

**Réunion des États parties à la Convention
sur l'interdiction de la mise au point,
de la fabrication et du stockage des
armes bactériologiques (biologiques)
ou à toxines et sur leur destruction**

2 juin 2014

Français
Original: anglais**Réunion de 2014**Genève, 1^{er}-5 décembre 2014**Réunion d'experts**

Genève, 4-8 août 2014

Point 6 de l'ordre du jour provisoire

Point permanent de l'ordre du jour:**examen des innovations scientifiques et technologiques
présentant un intérêt pour la Convention**

**Progrès scientifiques et technologiques
présentant un intérêt pour la Convention**

Résumé

À la septième Conférence d'examen, il a été décidé d'inclure dans le programme intersessions pour la période 2012-2015 un point permanent de l'ordre du jour consacré à l'examen des innovations scientifiques et techniques présentant un intérêt pour la Convention. Le présent document vient étoffer et actualiser le document d'information sur les progrès de la science et de la technologie établi par l'Unité d'appui à l'application pour la Réunion d'experts de 2013 (BWC/MSP/2013/MX/INF.1/Rev.1), le document d'information sur les évolutions de la science et de la technologie présentant un intérêt potentiel pour la Convention établi pour la Réunion d'experts de 2012 (BWC/MSP/2012/MX/INF.3), et le document d'information sur les progrès marqués dans les technologies habilitantes soumis à la Réunion d'experts de 2012 (BWC/MSP/2012/MX/INF.1).



I. Progrès scientifiques et technologiques

A. Introduction

1. À la septième Conférence d'examen, il a été décidé que les États parties examineraient les thèmes ci-après au titre du point permanent de l'ordre du jour consacré à l'examen des innovations scientifiques et techniques présentant un intérêt pour la Convention:

a) Évolutions récentes de la science et de la technologie présentant un risque d'utilisation contraire aux dispositions de la Convention;

b) Évolutions récentes de la science et de la technologie présentant un intérêt potentiel pour la Convention, y compris celles qui concernent plus particulièrement la surveillance, le dépistage et l'atténuation des maladies;

c) Mesures pouvant être prises pour renforcer la gestion nationale des éventuels risques biologiques de la recherche-développement mettant en jeu des évolutions de la science et des techniques intéressant la Convention;

d) Codes de conduite volontaires et autres mesures propres à encourager un comportement responsable chez les chercheurs, les universitaires et les professionnels du secteur industriel;

e) Éducation et sensibilisation aux risques et avantages liés aux sciences du vivant et aux biotechnologies;

f) Évolutions se rapportant à la science et à la technologie intéressant les activités des organisations multilatérales telles que l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), le secrétariat de la Convention internationale pour la protection des végétaux (CIPV) et l'Organisation pour l'interdiction des armes chimiques (OIAC);

g) Toute autre évolution de la science et de la technologie présentant un intérêt pour la Convention¹.

2. À la septième Conférence d'examen, il a également été décidé que les thèmes scientifiques ci-après seraient examinés au cours de l'année indiquée:

a) Progrès marqués dans les technologies habilitantes, y compris les systèmes à haut débit de séquençage, de synthèse et d'analyse de l'ADN, la bio-informatique et les outils de calcul, et la biologie systémique (examen prévu en 2012);

b) Progrès marqués dans les technologies de surveillance, de dépistage, de diagnostic et d'atténuation des maladies infectieuses, et phénomènes similaires provoqués par des toxines chez les êtres humains, les animaux et les plantes (examen prévu en 2013);

c) Progrès marqués dans la compréhension du pouvoir pathogène, de la virulence, de la toxicologie, de l'immunologie et des questions connexes (examen prévu en 2014);

d) Progrès des technologies de production et de libération d'agents biologiques et de toxines et des vecteurs de ces substances (examen prévu en 2015)²;

¹ BWC/CONF.VII/7, partie III, par. 22.

3. Le présent document d'information fait le point des progrès accomplis:
- a) Dans la compréhension du pouvoir pathogène, de la virulence, de la toxicologie, de l'immunologie et des questions connexes;
 - b) Dans la lutte contre les maladies, venant actualiser les éléments fournis en 2013 (BWC/MSP/2013/MX/Rev.1) et en 2012 (BWC/MSP/2012/MX/INF.3) au sujet des progrès présentant un intérêt potentiel pour la Convention;
 - c) Dans les technologies habilitantes, venant actualiser les éléments fournis en 2012 (BWC/MSP/2012/MX/INF.1).

B. Tendances générales

4. Dans le document d'information sur les progrès de la science et de la technologie présentant un intérêt pour la Convention, l'Unité d'appui à l'application recensait six tendances: la convergence de différentes disciplines; la compréhension plus aigüe des principes et mécanismes sous-tendant les sciences du vivant; la réorientation des axes prioritaires de la biotechnologie à vocation commerciale; une répartition géographique plus large des capacités dans le monde; l'ouverture de la science; et le rôle accru des médias, qui façonnent les perceptions des maladies et communiquent sur la science auprès du grand public. Dans le document d'information de 2013 sur le même sujet, elle relevait une septième tendance: le recours croissant à la collaboration en matière de recherche³. Ces tendances restent toutes d'actualité. On observe en outre aujourd'hui que l'industrie pharmaceutique tend à passer des médicaments à petites molécules à des produits biotechnologiques⁴, que des activités de recherche-développement continuent d'être consacrées à des centaines de nouveaux vaccins et médicaments⁵, et que des programmes sont mis en œuvre pour rendre certains vaccins et médicaments accessibles à tous, ce qui se traduit notamment par la croissance du marché des médicaments biosimilaires, dont le volume devrait atteindre 1,95 milliard de dollars d'ici à 2018, et par l'expansion du Developing Countries Vaccine Manufacturers Network (Réseau des fabricants de vaccins des pays en développement)⁶.

5. Une huitième tendance s'ajoute aujourd'hui aux précédentes: l'importance croissante des connaissances implicites dans le domaine des sciences du vivant⁷. Les chercheurs qui tentent de répéter les expériences ont alerté sur la difficulté croissante à reproduire les résultats des recherches; ce problème est devenu critique au point que l'on

² BWC/CONF.VII/7, partie III, par. 23.

³ BWC/MSP/2013/MX/INF.1/Rev.1.

