



The CLEAN PAPER

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Des souris modifiées ont hérité d'une résistance à Lyme et cesse d'infecter les tiques - une preuve de concept en laboratoire, pas un relâchement sauvage

Des chercheurs ont introduit un gène d'anticorps anti-Lyme dans des souris domestiques, qui l'ont ensuite transmis pendant des générations; exposées à des tiques infectées, même les souris avec une seule copie résistaient à l'infection et transmettaient beaucoup moins la bactérie à de nouvelles tiques. C'est une preuve de principe pour l'immunisation héréditaire d'une espèce réservoir - réalisée chez la souris de laboratoire, pas chez la souris à pattes blanches sauvage qui propage réellement Lyme, sans relâchement sur le terrain et avec écologie, régulation et éthique encore ouvertes. Ce n'est pas un gene drive, et pas Lyme résolue.

Written by Lucio Vaglio · Cross-checked by Laura Nesso · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

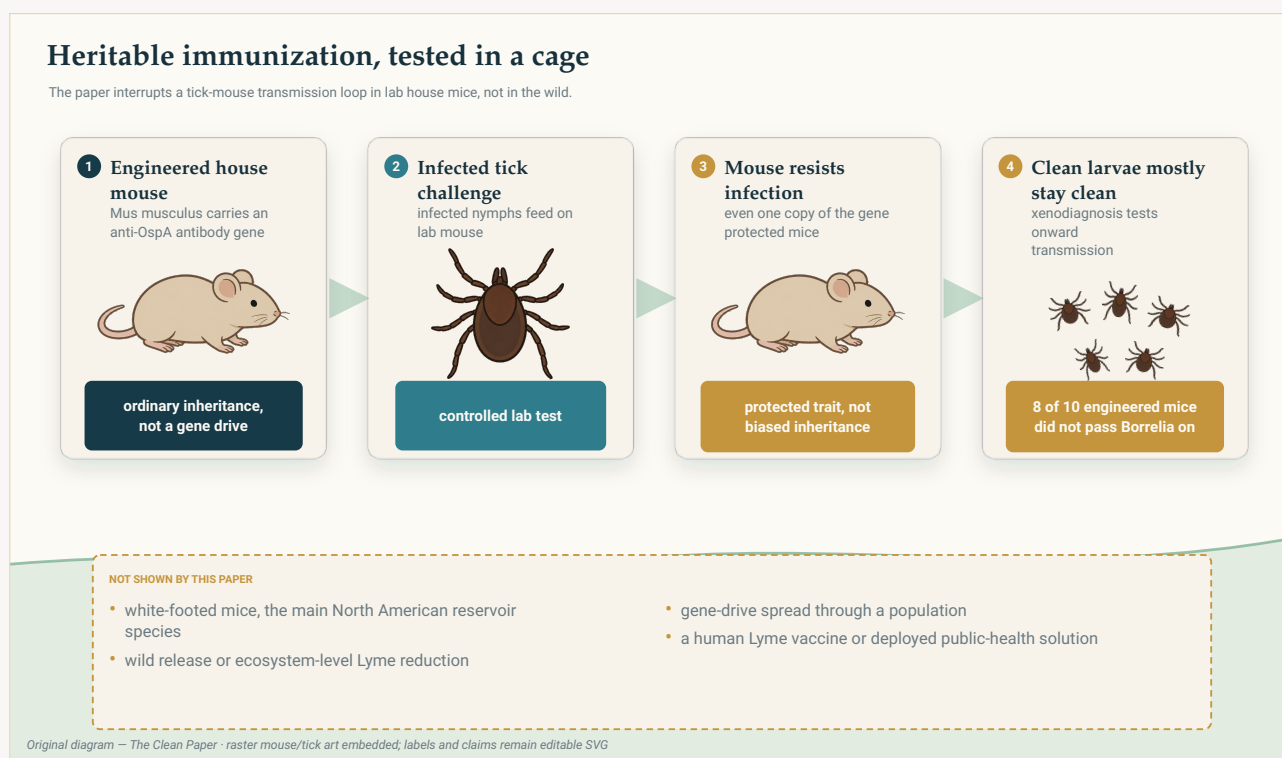
Paper: *Heritable immunization of mice against Lyme disease enables ecological disease prevention*, Joanna Buchthal et al.; Kevin M. Esvelt (corresponding author), Nature Communications (2026, accepted manuscript / article in press — not the final copyedited version) · DOI: 10.1038/s41467-026-71757-6

