sur une question scientifique, rédigés par des auteurs spécialistes du domaine,
- d'une série de Brèves ou de Nouvelles, rédigées par des étudiants et présentées par des enseignants de Master 2 et d'écoles doctorales,
- d'un Forum accueillant des textes variés d'histoire des sciences, de réflexion sur des questions de société, de sciences sociales et de santé publique, des faits et chiffres, ou des réactions à des articles publiés, tous rédigés avec une grande liberté d'expression,
- d'analyses critiques et de comptes rendus d'ouvrages.



Plus d'infos sur www.medecinesciences.org

OUI Je m'abonne à m/s

Nom - Prénom :
 Institution :
 Adresse :
 CP Localité : Pays :
 Tél. : E-mail (obligatoire) :

PRIX TVA 2,1%	Institutions		Individuels		Étudiants*		Enseignants*	
	P + E	E	P + E	E	P + E	E	P + E	E
France	○ 603 € HT 615,66 € TTC	Nous contacter	○ 255 € TTC		○ 136 € TTC		○ 168 € TTC	
Reste de l'U.E.	○ 736 € HT 751,46 € TTC		○ 346 € TTC	○ 151 € TTC	○ 191 € TTC	○ 90 € TTC	○ 290 € TTC	○ 119 € TTC
Reste du Monde	○ 763 €		○ 346 €	○ 149 €	○ 215 €	○ 87 €	○ 312 €	○ 118 €

* joindre un justificatif

Paiement Envoyez-moi une facture proforma
 Chèque joint (à l'ordre d'EDP Sciences)
 Carte de crédit : Visa Eurocard American Express
 N° de carte : _____ Date de validité : _____ Code crypto : _____
 P + E : Papier et Électronique / E : Électronique seule
 Date : / /
 Signature : _____

une publication du groupe

À retourner à : EDP Sciences - Service abonnement
 17, avenue du Hoggar - P.A. de Courtaboeuf - 91944 Les Ulis Cedex A, France
 Tél. : +33 (0)1 69 18 75 75 - Fax : +33 (0)1 69 86 07 65 -
subscribers@edpsciences.org