⁴ Kevin Grogan, «Tufts report confirms domination of biotech products», *PharmaTimes*, 14 novembre 2013, http://www.pharmatimes.com/article/13-11-14/Tufts_report_confirms_domination_of_biotech_products.aspx.

⁵ «Medicines in Development for Vaccines 2013», *PhRMA*, <http://www.phrma.org/medicines-in-development-for-vaccines-2013>.

Lynne Taylor, «US Biopharma: 452 drugs for rare diseases now in R&D», *PharmaTimes*, 9 octobre 2013, http://www.pharmatimes.com/article/13-10-09/US_biopharma_452_drugs_for_rare_diseases_now_in_R_D.aspx.

⁶ Alaric Daerment, «Biosimilars Market to reach \$1.95 billion by 2018, study finds», *MedTech*, 25 novembre 2013, <https://www.medtech.org/news/global.aspx?recid=4207>;

Sonia Pagliusi *et al.*, «Developing Countries Vaccines Manufacturers Network: Doing good by making high-quality vaccines available to all», *Vaccine*, 18 avril 2013, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598479>.

⁷ Dans le présent rapport, on entend par connaissances «implicites» celles qui sont acquises par l'expérience directe plutôt qu'au moyen de consignes écrites ou d'autres formes d'apprentissage passif.

encourage désormais les intéressés à travailler en concertation avec le laboratoire ayant obtenu les résultats originaux⁸. Cela alimente en partie la septième tendance évoquée plus haut: des liens de coopération sont noués pour réunir «toute une batterie d'appareils de pointe que personne n'a les moyens de payer⁹», mais également pour mettre en commun les connaissances implicites nécessaires à l'utilisation efficace d'un tel matériel. Les incidences des connaissances implicites sur le plan de la sécurité ont aussi été examinées dans le contexte de la biologie synthétique¹⁰ et dans celui du dispositif de sécurité relatif aux armes biologiques¹¹.

II. Progrès accomplis dans la compréhension des maladies: pouvoir pathogène, virulence, toxicologie et immunologie

A. Transmissibilité

6. Les spécialistes comprennent mieux aujourd'hui la nature des mutations nécessaires pour que certaines maladies deviennent transmissibles par l'air, parfois sans entraîner de perte du pouvoir pathogène. Ce sont notamment les recherches controversées sur les gains de fonction qui y ont contribué. Il convient de signaler à cet égard les éléments suivants:

- Deux études de 2013 ont permis d'obtenir une série d'hybrides des virus H5N1 et H1N1 de la grippe aviaire, capables de se propager via les gouttelettes respiratoires. Les équipes de recherche ont employé des méthodes semblables à celles mentionnées dans les articles de 2013 sur le virus H5N1, mais également des méthodes de criblage à haut débit telles que l'évolution dirigée¹²;
- Un groupe de chercheurs de premier plan a annoncé qu'il comptait entreprendre des travaux sur le gain de fonction sur le virus H7N9 de la grippe aviaire. Avant de se lancer dans leurs travaux, les chercheurs ont proposé des principes déontologiques applicables dans leurs activités envisagées, et en ont débattu¹³;

⁸ Mina Bissell, «Reproducibility: The Risks of the Replication Drive», *Nature*, vol. 503, 20 novembre 2013, p. 333 et 334, <http://www.nature.com/news/reproducibility-the-risks-of-the-replication-drive-1.14184>.

⁹ Ewen Callaway, «Structural biologists share their toys», *Nature*, vol. 483, 1^{er} mars 2012, p. 15 et 16, <http://www.nature.com/news/structural-biologists-share-their-toys-1.10122>.

¹⁰ Catherine Jefferson *et al.*, «Synthetic Biology and Biosecurity: How scared should we be?», Kings College London, mai 2014, [http://www.kcl.ac.uk/sspp/departments/sshm/research/Research-Labs/CSynBI@KCL-PDFs/Jeffersonet-al-\(2014\)-Synthetic-Biology-and-Biosecurity.pdf](http://www.kcl.ac.uk/sspp/departments/sshm/research/Research-Labs/CSynBI@KCL-PDFs/Jeffersonet-al-(2014)-Synthetic-Biology-and-Biosecurity.pdf).

¹¹ James Revill et Catherine Jefferson, «Tacit knowledge and the biological weapons regime», *Science and Public Policy*, 2013, p. 1 à 14, <http://spp.oxfordjournals.org/content/early/2013/12/11/scipol.sct090.abstract>.

¹² Robert Roos, «Study: Lab-made H5N1-H1N1 viruses spread in guinea pigs», University of Minnesota, Center for Infectious Disease Research and Policy, 2 mai 2013, <http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2013/05/study-lab-made-h5n1-h1n1-viruses-spread-guinea-pigs>;

Ying Zhang *et al.*, «H5N1 Hybrid Viruses Bearing 2009/H1N1 Virus Genes Transmit in Guinea Pigs by Respiratory Droplet», *Science*, vol. 340, n° 6139, 21 juin 2013, p. 1459 à 1463, <http://www.sciencemag.org/content/340/6139/1459.abstract>;

Wei Zhang *et al.*, «An Airborne Transmissible Avian Influenza H5 Hemagglutinin Seen at the Atomic Level», *Science*, vol. 340, n° 6139, 21 juin 2013, p. 1463 à 1467, <http://www.sciencemag.org/content/340/6139/1463.abstract>.

¹³ Ron A. M. Fouchier, Yoshihiro Kawaoka *et al.*, «Avian Flu: Gain-of-function experiments on H7N9», *Nature*, vol. 500, 8 août 2013, p. 150 et 151, <http://www.nature.com/nature/journal/v500/n7461/full/500150a.html>.

- Dans le cadre d'une étude de 2014, une équipe de recherche a mené des travaux sur le gain de fonction à partir du virus H7N1 de la grippe aviaire et a pu démontrer que ce virus pouvait se propager chez les furets (mammifères) sans perte de virulence¹⁴.

B. Pouvoir pathogène et virulence

7. De nouvelles données et analyses sur les formes transmissibles par inhalation de maladies causées par des agents pathogènes sont susceptibles de présenter un intérêt pour la Convention, notamment: la nouvelle hypothèse émise au sujet du mécanisme par lequel la forme respiratoire du charbon est létale¹⁵, et la compréhension plus fine de la peste pulmonaire primaire¹⁶.