Briser un cycle plutôt que traiter un patient

La maladie de Lyme est la maladie transmise par les tiques la plus fréquente aux États-Unis, et notre réponse habituelle est individuelle : chercher les tiques, les retirer, puis prendre des antibiotiques si une morsure évolue vers un érythème en cible. Mais la bactérie responsable, *Borrelia burgdorferi*, ne dépend pas vraiment de nous. L'être humain est une impasse épidémiologique. Son véritable réservoir est un cycle entre les tiques et de petits mammifères forestiers — sur la côte Est des États-Unis, surtout la souris à pattes blanches. Une tique acquiert la bactérie en mordant une souris infectée, la conserve pendant son développement, puis la transmet à la souris suivante — ou, par accident, à une personne. Les souris entretiennent le réservoir ; les tiques assurent la transmission ; nous sommes des hôtes occasionnels.

On peut donc poser le problème autrement. Au lieu de traiter les humains morsure après morsure, pourrait-on rendre les *souris* immunisées — et maintenir cette immunité génération après génération, sans vacciner chaque animal à la main ? C'est l'idée testée ici. Elle se prête facilement aux titres sur les « souris OGM », les « gene drives » ou la « vaccination de la faune sauvage ». L'article rapporte quelque chose de plus étroit, plus prudent et, si l'on se préoccupe du niveau de preuve nécessaire avant toute libération dans la nature, plus rassurant.

L'approche est appelée *immunisation héréditaire* : inscrire directement dans le génome d'un animal les instructions permettant de fabriquer un anticorps, de sorte qu'il naisse en le produisant déjà et puisse transmettre cette capacité à sa descendance. Un vaccin doit être administré à chaque individu. Un gène héréditaire, lui, peut se transmettre par reproduction ordinaire.



L'expérience interrompt une boucle de transmission en laboratoire : des souris domestiques modifiées résistent à l'infection, et la plupart ne transmettent pas *Borrelia* à des larves de tiques non infectées. Elle ne teste ni un

lâcher dans la nature, ni un gene drive, ni une diminution de la maladie de Lyme à l'échelle d'un écosystème.

Original diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

Ce que les auteurs ont fait

Les chercheurs sont partis d'un anticorps protecteur déjà connu. *Borrelia* porte une protéine de surface appelée OspA, et un anticorps dirigé contre OspA présente une particularité utile : lorsqu'une tique mord une souris immunisée, elle avale l'anticorps avec le sang ; celui-ci peut alors agir sur les bactéries à l'intérieur de la tique, avant leur transmission. La cible est donc le passage tique-souris, pas seulement l'infection d'une souris déjà contaminée.

Les auteurs ont utilisé un anticorps de ce type, LA-2, puis ont modifié des souris de laboratoire *Mus musculus* afin qu'elles le produisent à partir de leur propre ADN. Plusieurs essais ont été nécessaires. Une première construction, limitée au foie, produisait trop peu d'anticorps pour protéger les animaux. La version efficace a reformulé l'anticorps sous une petite forme stable à chaîne unique, l'a fusionné à l'albumine pour prolonger sa durée de vie, puis a inséré le gène dans un site génomique « safe harbour » bien caractérisé afin qu'il soit exprimé de manière stable, génération après génération.

Les chercheurs ont ensuite testé trois choses : la transmission fiable de l'anticorps à la descendance ; la résistance des souris modifiées à l'infection après morsure de tiques porteuses de *Borrelia* ; et — point essentiel pour la maladie — la capacité de tiques non infectées, nourries sur ces souris, à acquérir ou non la bactérie. Ce dernier test demande directement si le cycle de transmission a été interrompu.

Ce qu'ils ont trouvé

L'anticorps a été transmis de façon stable pendant plusieurs générations. La construction efficace produisait environ mille fois plus d'anticorps que la première et maintenait des concentrations relativement constantes pendant au moins six générations. Les souris possédant deux copies du gène en produisaient environ deux fois plus que celles qui n'en avaient qu'une. La variabilité importante observée dans le premier essai avait disparu.

Les souris résistaient à l'infection, même avec une seule copie du gène. Après exposition à des tiques infectées par *Borrelia*, les souris homozygotes comme les hétérozygotes présentaient une réduction statistiquement significative des marqueurs d'infection par rapport aux souris témoins. La forte protection des souris à deux copies est notable, mais la protection observée avec une seule copie est particulièrement importante pour la suite.

La transmission vers de nouvelles tiques était largement interrompue. Dans l'expérience écologique clé, des larves de tiques non infectées ont été autorisées à se nourrir sur des souris modifiées qui avaient auparavant été fortement exposées à des tiques infectées. Huit souris modifiées sur dix sont

restées totalement exemptes d'infection et n'ont pas contaminé la génération suivante de tiques, contre une souris témoin sur dix. La différence était hautement significative. Dans la cage, le cycle avait donc été interrompu. Cela ne mesure pas une diminution de la maladie de Lyme dans une véritable forêt.

