

## Les nouveaux vaccins à ARN messagers (ARNm)

Le vaccin contre le coronavirus de la Covid-19 est enfin arrivé. C'est à ce jour le seul moyen pour, dans un premier temps sauver des vies et dans un deuxième temps endiguer l'épidémie. La variole, redoutable maladie mortelle a été complètement éradiquée de la surface du globe grâce à la vaccination. Nous ne voyons plus, dans les pays développés, la silhouette boiteuse caractéristique des personnes atteintes de la poliomyélite, nous prévenons efficacement les méningites cérébrospinales mortelles et la tuberculose est maintenant bien maîtrisée. Grâce à Pasteur, la rage n'est plus qu'un mauvais souvenir. Et j'en passe bien d'autres (fièvre jaune, choléra...). Le vaccin contre la grippe permet chaque année de sauver des milliers de personnes dans le monde. Le vaccin contre le pneumocoque évite aux personnes âgées d'être précipités dans la mort par une surinfection de la grippe.

Sans compter les innombrables vaccins vétérinaires qui jouent un rôle primordial dans nos élevages.

Alors, pourquoi s'en prendre aussi violemment au vaccin antiCovid ?

### Qu'est-ce qu'un vaccin ?

La vaccination consiste à injecter à une personne saine des micro-organismes tués ou atténués, voire des fragments de ce dernier afin d'initier la réponse immunitaire spécifique protectrice. Cette immunisation se fait, dans la grande majorité des cas, par 2 injections, la seconde venant consolider l'effet de la première.

Après cette vaccination, lorsque le vrai germe pathogène infecte la personne vaccinée, il est en présence d'un organisme dont les éléments de l'immunité sont déjà préparés et qui va donc se défendre d'une manière rapide et efficace.

Actuellement, en France ce sont 11 vaccins qui sont obligatoires : (1<sup>er</sup> janvier 2018)

Diphtérie, tétanos, poliomyélite + coqueluche, rougeole-oreillons-rubéole, hépatite B, bactérie *Haemophilus influenzae* de type B, pneumocoque et méningocoque.

Contre la Covid-19 un grand nombre d'équipes scientifiques ont cherché à mettre au point un vaccin efficace en utilisant pour chacun d'elle sa propre expérience et leurs propres technologies.

Des laboratoires chinois ont utilisé la méthode la plus ancienne, dérivée de celle de Pasteur, consistant à inoculer un virus inactivé par chauffage, par formolisation ou ayant subi des mutations génétiques le rendant inoffensif

On peut aussi faire fabriquer par des cellules « *in vitro* » la protéine « Spike » du coronavirus et l'injecter dans un vaccin. C'est elle qui constitue la « couronne » du coronavirus. Inhibée par le système immunitaire elle empêchera le virus de pénétrer dans nos cellules et l'infection sera donc bloquée.

Ce type de vaccin est développé par Sanofi allié à GSK (GlaxoSmithKline).

L'Institut Pasteur utilise lui son expérience sur les vaccins virus vivants atténués en modifiant les gènes du virus atténué de la rougeole pour lui faire produire de la protéine Spike. Le vaccin Spoutnik V utilise le même principe en faisant synthétiser la protéine Spike par un adénovirus (virus du rhume).

Puis enfin, BioNtech (Allemagne) associé à Pfizer (USA) et Moderna (USA) viennent de mettre sur le marché un tout nouveau type de vaccins basés sur la technique de l'ARNm.

## Un peu de biologie moléculaire

L'ARN messager est une molécule qui aide à la synthèse des protéines à partir des gènes contenus dans le noyau cellulaire. Le principe des vaccins à ARNm consiste à synthétiser avec les outils de la biologie moléculaire un ARNm codant pour la protéine Spike du coronavirus et à l'introduire dans notre organisme afin qu'il fasse produire à nos propres cellules de la protéine Spike.

Dans ce cas-là, contrairement aux vaccins classiques, la protéine Spike n'est pas introduite dans l'organisme pour être reconnue mais elle est synthétisée par nos cellules sous l'action de l'ARNm.

Cet ARNm est très fragile et nécessite d'être conservé à -70°C. En ce qui concerne le vaccin Moderna (signifiant "Modified RNA") un protecteur permet au vaccin d'être conservé à -20°C ce qui rend les choses plus faciles pour la distribution.

Ce système présente plusieurs avantages

- une meilleure sécurité : la fabrication est beaucoup plus simple par rapport à un vaccin classique qui nécessite le développement du virus dans un milieu cellulaire (œuf embryonné de poule ou des cultures cellulaires), puis sa purification, puis son atténuation. Ici, une simple synthèse acellulaire suffit. Le vaccin n'est donc constitué que de l'ARN et sa bulle lipidique : il est donc très pur
  - l'ARN déclenche lui-même une réponse immunitaire innée non spécifique qui permet de se passer d'adjuvants de l'immunité comme des sels d'aluminium très critiqués dans les vaccins classiques ;
  - quant à la sécurité, l'ARN messager est détruit après avoir été traduit par le ribosome et il ne perdure donc pas dans les cellules. De plus, ce processus s'effectuant dans le cytoplasme de la cellule, l'ARN ne pénètre pas dans le noyau et ne peut donc pas côtoyer l'ADN de nos gènes. Il n'y a donc aucune interférence possible. En outre, l'ARN ne peut pas se transformer en ADN puisque l'homme ne possède pas l'enzyme qui permettrait de la faire : la DNA polymérase RNA dépendante. Donc pas d'apport de gènes étrangers possible.
- Ces vaccins ont une efficacité très importante puisque les deux actuellement sur le marché, Pfizer/BioNtech et Moderna ont montré plus de 95 % d'efficacité.