8. Le socle des connaissances sur les variations de virulence et de pouvoir pathogène d'une souche à l'autre s'étoffe, en ce qui concerne notamment: les raisons pour lesquelles certaines souches de grippe sont plus aptes que d'autres à se développer dans les tissus pulmonaires humains¹⁷, la découverte d'un plasmide de virulence dans certaines souches de *Salmonella* non typhiques¹⁸, et l'incidence des différences entre souches sur les différentes réponses immunitaires innées, qui à leur tour influent sur les taux de mortalité¹⁹.

9. Des progrès ont été marqués dans la compréhension des interactions entre plantes et agents pathogènes, notamment pour ce qui est de la structure et des fonctions des protéines de virulence²⁰.

10. On comprend mieux le rôle joué au cours de maladies par certaines cytokines, petites protéines participant à la signalisation cellulaire, par exemple l'émission de cytokines décelée chez les patients atteints de la grippe A(H1N1)pdm09²¹.

11. La façon dont certaines bactéries et virus imitent le système hôte ou en prennent le contrôle pour assurer leur propre prolifération est également mieux comprise²², s'agissant par exemple de la bactérie *Streptococcus pyogenes*²³.

¹⁴ Troy C. Sutton *et al.*, «Airborne Transmission of Highly Pathogenic H7N1 Influenza in Ferrets», *Journal of Virology*, 2 avril 2014, <http://jvi.asm.org/content/early/2014/03/27/JVI.02765-13.abstract>.

¹⁵ Kenneth Mark Coggeshall *et al.*, «The sepsis model: an emerging hypothesis for the lethality of inhalation anthrax», *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, vol 17, n° 7, 17 juillet 2013, p. 914 à 920, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23742651>.

¹⁶ Roger D. Pechous *et al.*, «Early Host Cell Targets of *Yersinia pestis* during Primary Pneumonic Plague», *PLOS Pathogens*, 3 octobre 2013, <http://www.plospathogens.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.1003679>.

¹⁷ Jessica Knepper *et al.*, «The Novel Human Influenza A(H7N9) Virus is Naturally Adapted to Efficient Growth in Human Lung Tissue», *mBio*, vol. 4, n° 5, 8 octobre 2013, <http://mbio.asm.org/content/4/5/e00601-13.abstract>.

¹⁸ Christina Bronowski *et al.*, «Genomic Characterisation of Invasive Non-Typhoidal *Salmonella enterica* Subspecies *enterica* Serovar *Bovismorbificans* Isolates from Malawi», *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 14 novembre 2013, <http://www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0002557>.

¹⁹ Jian Wu *et al.*, «Strain-specific innate immune signaling pathways determine malaria parasitemia dynamics and host mortality» *PNAS*, vol. 111, n° 4, 28 janvier 2014, p. E511 à E520, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24474800>.

²⁰ Lennart Wirthmueller *et al.*, «On the front line: structural insights into plant-pathogen interactions» *Nature Reviews Microbiology*, vol. 11, n° 11 novembre 2013, p. 761 à 776, <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v11/n11/full/nrmicro3118.html>.

²¹ A. Bradley-Steward *et al.*, «Cytokine responses in patients with mild or severe influenza A (H1N1) pdm09», *The Journal of Clinical Virology*, vol. 58, n° 1, septembre 2013, p. 100 à 107, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23790455>.

C. Toxicologie

12. Un nouveau sérotype de toxine botulique, le type H, a été découvert en 2013, plus de quarante ans après la découverte du dernier sérotype²⁴. On compte désormais huit sérotypes connus de cette toxine. Les chercheurs ont décidé de ne pas en divulguer la séquence génétique, du moins jusqu'à la mise au point d'une antitoxine.

13. Les connaissances sur la ricine ont progressé, grâce aux travaux sur la neutralisation de cette toxine par des anticorps monoclonaux, qui ont ouvert des possibilités d'élaboration de vaccin²⁵, et à l'établissement d'une carte des interactions génétiques de la ricine, susceptible d'être utilisée à des fins thérapeutiques²⁶.

14. Le séquençage de génomes de toxines a permis de découvrir de nouveaux détails sur l'évolution des toxines, par exemple la dynamique proie-prédateur de l'évolution de la cobratoxine²⁷.

15. Des efforts ont été entrepris en vue d'évaluer plus efficacement la toxicité des substances chimiques, y compris grâce à la bio-impression 3D de tissus humains vivants²⁸.

-
- ²² Département de pathologie, de microbiologie et d'immunologie du Vanderbilt University Medical Center, «Microbial Pathogenesis and Host Interactions Journal Club», 2 mai 2014, <http://www.mc.vanderbilt.edu/root/vumc.php?site=vmcpathology&doc=35941>;
- ²³ Moshe Baruch *et al.*, «An Extracellular Bacterial Pathogen Modulates Host Metabolism to Regulate Its Own Sensing and Proliferation», *Cell*, vol. 156, n° 1-2, 19 janvier 2014, p. 97 à 108, <http://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674%2813%2901539-0>.
- ²⁴ La découverte a été publiée pour la première fois dans les deux articles suivants:
 Jason R. Barash, Stephen S. Armon, «A Novel Strain of Clostridium botulinum That Produces Type B and Type H Botulinum Toxins», *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 209, n° 2, 7 octobre 2013, p. 183 à 191, <http://jid.oxfordjournals.org/content/early/2013/10/07/infdis.jit449.short>.
 Nir Dover *et al.*, «Molecular Characterization of a Novel Botulinum Neurotoxin Type H Gene», *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 209, n° 2, 7 octobre 2013, p. 192 à 202, <http://jid.oxfordjournals.org/content/209/2/192>.
 Plusieurs autres articles s'y sont intéressés:
 David C. Hooper, Martin S. Hirsch, «Novel Clostridium botulinum Toxin and Dual Use Research of Concern Issues», *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 209, n° 2, 7 octobre 2013, p. 167, <http://jid.oxfordjournals.org/content/209/2/167>;
 Michel R. Popoff, «Botulinum Neurotoxins: More and More Diverse and Fascinating Toxic Proteins», *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 209, n° 2, 7 octobre 2013, p. 168 et 169, <http://jid.oxfordjournals.org/content/209/2/168>;
 David A. Relman, «Inconvenient Truths in the Pursuit of Scientific Knowledge and Public Health» *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 209, n° 2, 7 octobre 2013, p. 170 à 172, http://cisac.stanford.edu/publications/inconvenient_truths_in_the_pursuit_of_scientific_knowledge_and_public_health/.
- ²⁵ Anastasiya Yermakova, David J. Vance et Nicholas J. Mantis, «Sub-Domains of Ricin's B Subunit as Targets of Toxin Neutralizing and Non-Neutralizing Monoclonal Antibodies» *PLoS One*, vol. 7, n° 9, 11 septembre 2012, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22984492>.
- ²⁶ Bassick MC *et al.*, «A systematic mammalian genetic interaction map reveals pathways underlying ricin susceptibility», *Cell*, vol. 152, n° 4, 8 février 2013, p. 909 à 922, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23394947>.
- ²⁷ Freek J. Vonk *et al.*, «The king cobra genome reveals dynamic gene evolution and adaptation in the snake venom system», *PNAS*, 22 octobre 2013, <http://www.pnas.org/content/early/2013/11/27/1314702110.abstract>.
- ²⁸ Signe Brewster, «NIH partners with Organovo to test new drugs on 3D printed living tissue» GIGAOM, 14 janvier 2014, <https://gigaom.com/2014/01/14/nih-partners-with-organovo-to-test-new-drugs-on-3d-printed-living-tissue/>; Matthew D. Segall et Chris Barber, «Addressing Toxicity Risk when Designing and Selecting Compounds in Early Drug Discovery», *Drug Discovery Today*, 19 janvier 2014, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24451294>.

