

Lueurs d'espoir dans la morosité ambiante ? (17/11/2020).

En cette mi-novembre 2020, la COVID-19 a tué 1,3 million de personnes dans le monde dont plus de 245 000 rien qu'aux États-Unis et plus de 40 000 en France. Des résultats récents sur les vaccins apportent une lueur d'espoir dans la morosité qui frappe les pays de l'hémisphère Nord confrontés à une seconde vague épidémique et à une tension au sein du monde hospitalier.

La société pharmaceutique américaine Moderna a annoncé aujourd'hui (16/11/2020) que les premiers essais de son « vaccin à ARN » contre la COVID-19 montrent qu'il est efficace à 94,5%. La nouvelle vient juste après une annonce similaire de Pfizer/BioNTech¹ la semaine dernière qui a également rapporté que son propre « vaccin à ARN » contre la COVID-19 était efficace à plus de 90%. Le fait d'avoir deux vaccins en cours de finalisation et deux entreprises prêtes à les fabriquer nous préparent-ils un avenir plus radieux ?

On assiste à un emballement de pas mal d'experts autour des avantages « des vaccins à ARN ». Ils bousculent les démarches vaccinales usuelles et permettent de produire des vaccins rapidement et en grande quantité. En effet, l'avantage majeur est qu'avec cette méthode, il est inutile de cultiver un pathogène en laboratoire (sur des cellules en culture ou des œufs de poule) pour préparer un vaccin (opérations qui peuvent prendre pas mal de temps). Dans le cas de ces « vaccins à ARN » (pour être plus précis « vaccins à ARN messagers » - « vaccins à ARNm »), ce sont les cellules de l'organisme du vacciné qui vont faire tout le travail. On comprendra que pour cette raison ces vaccins sont beaucoup plus rapides à mettre au point. Seule limite, jusqu'à ces derniers jours, il n'existait aucun vaccin reconnu faisant appel à cette technique.

Comment ça marche ? Pfizer/BioNTech et Moderna exploitent une piste innovante en vaccinologie et développent donc un « vaccin à ARNm ». Le principe est assez simple, la technologie dite de « l'ARN messenger (ARNm) » met l'organisme à contribution en lui indiquant comment se défendre face au virus. Elle repose sur l'injection dans l'organisme des brins d'instructions génétiques appelées « ARN messenger » ; messenger qui va indiquer à la cellule ce qu'il faut produire. Toute cellule de notre organisme est une mini-usine à fabrication de protéines. Les instructions génétiques sont contenues normalement dans l'ADN du noyau ; ADN qui normalement orchestre la production d'ARN messagers codant pour des protéines à synthétiser. Dans le cas du vaccin, c'est l'ARN messenger du vaccin qui va s'insérer dans la cellule et prendre le contrôle de cette machinerie de synthèse protéique pour faire fabriquer un antigène spécifique du SARS-CoV-2 : la « spicule » ou « protéine de pointe » (protéine S pour spike) du coronavirus. Cette protéine est utilisée par SARS-CoV-2 pour envahir les cellules de sa victime. Elle est localisée à sa surface et lui permet de s'attacher aux récepteurs spécifiques des cellules humaines pour les pénétrer.

Le principe opérationnel est simple : on injecte dans le corps d'une personne un morceau de matériel génétique (ARNm) qui contient les instructions sur la façon de fabriquer de la protéine de pointe (protéine S de l'enveloppe virale). Une fois le vaccin administré, le corps de la personne traitée utilisera ces instructions apportées par l'ARNm pour créer sa propre version de la protéine de pointe. Lorsque le système immunitaire de la personne traitée va repérer ces protéines élaborées par le système de synthèse des protéines du vacciné libérées dans

¹ En 2008, Ugur Sahin et Ozlem Türeci, deux médecins allemands d'origine turque, se lancent dans un nouveau projet en fondant BioNTech, une petite entreprise qui a rapidement grandi. Selon l'hebdomadaire *Welt am Sonntag*, les deux scientifiques seraient désormais parmi les 100 Allemands les plus riches du pays. Lundi, après l'annonce du géant pharmaceutique Pfizer, la valeur en bourse de BioNTech a explosé à près de 25 milliards de dollars, contre 4,6 milliards l'an dernier.

l'organisme, il va mettre en place des défenses contre cette protéine néoformée. De ce fait, il repoussera également à l'avenir de vrais intrus viraux.

Récapitulons sommairement les étapes :

- L'ARN messenger (ARNm) est synthétisé en laboratoire en référence à une molécule de virus. Son rôle va être de transmettre les consignes (contenues dans les séquences des bases de l'ARNm) aux cellules de l'hôte à vacciner.
- L'ARNm est injecté dans le corps de la personne à vacciner.
- Les cellules qui sont localisées autour du site de l'injection vont se mettre à produire, de façon transitoire, une des protéines importantes du virus SARS-CoV-2.
- En effet, l'ARNm va donner aux cellules qui l'intègrent l'ordre de fabriquer la protéine spécifique du SARS-CoV-2. Il s'agit de la protéine de pointe des spicules virales (protéine S de l'enveloppe virale) qui est utilisée par le SARS-CoV-2 pour envahir les cellules de sa victime.
- Cette protéine, inoffensive en elle-même, va sortir des cellules qui la fabriquent et sera rapidement détectée par les cellules du système immunitaire.
- Les lymphocytes B et T vont s'activer et produire d'une part des anticorps dirigés contre le coronavirus et activer d'autre part, des lymphocytes T (tueurs) capables de détruire les cellules infectées par le virus.
- Il faut espérer que ces anticorps et l'activation du système immunitaire vont avoir une activité durable et être capables de monter la garde pour une longue durée, du moins on l'espère.
- La veille antiépidémique de l'organisme sera assurée par une petite population de cellules B et T « *mémoire* » qui vont assumer un état de veille.