Le mécanisme a réservé une surprise. Contrairement à certains travaux antérieurs sur OspA, l'anticorps modifié protégeait les souris sans sembler éliminer la bactérie des tiques déjà nourries. Il bloque donc la transmission par une voie que les auteurs n'ont pas encore complètement élucidée : la liaison paraît suffisante, mais le mécanisme précis reste à déterminer.

Ce que cela signifie probablement

La conclusion soutenue par les données est assez précise : il est possible d'inscrire une résistance durable dans le génome d'un animal réservoir et d'interrompre, en laboratoire et chez cette espèce de souris, une boucle de transmission de la maladie.

Un détail tempère fortement la version la plus inquiétante de l'histoire. Un *gene drive* est un système génétique qui biaise l'hérédité afin qu'un gène choisi se propage plus vite que ne le permettrait la reproduction mendélienne ordinaire, même s'il n'apporte aucun avantage à l'animal. C'est un outil puissant et potentiellement difficile à rappeler une fois relâché. Ici, rien de tel n'est utilisé. Comme une seule copie du gène d'anticorps suffit déjà à protéger les souris, les auteurs avancent qu'une reproduction ordinaire accompagnée de lâchers ciblés pourrait, en principe, faire monter la fréquence du trait sans forcer sa propagation dans la population. C'est une possibilité théorique, pas encore une démonstration, mais elle est beaucoup plus contrôlable qu'un *gene drive*.

Pourquoi ne pas utiliser un *gene drive* ?

Un *gene drive* n'est pas la même chose qu'un gène dominant. *Dominant* décrit l'effet : une seule copie suffit pour exprimer le caractère, comme ici. Un *drive* décrit la transmission : il modifie les probabilités d'héritage pour qu'un gène soit transmis à bien plus de la moitié de la descendance. Les *gene drives* CRISPR dits « homing » coupent le site correspondant sur l'autre chromosome ; lors de la réparation, la cellule copie le *drive*, si bien qu'un animal porteur d'une seule copie peut le transmettre à presque tous ses descendants. Dans la nature, un tel système pourrait se répandre à partir d'un petit nombre d'individus — ce qui le rend puissant, mais aussi difficile à rappeler.

Pourquoi ce point est-il important ici ? Parce que Kevin Esvelt, auteur senior de l'article, fait partie des chercheurs qui ont contribué au développement des *gene drives*, notamment de versions plus limitées dites « daisy-chain ». Il connaît donc très bien cet outil, et choisit délibérément de ne pas l'utiliser ici. La protection repose sur un gène hérité normalement qui, si l'approche allait un jour plus loin, devrait se diffuser par reproduction ordinaire et par lâchers ciblés. La leçon dépasse cet article : disposer d'un outil puissant ne signifie pas qu'il faut l'utiliser partout.

Ce que cela ne prouve pas

- C'est **volontairement la mauvaise espèce de souris** pour un déploiement réel. L'étude porte sur *Mus musculus*, pas sur la souris à pattes blanches (*Peromyscus leucopus*) qui entretient effectivement la maladie de Lyme dans l'est des États-Unis. Le gène protecteur n'a **pas** encore été introduit dans l'espèce qui compte sur le terrain.
- Tout a été réalisé **en laboratoire**, pas dans la nature. Aucune souris modifiée n'a été relâchée. Des coûts de survie ou de reproduction invisibles en cage pourraient apparaître dans un environnement sauvage.
- Il s'agit d'une **preuve de concept**, pas d'une solution. La protection est forte mais pas totale : huit souris sur dix ont interrompu la transmission dans l'expérience clé.
- Le **mécanisme exact n'est pas complètement compris** : l'anticorps fonctionne, mais pas nécessairement par la voie attendue.
- Ce n'est **pas un gene drive**, et l'article ne prétend pas que cela en soit un.
- Le lâcher de mammifères génétiquement modifiés dans la nature n'a **pas de précédent réglementaire direct**. Évaluation écologique, gouvernance et consentement des communautés restent des questions ouvertes.

Quelle est la solidité de la preuve ?

Il faut séparer deux niveaux de preuve.

- **Le résultat de laboratoire est solide.** L'anticorps est exprimé et transmis sur six générations ; la protection contre l'infection est statistiquement significative ; et la diminution de la transmission est mesurée directement en laissant des tiques non infectées se nourrir sur les souris. Plusieurs expériences convergent dans la même direction.
- **Le passage au monde réel reste presque entièrement non testé.** Autre espèce, survie dans la nature, écologie impliquant plusieurs réservoirs, stratégie de lâcher et réglementation : rien de cela n'est une donnée de cet article. Les auteurs le présentent comme la suite du travail, pas comme quelque chose de déjà démontré.