D. Résistance

16. Des progrès ont été accomplis dans l'identification des gènes de résistance et des mutations ayant abouti à ces gènes, et l'on comprend mieux si les mutations améliorant la résistance ont des incidences sur la reproduction et le pouvoir pathogène. Des recherches ont ainsi permis d'identifier des gènes de résistance au paludisme chez une espèce de moustique²⁹, de recenser une partie des mutations ayant permis au virus H1N1 d'acquérir une résistance au Tamiflu³⁰, et de découvrir que l'accroissement de la résistance du virus H7N9 à l'oseltamivir peut se faire sans altération notable de sa virulence ou de son pouvoir pathogène³¹.

E. Immunologie et évitement des réactions immunitaires

17. Il y a eu des avancées dans la connaissance des mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire employés par différents agents pathogènes (notamment ceux qui tirent parti des motifs structuraux de l'ARN³²) et du rôle joué dans l'évasion immunitaire par les structures de surface des flavivirus³³. Selon une nouvelle hypothèse, le principal effet de la toxine *B. anthracis* associée au charbon respiratoire serait de contribuer à l'échappement immunitaire³⁴.

18. En ce qui concerne la dynamique des rapports entre les réactions de l'hôte et les agents pathogènes, des progrès ont été réalisés dans la connaissance des interactions entre la bactérie *Mycobacterium tuberculosis* et les macrophages de l'hôte³⁵, dans la compréhension des micro-ARN et de leur rôle dans la défense antimicrobienne³⁶, et dans la

²⁹ Jun Li *et al.*, «Genome-block expression-assisted association studies discover malaria resistance genes in *Anopheles gambiae*», *PNAS*, 11 novembre 2013, <http://www.pnas.org/content/early/2013/11/27/1321024110.short?rss=1>.

³⁰ Nicholas Renzette, «Evolution of the Influenza A Virus Genome during Development of Oseltamivir Resistance *In Vitro*», *Journal of Virology*, vol. 88, n° 1, octobre 2013, p. 272 à 281, <http://jvi.asm.org/content/88/1/272>.

³¹ Rong Hai *et al.*, «Influenza A(H7N9) virus gains neuramididase inhibitor resistance without loss of in vivo virulence or transmissibility», *Nature Communications*, vol. 4, 23 juin 2013, <http://www.nature.com/ncomms/2013/131210/ncomms3854/full/ncomms3854.html>.

³² Jennifer L. Hyde *et al.*, «A Viral RNA Structural Element Alters Host Recognition of Nonself RNA», *Science*, vol. 343, n° 6172, 14 février 2014, p. 783 à 787, <http://www.sciencemag.org/content/343/6172/783.abstract>.

³³ David L. Akey, «Flavivirus NS1 Structures Reveal Surfaces for Associations with Membranes and the Immune System», *Science*, vol. 343, n° 6173, 21 février 2014, p. 881 à 885, <http://www.sciencemag.org/content/343/6173/881.abstract>.

³⁴ Kenneth Mark Coggeshall *et al.*, «The sepsis model: an emerging hypothesis for the lethality of inhalation anthrax», *The Journal of Cellular and Molecular Medicine*, vol. 17, n° 7, juillet 2013, p. 914 à 920, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23742651>.

³⁵ Manikuntala Kundu, Joyoti Basu, «*Mycobacterium tuberculosis* and the host macrophage: maintaining homeostasis or battling for survival?», *Current Science*, vol. 105, n° 5, septembre 2013, p. 617, <http://connection.ebscohost.com/c/articles/90546356/mycobacterium-tuberculosis-host-macrophage-maintaining-homeostasis-battling-survival>.

³⁶ Katherine J. Siddie *et al.*, «A Genomic Portrait of the Genetic Architecture and Regulatory Impact of microRNA expression in response to infection», *Genome Research*, 2014, <http://genome.cshlp.org/content/early/2014/01/30/gr.161471.113>.

connaissance du rôle crucial de ces molécules dans la régulation de la défense antimicrobienne³⁷.

19. La persistance de certaines réactions immunitaires chez l'homme a continué d'être étudiée, notamment celle des réactions au virus Ebola³⁸.

20. Des chercheurs ont découvert une protéine «générique» se liant à différents anticorps. Sans doute utilisée par certaines bactéries pour échapper aux réactions immunitaires³⁹, cette protéine est capable de se lier à une vaste gamme d'anticorps pour en empêcher le fonctionnement. On ne connaissait jusqu'à présent que des protéines hautement spécifiques, se liant à un anticorps donné. Des recherches sur les applications potentielles de cette découverte sont en cours, notamment sur une nouvelle thérapie antibactérienne.

F. Mode d'évolution et de propagation des agents pathogènes

21. Les progrès des technologies habilitantes, telles que le séquençage de génomes, continuent de nous fournir des informations précieuses sur un certain nombre d'agents pathogènes. Une nouvelle hypothèse a été formulée pour expliquer l'évolution du virus Ebola sur la base de l'analyse de 27 souches du virus relevant de cinq espèces différentes⁴⁰, la preuve du fait que les chauves-souris constituent un réservoir des virus Ebola et Marburg a été renforcée grâce à l'étude de la séquence complète du génome viral associé à quatre épidémies⁴¹, et l'on a découvert, grâce à l'analyse génomique, que la souche de *Y. pestis* responsable de la première pandémie de peste connue relève d'une branche phylogénétique jusqu'ici inconnue de cette bactérie⁴².