## Les différentes phases de développement des vaccins

Un essai vaccinal suit un processus codifié, comprenant des phases aux objectifs précis. Les résultats d'une phase doivent répondre à des critères définis pour passer à la suivante. Il s'agit d'un parcours rigoureux et long où chaque étape apporte des informations complémentaires. Jusqu'à maintenant, il fallait donc de nombreuses années pour commercialiser un vaccin.

### *Les essais précliniques*

Les vaccins sont d'abord étudiés en laboratoire et testés chez l'animal.

### *Les essais cliniques*

Réalisés chez l'homme ils comprennent 3 phases successives qui correspondent à des objectifs différents.

La phase I consiste à déterminer sur une centaine de volontaires si le « candidat vaccin » peut engendrer une réponse immunitaire sans dommages notables pour l'individu.

Lors de la phase II on cherche à établir la dose optimale du vaccin et on mesure les caractéristiques de la protection. Elle doit être faite sur un maximum de 500 volontaires sains.

La phase III est réalisée sur au moins 30 000 personnes et elle permet de mesurer le bien

connu rapport « bénéfiques/risques ». On définit alors les conditions et les précautions d'emploi du vaccin et, à terme, de poser des demandes d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) auprès des agences du médicament. Mais attention, beaucoup de candidats vaccins ne passent pas la phase III !

### ***La commercialisation***

Les Agences du médicament examinent l'ensemble des éléments disponibles, autorisent ou non la commercialisation, définissent le cadre et les conditions d'utilisation du vaccin. Quand un vaccin est commercialisé, il entre en phase de pharmacovigilance, parfois appelée phase IV. Patients et médecins sont incités à déclarer des effets secondaires non signalés aux instances de surveillance (en France, l'ANSM). Cette phase dure tant que le vaccin reste commercialisé.

### **Pourquoi la mise au point de tels vaccins a été si rapide ?**

Pour plusieurs raisons

Les longues cultures virales dans les œufs embryonnés ou les cultures cellulaires ne sont plus nécessaires. Il en est de même pour les phases d'extraction et de purification des virus qui prennent beaucoup de temps. L'inactivation des virus ou l'extraction de la protéine Spike a aussi été supprimée. Toutes ces étapes prenaient énormément de temps et risquaient à tout moment de laisser dans le vaccin d'éventuels produits toxiques. De plus, la phase III a pu se faire dans les meilleures conditions et très rapidement car nous sommes en pleine épidémie. Il n'a pas fallu attendre pour tester les 30 000 personnes de la phase III ! Il faut noter aussi que les sommes d'argent investies ont été colossales ce qui a permis le travail de milliers de chercheurs et de techniciens ainsi qu'un investissement en matériel sans précédent. Ces nouveaux vaccins sont donc sûrs, efficaces et ils ont suivi les mêmes procédures d'homologations que tous les vaccins actuellement sur le marché. Il est donc faux de dire que nous sommes des cobayes, les véritables cobayes ont été les plus de 30 000 personnes volontaires de la phase III. Au niveau des autorisations, les autorités de santé ont mis les dossiers « au-dessus de la pile » et les ont analysés au « fil de l'eau » et non séquentiellement ce qui a aussi fait gagner beaucoup de temps. Les entreprises ont lancé la fabrication des vaccins avant d'avoir reçu les autorisations ce qui leur a fait prendre un gros risque financier en cas de refus mais qui leur a fait aussi gagner beaucoup de temps. L'intervention commune des big-data, de l'intelligence artificielle, de la collaboration entre géants de la pharmacie et des start-up donné d'excellents résultats. C'est aussi le fruit du mariage de l'innovation et de l'efficacité industrielle.

Et si avant il fallait 10 ans pour valider un vaccin, ce n'était pas pour s'assurer de son efficacité et de son innocuité mais pour lutter contre l'indifférence et la bureaucratie et aussi à cause des impératifs commerciaux.

Si c'est la première fois que les vaccins ARNm sont utilisés chez l'homme, ils sont connus et étudiés depuis de nombreuses années. La recherche vétérinaire est aussi en plein développement avec un vaccin équivalent contre le virus de la peste porcine. Puissent-ils nous aider à combattre cette épidémie de Covid-19 ! Se protéger soi-même contre la maladie, c'est bien, protéger les autres en se faisant aussi vacciner est un geste altruiste qui aboutira à l'immunité collective et la disparition de la pandémie.