Note sur la source : nous avons lu le manuscrit accepté et évalué par les pairs, mais pas encore la version finale mise en page. Les conclusions principales ne devraient pas changer, mais les chiffres devront être revérifiés si une version définitive diffère du manuscrit accepté.

Pourquoi c'est important

La plupart des réponses aux maladies vectorielles sont réactives et répétitives : repousser les vecteurs, inspecter, traiter, recommencer chaque saison. Ici, l'idée est différente : intervenir une fois sur le réservoir animal, puis laisser l'hérédité entretenir la protection. Si l'approche fonctionnait chez la

souris à pattes blanches et se révélait sûre et efficace sur le terrain, elle pourrait en principe réduire le niveau de fond de la maladie de Lyme dans une région, plutôt que de protéger seulement des individus.

Ce « en principe » porte beaucoup de poids, et l'article ne le cache pas. La valeur du travail n'est pas d'avoir produit une solution prête à l'emploi, mais d'avoir montré prudemment que l'immunisation héréditaire *peut* fonctionner et *peut* interrompre la transmission, sous une forme contrôlable et sans gene drive. Les questions les plus difficiles sont nommées plutôt que dissimulées.

Résumé clair

La maladie de Lyme circule principalement entre les tiques et des mammifères réservoirs ; l'être humain est un hôte accidentel. Des chercheurs ont modifié des souris de laboratoire pour qu'elles produisent, à partir de leur propre génome, un anticorps dirigé contre OspA, une protéine de surface de *Borrelia*. Cette capacité a été transmise pendant au moins six générations. Après exposition à des tiques infectées, les souris modifiées résistaient à l'infection, y compris avec une seule copie du gène, et la plupart — huit sur dix, contre une sur dix chez les témoins — ne transmettaient plus la bactérie à de nouvelles tiques. Point essentiel : la protection avec une seule copie signifie que l'approche ne nécessite **pas** de gene drive. Mais l'expérience a été réalisée chez une souris domestique de laboratoire, pas dans l'espèce sauvage qui entretient réellement Lyme ; aucun animal n'a été relâché ; le mécanisme n'est pas complètement compris ; et les questions écologiques, réglementaires et éthiques restent ouvertes. C'est une preuve de concept prudente pour l'immunisation héréditaire d'un réservoir — pas un gene drive, et pas « la maladie de Lyme résolue ».

Mise au point

Ce que l'article montre : des souris de laboratoire (*Mus musculus*) modifiées pour exprimer l'anticorps anti-OspA LA-2 le transmettent de façon stable pendant au moins six générations, résistent à l'infection par *Borrelia* après exposition à des tiques infectées et réduisent fortement la transmission vers des tiques non infectées. La protection avec une seule copie du gène signifie qu'un gene drive n'est pas nécessaire.

Ce qui est plausible mais non démontré : le mécanisme exact du blocage ; le fait que la même construction fonctionnerait et resterait stable chez la souris à pattes blanches.

Ce que cela ne montre pas : un effet dans la nature ou dans l'espèce réservoir réelle ; un effet à l'échelle d'une population ou d'un écosystème ; l'élimination de la maladie de Lyme ; la sûreté, l'efficacité ou l'acceptabilité d'un lâcher de mammifères modifiés ; l'utilisation d'un gene drive.

Principales limites : *Mus musculus* de laboratoire plutôt que *Peromyscus leucopus* sauvage ; expérience uniquement en laboratoire ; blocage fort mais incomplet ; mécanisme encore incertain ; questions écologiques, réglementaires et éthiques non résolues ; analyse fondée sur le manuscrit accepté.

Niveau de confiance pour un lecteur général : élevé sur le fait que, dans cette expérience de laboratoire, des souris modifiées ont hérité d'une résistance à la maladie de Lyme et largement interrompu la transmission, et sur le fait qu'il ne s'agit délibérément **pas** d'un gene drive. Élevé également sur le fait que ce n'est **pas** une solution déjà déployée. Faible sur ce qui se passerait dans la nature. La bonne lecture est celle d'une preuve de concept prudente et prometteuse, dont la partie la plus difficile reste encore à tester.

Sources

Nature Communications (2026), open access CC BY 4.0
<https://doi.org/10.1038/s41467-026-71757-6>

Associated dataset (Mendeley Data)
<https://doi.org/10.17632/wh65sf47bs.3>