22. La grippe et sa capacité de mutation sont de mieux en mieux comprises, particulièrement en ce qui concerne la description des réassortiments entre différentes souches des virus H7N9 et H9N2⁴³ et la détermination des positions exactes de substitution

³⁷ Cristel Archambaud *et al.*, «The Intestinal Microbiota Interferes with the microRNA Response upon Oral Listeria Infection», *mBio*, vol. 4, n° 6, 10 décembre 2013, <http://mbio.asm.org/content/4/6/e00707-13>.

³⁸ Ariel Sobarzo *et al.*, «Persistent Immune Responses after Ebola Virus Infection», *The New England Journal of Medicine*, vol. 369, 2013, p. 492 et 493, <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1300266>.

³⁹ Scripps Research Institute, «The Ultimate Decoy: Scientist Find Unique Protein that Misdirects Immune System», *News & Views*, vol. 14, n° 7, 3 mars 2014, www.scripps.edu/newsandviews/e_20140303/lerner.html;

Rajesh K. Grover *et al.*, «A Structurally Distinct Human Mycoplasma Protein that Generically Blocks Antigen-Antibody Union», *Science*, 343, n° 6171, 7 février 2014, p. 656 à 661, <https://www.sciencemag.org/content/343/6171/656/suppl/DC1>.

⁴⁰ Y. H. Li, S. P. Chen, «Evolutionary History of Ebola Virus», *Epidemiology and Infection*, vol. 142, n° 6, juin 2014, p. 1138 à 1145, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24040779>.

⁴¹ C.G. Albarino, «Genomic analysis of filoviruses associated with four viral hemorrhagic fever outbreaks in Uganda and the Democratic Republic of the Congo in 2012», *Virology*, vol. 442, n° 2, 1^{er} août 2013, p. 97 à 100, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682213002237>.

⁴² David M. Wagner *et al.*, «Yersinia pestis and the Plague of Justinian 541-543 AD: a genomic analysis», *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 14, n° 4, avril 2014, 319 à 326, <http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099%2813%2970323-2/abstract>.

⁴³ Z. Meng *et al.*, «Possible Pandemic Threat From New Reassortment of Influenza A(H7N9) Virus in China», *Eurosurveillance* 19, n° 6, février 2014.

chez H3N2, qui a montré que les mutations de ce virus étaient plus prévisibles qu'on ne le pensait⁴⁴.

III. Progrès des technologies habilitantes

A. Description des systèmes et réseaux biologiques

23. Les coûts du séquençage de l'ADN ont continué de baisser: en janvier 2014, le séquençage d'un génome ne coûtait plus que 4 000 dollars des États-Unis environ, contre un peu plus de 5 000 dollars en octobre 2013⁴⁵. De même, les coûts associés à la cartographie des gènes humains ont régulièrement baissé⁴⁶.

24. Les évolutions du séquençage génétique font également ressortir l'importance des fonctions de régulation non codées; on a notamment progressé dans la cartographie du matériel épigénétique influant sur les traits complexes⁴⁷.

25. La protéomique – étude de l'ensemble des protéines d'un organisme – a continué de bénéficier des innovations technologiques et des nouvelles techniques. Ainsi, on est mieux à même de déterminer rapidement les fonctions biologiques d'un protéome en utilisant la technologie dite «Proteomics Expansion Pipeline» (PEP)⁴⁸, et une nouvelle méthode dénommée «High-Resolution IsoElectric Focusing Liquid Chromatography-Mass Spectrometry» (HiRIEF LC-MS) permet une analyse plus approfondie et plus objective du protéome, de sorte que de nouveaux loci codant des protéines ont pu être identifiés⁴⁹.

26. Certaines innovations dans le domaine de la métabolomique – étude du métabolisme (ensemble des processus biochimiques) d'un organisme – pourraient être appliquées à la microbiologie médico-légale. Par exemple, il est de plus en plus possible de rapprocher les processus métaboliques propres à une souche donnée de telle ou telle niche environnementale, ce qui permet de déterminer plus précisément l'origine d'un agent pathogène⁵⁰.

⁴⁴ Björn F. Koel *et al.*, «Substitutions Near the Receptor Binding Site Determine Major Antigenic Change During Influenza Virus Evolution», *Science*, vol. 342, n° 6161, 22 novembre 2013, p. 976 à 979, <https://www.sciencemag.org/content/342/6161/976.abstract>.

⁴⁵ National Human Genome Research Institute, «DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP)», 8 avril 2014, <http://www.genome.gov/27541954>.

⁴⁶ Ashlee Vance, «Human Gene Mapping Price to Drop to \$1,000, Illumina Says», *Bloomberg*, 15 janvier 2014, <http://www.bloomberg.com/news/2014-01-15/human-gene-mapping-price-to-drop-to-1-000-illumina-says.html>.

⁴⁷ Sandra Cortijo *et al.*, «Mapping the Epigenetic Basis of Complex Traits», *Science*, vol. 343, n° 6175, 7 mars 2014, p. 1145 à 1148, <https://www.sciencemag.org/content/343/6175/1145.abstract>.

⁴⁸ Xing Wang, Michael Davies et David Wang, «New Tool Facilitates Functional Proteomics: PEP Technology Can Also Be Used to Speed Protein Purification», *Genetic Engineering & Biotechnology News*, vol. 34, n° 3, 1^{er} février 2014, <http://www.genengnews.com/gen-articles/new-tool-facilitates-functional-proteomics/5126/>.

⁴⁹ Rui M M Branca *et al.*, «HiRIEF LC-MS enables deep proteome coverage and unbiased proteogenomics», *Nature Methods*, vol. 11, 2014, p. 59 à 62, <http://www.nature.com/nmeth/journal/v11/n1/full/nmeth.2732.html>.

⁵⁰ Jonathan M. Monk *et al.*, «Genome-scale metabolic reconstructions of multiple *Escherichia coli* strains highlight strain-specific adaptations to nutritional environments» *PNAS*, 25 novembre 2013, <http://www.pnas.org/content/early/2013/11/20/1307797110.abstract>.

27. Un système permettant de cartographier les interactions génétiques chez les mammifères a été mis au point. La technique employée repose sur les interférences combinatoires par ARN, et permet de cartographier les chaînes d'interactions génétiques associées à différents phénotypes⁵¹.

28. Le perfectionnement des techniques empiriques-computationnelles utilisées pour inférer des réseaux modélisant les réactions des cellules aux perturbations s'est poursuivi⁵². Ces modèles peuvent servir, par exemple, à évaluer les effets d'un médicament sur une lignée cellulaire donnée.

B. Conception de systèmes et réseaux biologiques

29. Il est désormais possible d'obtenir de nouveaux organismes à l'aide d'un alphabet génétique étendu⁵³. Ainsi, deux bases artificielles peuvent être ajoutées à l'alphabet ordinaire de l'ADN, composé de deux paires de bases (A-T et G-C).

30. Il est désormais de moins en moins difficile de recourir aux manipulations de l'ADN et à la fabrication de circuits génétiques dans des cellules de mammifère, notamment grâce à l'utilisation du système CRISPER-Cas9, qui a permis, par exemple de mettre au point des singes génétiquement modifiés⁵⁴.

31. On continue de mieux maîtriser la modification génétique d'insectes; ainsi, l'utilisation de moustiques génétiquement modifiés a été approuvée au Brésil afin de lutter contre la fièvre de la dengue⁵⁵.

32. On est parvenu à synthétiser un chromosome d'eucaryote⁵⁶. Un groupe de recherche intercontinental progresse dans ses efforts visant à synthétiser l'intégralité d'un génome de levure.

33. La capacité d'élaborer et d'utiliser des matrices extracellulaires s'est améliorée. On comprend mieux les schémas de croissance des bactéries, dont on peut se servir pour créer des réseaux de gènes synthétiques pour les matrices extracellulaires⁵⁷.

⁵¹ Bassick MC *et al.*, «A systematic mammalian genetic interaction map reveals pathways underlying ricin susceptibility», *Cell*, vol. 154, n° 4, 14 février 2013, p. 909 à 922, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23394947>.

⁵² Evan J. Molinelli *et al.*, «Perturbation Biology: Inferring Signaling Networks in Cellular Systems», *PLOS Computational Biology*, 19 décembre 2013, <http://www.ploscompbiol.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pcbi.1003290>.

⁵³ Denis A. Malyshev *et al.*, «A Semi-synthetic Organism with an Expanded Genetic Alphabet», *Nature*, vol. 509, 15 mai 2014, p. 385 à 388, <http://www.nature.com/nature/journal/v509/n7500/full/nature13314.html>.

⁵⁴ Yuyu Niu *et al.*, «Generation of Gene-Modified Cynomolgus Monkey via Cas9/RNA-Mediated gene Targeting in One-Cell Embryos», *Cell*, vol. 156, n° 4, 13 février 2014, p. 836 à 843, <http://www.cell.com/abstract/S0092-8674%2814%2900079-8>.

⁵⁵ «Brazil approves use of genetically modified mosquitoes», *New Scientist*, 23 avril 2014, <http://www.newscientist.com/article/dn25457-brazil-approves-use-of-genetically-modified-mosquitoes.html#.U3Cgclfokak..>

⁵⁶ Narayana Annaluru *et al.*, «Total Synthesis of a Functional Designer Eukaryotic Chromosome», *Science*, vol. 344, n° 6179, 4 avril 2014, p. 55 à 58, <http://www.sciencemag.org/content/344/6179/55.abstract>; Elizabeth Pennisi, «Building the Ultimate Yeast Genome», *Science*, vol. 343, n° 6178, 28 mars 2014, p. 1426 à 1429, <https://www.sciencemag.org/content/343/6178/1426.summary>.

⁵⁷ Stephen Payne *et al.*, «Temporal control of self-organized pattern formation without morphogen gradients in bacteria», *Molecular System Biology*, 8 octobre 2013, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24104480>.

34. Il est désormais possible d'«écrire» des membranes sur une surface de graphène grâce à la technique de la nanolithographie «Lipid Dip-Pen», qui peut être utilisée pour mettre au point des biocapteurs⁵⁸.

35. La capacité de «reprogrammer» les lymphocytes T tueurs, utile par exemple pour cibler les cellules cancéreuses ou le VIH, est maintenant bien établie⁵⁹ et ouvre la voie à des traitements inédits⁶⁰.

36. On est maintenant en mesure de mieux contrôler les processus de production. Ainsi, on comprend mieux la propagation du bruit, qui peut faire varier considérablement l'expression des gènes et les phénotypes de cellules génétiquement identiques exposées au même milieu⁶¹. Ces connaissances trouvent des applications dans le domaine des circuits synthétiques.

37. De même que les travaux de laboratoire, le développement de logiciels de prévision et de planification a également progressé, notamment pour ce qui est de la conception de molécules d'ARN viables dans le cadre d'un projet reposant sur une externalisation ouverte («crowdsourcing») suivie par des experts⁶², ainsi que de la conception d'enzymes à l'aide de méthodes computationnelles⁶³.

C. Collecte et exploitation des données biologiques

38. L'élaboration de meilleurs algorithmes pour la collecte et l'exploitation des données et métadonnées biologiques constitue un enjeu de plus en plus important. Par exemple, ce sont souvent les algorithmes utilisés pour séquencer l'ADN – et non le dispositif utilisé en soi – qui limitent la vitesse du séquençage⁶⁴. L'analyse des métadonnées, qui permet, grâce à des logiciels, de numériser des publications scientifiques et de faire des prévisions sur cette base, s'avère utile face au rythme de publication toujours croissant à l'échelle mondiale⁶⁵.

⁵⁸ Michael Hirtz *et al.*, «Multiplexed biomimetic lipid membranes on graphene by dip-pen nanolithography», *Nature Communications*, vol. 4, 10 septembre 2013, <http://www.nature.com/ncomms/2013/131010/ncomms3591/full/ncomms3591.html>.

⁵⁹ Raul Vizcardo *et al.*, «Regeneration of human tumor antigen-specific T cells from iPS cells derived from mature CD8+ T cells», *Cell Stem Cell*, vol. 12, n° 1, 3 janvier 2013, p. 31 à 36, <http://www.cell.com/cell-stem-cell/abstract/S1934-5909%2812%2900711-4>;

Nishimura T. *et al.*, «Generation of rejuvenated antigen-specific T cells by reprogramming to pluripotency and redifferentiation», *Cell Stem Cell*, vol. 12, n° 1, 3 janvier 2013, p. 114 à 126, <http://www.cell.com/cell-stem-cell/abstract/S1934-5909%2812%2900636-4>.

⁶⁰ «Revolutionary techniques could help harness patients' own immune cells to fight disease» *ScienceNewline*, 3 janvier 2013, <http://www.sciencenewline.com/articles/2013010320520009.html>.

⁶¹ Tsukasa Kouno *et al.*, «Temporal dynamics and transcriptional control using single-cell gene expression analysis», *Genome Biology*, vol. 14, n° 10, 24 octobre 2013, <http://genomebiology.com/2013/14/10/R118>.

⁶² Jeehyung Lee *et al.*, «RNA design rules from a massive open laboratory», *PNAS*, 27 janvier 2014, <http://www.pnas.org/content/early/2014/01/23/1313039111.abstract>.

⁶³ Gert Kiss *et al.*, «Computational enzyme design», *Angewandte Chemie*, vol. 52, n° 22, 25 mars 2013, p. 5700 à 5725, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201204077/abstract>.

⁶⁴ Michael C. Schatz et Ben Langmead, «The DNA Data Deluge», *IEEE Spectrum*, 27 juin 2013, <http://spectrum.ieee.org/biomedical/devices/the-dna-data-deluge>.

⁶⁵ Tom Simonite, «Software Mines Science Papers to Make New Discoveries», *MIT Technology Review*, 25 novembre 2013, <http://www.technologyreview.com/news/520461/software-mines-science-papers-to-make-new-discoveries/>.

39. Des améliorations ont été apportées à la modélisation et à la prévision des incidences de la surexpression de gènes. On a recours à la surexpression aussi bien dans les recherches visant à déterminer la fonction des gènes qu'en biotechnologie, pour optimiser les résultats⁶⁶.

40. On continue de se préoccuper d'améliorer l'aptitude à convertir des matières biologiques en données et vice versa⁶⁷. Il s'agit de séquencer tout ou partie d'un organisme en un site, de transmettre par voie électronique les données séquencées à un deuxième site, où les données peuvent alors être exploitées pour recréer l'organisme en question. Dans un article publié récemment, des chercheurs ont décrit une plate-forme qui pourrait être ainsi utilisée pour élaborer des vaccins⁶⁸.

D. Technologies habilitantes génériques

41. La modification du génome au cours de l'évolution est aujourd'hui mieux comprise, en particulier la façon dont le taux et la nature des changements génotypiques sont liés aux modifications phénotypiques⁶⁹.

42. La séparation de l'ADN microbien de l'ADN de l'organisme hôte a fait l'objet d'innovations qui aboutiront à l'amélioration des bases de données sur les génomes microbiens et à une meilleure compréhension des rapports entre ceux-ci et les fonctions des organismes⁷⁰.

43. Le système CRISPER-Cas9 continue d'être perfectionné, ce qui permet d'élargir les possibilités d'édition du génome grâce à une meilleure connaissance de la famille d'enzymes Cas9⁷¹ et à la mise au point de nouveaux ARN guides pour le système⁷².

⁶⁶ Allon Wagner *et al.*, «Computational evaluation of cellular metabolic costs successfully predicts genes whose expression is deleterious», *PNAS*, 29 juin 2013, <http://www.pnas.org/content/early/2013/11/05/1312361110>.

⁶⁷ Andrew Pollack, «Developing a Fax Machine to Copy Life on Mars», *The New York Times*, 17 novembre 2013, http://www.nytimes.com/2013/11/18/science/developing-a-fax-machine-to-copy-life-on-mars.html?_r=0.

⁶⁸ Philip Dormitzer *et al.*, «Synthetic generation of influenza vaccine virus for rapid response to pandemics», *Science Translational Medicine*, vol. 5, n° 185, 15 mai 2013, p. 1 à 12, <http://stm.sciencemag.org/content/5/185/185ra68.full.pdf>.

⁶⁹ Jeffrey E. Barrick et Richard E. Lenski, «Genome Dynamics during Experimental Evolution», *Nature Reviews Genetics*, vol. 14, 29 octobre 2013, p. 827 à 839, <http://www.nature.com/nrg/journal/v14/n12/full/nrg3564.html>.

⁷⁰ Fiona Stewart *et al.*, «Selective Enrichment of Microbial DNA: Separation by Differential Methylation Density Reduces Whole Microbiome DNA Sequencing Cost», *Genetic Engineering & Biotechnology News*, vol. 34, n° 3, 1^{er} février 2014, <http://www.genengnews.com/keywordsandtools/print/1/33754/>.

⁷¹ Martin Jinek, «Structures of Cas9 Endonucleases Reveal RNA-Mediated Conformational Activation» *Science*, vol. 343, n° 6176, 14 mars 2014, <http://www.sciencemag.org/content/343/6176/1247997.abstract>.

⁷² Yanfang Fu *et al.*, «Improving CRISPR-Cas nuclease specificity using truncated guide RNAs», *Nature Biotechnology*, vol. 32, 2014, p. 279 à 284, <http://www.nature.com/nbt/journal/v32/n3/full/nbt.2808.html>.

IV. Lutte contre les maladies et les toxines

A. Détection

44. Des progrès continuent d'être faits dans la détection de toxines en ce qui concerne: l'assurance qualité en matière de détection de toxines biologiques⁷³, la mise au point de biopuces pouvant détecter plusieurs toxines différentes⁷⁴, le matériel de détection de la ricine⁷⁵, la détection de saxitoxines sans anticorps ni animaux⁷⁶, et l'élaboration d'un biocapteur détectant la présence de toxines paralysantes dans les algues marines⁷⁷.

45. Les technologies permettant d'identifier l'empreinte digitale de plusieurs bactéries simultanément ont été améliorées, en partie grâce à des applications de la nanotechnologie et de la photonique. Des chercheurs ont par exemple élaboré un système de dépistage de la méningite consistant à ajouter des nanoparticules d'argent à un échantillon puis à diriger sur celui-ci un rayon laser; le décalage en fréquence renseigne sur la bactérie en cause⁷⁸.

46. L'analyse d'échantillons d'ADN gagne encore en rapidité d'exécution, progrès dont découlent de multiples applications en matière de détection⁷⁹.

B. Prévention et prophylaxie

47. Les techniques de génie génétique permettant de créer des vaccins vivants continuent d'être perfectionnées⁸⁰.

⁷³ Establishment of Quality Assurance for the Detection of Biological Toxins of Potential Bioterrorism Risk (EQuATox), <http://equatox.net/>.

⁷⁴ Christopher Pöhlmann et Thomas Elßner, «Fully-Automated Electrochemical Biochip Platform for Rapid, Simultaneous and Sensitive Bioagent Detection» <http://www.foi.se/Global/V%C3%A5ra%20tj%C3%A4nster/Konferenser%20och%20seminarier/CBW%20symposium/Proceedings/Elssner.pdf>.

⁷⁵ Anderson GP *et al.*, «Single domain antibody-quantum dot conjugates for ricin detection by both fluoroimmunoassay and surface plasmon resonance», *Analytica Chimica Acta*, vol. 786, 5 juillet 2013, p. 132 à 138, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003267013006594>; Huebner M *et al.*, «A Glyco-chip for the Detection of Ricin by an Automated Chemiluminescence Read-out System», *Analytical Sciences*, vol. 29, n° 4, 2013, p. 461 à 466.

⁷⁶ Sara M. Handy *et al.*, «First report of the use of a saxitoxin-protein conjugate to develop a DNA aptamer to a small molecule toxin», *Toxicon*, vol. 61, janvier 2013, p. 30 à 37.

⁷⁷ Julie P. Meneely *et al.*, «Development and validation of an ultrasensitive fluorescence planar waveguide biosensor for the detection of paralytic shellfish toxins in marine algae», *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 41, 15 mars 2013, p. 691 à 697.

⁷⁸ «Lasers used in Meningitis Tests by Strathclyde University Scientists», *BBC News*, 12 février 2014, <http://www.bbc.com/news/uk-scotland-glasgow-west-26146806>;

Kirsten Gracie *et al.*, «Simultaneous detection and quantification of three bacterial meningitis pathogens by SERs», *Chemical Science*, vol. 5, 2014, p. 1030 à 1040, <http://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2014/SC/c3sc52875h#!divAbstract>.

⁷⁹ Defense Advanced Research Projects Agency, concours «\$1 million challenge» sur le thème «Identify Organisms from a Stream of DNA Sequences», *Innocentive*, <https://www.innocentive.com/ar/challenge/9933138>; «DTRA-WMD Announces \$1 Million Algorithm Challenge», *PRWeb*, 13 décembre 2012, <http://www.prweb.com/releases/dtra/algorithm/prweb10233480.htm>.

⁸⁰ James E. Galen et Roy Curtiss 3rd, «The Delicate Balance in Genetically Engineering Live Vaccines», *Vaccine*, 23 décembre 2013, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24370705>.

48. Toute une série de vaccins reposant sur différentes techniques novatrices sont en cours d'élaboration. Des chercheurs cherchent à mettre au point des vaccins bivalents à base d'anticorps, notamment un vaccin contre le virus Ebola et la rage⁸¹, et un vaccin contre l'ensemble des virus de la famille H-1⁸².

49. Enfin, des recherches novatrices ont été menées au sujet de l'influence de l'architecture des immeubles sur les populations bactériennes⁸³. En plus de leurs applications variées dans les domaines de la santé publique et de la biosécurité, ces recherches pourraient permettre de concevoir des immeubles moins vulnérables aux attentats et plus faciles à décontaminer.

C. Thérapeutique

50. Les anticorps sont également utilisés pour élaborer des traitements, notamment un traitement contre le virus Ebola qui pourrait être efficace après l'apparition des symptômes⁸⁴.

51. On a progressé également dans le recours au «biopharming» (obtention de produits pharmaceutiques par voie biologique). Par exemple, le traitement par anticorps contre le virus Ebola, dont il est fait mention ci-dessus, est produit par une variété de tabac modifié par génie biologique.

52. Des traitements à base d'ARNm continuent d'être commercialisés⁸⁵. On espère que cette technique accélérera l'élaboration et la production de traitements contre des maladies rares⁸⁶.

53. La thérapeutique exploite de plus en plus les écosystèmes marins d'eau profonde pour en tirer de nouvelles substances chimiques; ainsi, un antibiotique potentiellement efficace contre le charbon a été créé à partir d'une substance provenant d'un micro-organisme marin⁸⁷.

⁸¹ Joseph E. Blaney, «Antibody Quality and Protection from Lethal Ebola Virus Challenge in Nonhuman Primates Immunized with Rabies Virus Based Bivalent Vaccine», *PLOS Pathogens*, 30 mai 2013,

<http://www.plospathogens.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.1003389>.

⁸² Florian Kramer *et al.*, «Assessment of influenza virus hemagglutinin stalk-based immunity in ferrets», *Journal of Virology*, vol. 88, n° 6, 8 janvier 2014, p. 3432 à 3442, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24403585>.

⁸³ Steven W. Kembel *et al.*, «Architectural Design Derives the Biogeography of Indoor Bacterial Communities», *PLOS ONE*, 29 janvier 2014, <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0087093>.

⁸⁴ James Pettitt *et al.*, «Therapeutic Intervention of Ebola Virus Infection in Rhesus Macaques with the MB-003 Monoclonal Antibody Cocktail», *Science Translational Medicine*, vol. 5, n° 199, 21 août 2013, 199ra133, <http://stm.sciencemag.org/content/5/199/199ra133>.

⁸⁵ Pour plus d'informations, voir R. Scott McIvor, «Therapeutic Delivery of mRNA: The Medium Is the Message», *Molecular Therapy*, vol. 19, n° 5, 2011, p. 822 et 823, <http://www.nature.com/mt/journal/v19/n5/full/mt201167a.html>.

⁸⁶ «Alexion, Moderna to Develop Rare Disease-Fighting mRNA Therapeutics», *GEN*, 13 janvier 2014, <http://www.genengnews.com/gen-news-highlights/alexion-moderna-to-develop-rare-disease-fighting-mrna-therapeutics/81249355/>.

⁸⁷ Kyoung Hwa Jang *et al.*, «Anthracimycin, a Potent Anthrax Antibiotic from a Marine-Derived Actinomycete», *Angewandte Chemie*, vol. 52, n° 30, 22 juillet 2013, p. 7822 à 7824, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201302749/abstract>.