Problèmes de chiffres : Les deux sociétés espèrent que la FDA (*Food and Drug Administration*) américaine va accélérer son processus d'approbation. Mais avant que cela ne se produise, des évaluateurs indépendants devront à nouveau examiner les résultats fournis par les sociétés de production. Le score de 90% de Pfizer/BioNTech est basé sur un essai portant sur plus de 40 000 personnes, dans lequel 85 des 94 personnes malades n'avaient pas été vaccinées. Le score de Moderna provient d'un essai de plus de 30 000 personnes dans lequel 90 personnes sur 95 tombées malades n'avaient pas été vaccinées. Moderna a également signalé que les 11 cas graves de son essai appartenaient au groupe non vacciné et que la vaccination n'a pas révélé de nuisances majeures du vaccin.

Comme très souvent, en biologie, il faut éviter les emballements intempestifs et savoir évoquer les problèmes qui restent à résoudre. Tout d'abord, les deux sociétés reconnaissent que les résultats affichés au moment de leur communication pourraient évoluer au fur et à mesure que de plus en plus de personnes qui participent aux essais tomberont malades. Deux autres mises en garde importantes doivent aussi retenir l'attention : tout d'abord, nous ne savons pas encore combien de temps l'immunité se poursuivra². Deuxièmement, on ignore si les vaccins empêcheront les gens de propager SRAS-CoV-2 et de prévenir les symptômes. Une autre limite plus technique concerne les conditions d'utilisation de ces vaccins à ARNm (réputés peu stables). Ils doivent être impérativement conservés au froid. Le vaccin de chez Pfizer/BioNTech

² Prudent, Stéphane Bancel le patron de Moderna a déclaré qu'il pensait que ce vaccin fournirait une protection d'au moins 6 mois (ce qui est assez léger par rapport aux vaccins habituels). Léger avantage, par rapport au vaccin de Pfizer qui nécessite une conservation à très basses températures (-70°C), celui de Moderna pourra être conservé à -20°C .

doit être conservé à -70°C. Celui de chez Moderna, semble stable à -20C, et pourrait être conservé jusqu'à un mois dans un réfrigérateur normal (selon les informations avancées). Les deux vaccins nécessitent également deux injections administrées à quelques semaines d'intervalle pour fonctionner correctement. Autre obstacle important à mentionner, la protéine du coronavirus ne va pas être produite en permanence par les cellules du vacciné. Le processus à la base de sa production risque de s'arrêter rapidement car, comme pour tout vaccin, le système immunitaire va faire son travail et va, via ses lymphocytes T tueurs, normalement détruire les cellules impliquées dans la production de la protéine virale immunogène. Le processus de production est donc appelé à s'éteindre de lui-même. Les durées d'efficacité restent à préciser et demanderont du temps. Espérons que l'opération de vaccination initiale armera durablement la réponse du système immunitaire, sinon, la procédure d'administration vaccinale devra être répétée régulièrement (3 mois à 6 mois - ce qui est court ? Espéré un an ou plus ?).

Parmi les questions plus fondamentales, mais importantes, qui se posent autour des vaccins utilisant des molécules vaccinales à instructions génétiques, à l'heure actuelle, aucun vaccin à ADN ou ARN n'a été approuvé pour l'homme. Par contre, des vaccins à ADN existent pour des usages vétérinaires : chevaux, chiens, saumons... Certains laboratoires se sont engagés dans la production de vaccins à ADN, molécule beaucoup plus stable qu'un ARNm. Pourquoi ce choix ? Des débats d'experts subsistent : ADN ou ARNm ? Parmi les interrogations difficiles, il faut noter qu'un ARNm a une durée de vie réduite et ne peut pas s'intégrer dans le génome humain (qui est constitué d'ADN). Pour qu'un ARNm puisse s'intégrer dans le génome, il faut franchir une étape complexe, il doit être transcrit de façon inverse pour passer de l'ARNm à l'ADN. Ce processus, nommée rétrotranscription ne se fait pas spontanément dans les cellules.

Quoi qu'il en soit et face aux questions qui subsistent, les résultats des essais cliniques de la phase III semblent avoir dépassé toutes les attentes. Anthony Fauci, immunologiste américain, directeur de l'Institut National des Allergies et Maladies Infectieuses (*National Institutes of Allergy and Infectious Disease*) centre de recherche du Ministère américain de la Santé et animateur de la *White House Coronavirus Task Force* était au départ réticent sur l'utilisation de cette stratégie innovante qui n'avait jamais fait ses preuves de façon convaincante jusqu'ici. Face aux annonces de Moderna et Pfizer, Anthony Fauci a reconnu : « *J'avais dit que je serais satisfait d'un vaccin efficace à 75%* », « *Idéalement, on aimerait accéder à 90-95% d'efficacité, mais je ne m'y attendais pas. Je pensais que nous serions bons, mais 94,5%, c'est très impressionnant* ».

En conclusion, la Covid-19 a donné un énorme coup d'accélérateur à ces nouveaux vaccins à ARN messager, en particulier grâce à des financements publics. Le gouvernement américain, a déjà signé un contrat de 1,95 milliard de dollars avec Pfizer/BioNTech pour la livraison de 100 millions de doses, si jamais le vaccin était approuvé par la FDA. Moderna qui est une petite société de biotechnologie américaine, a aussi été subventionnée à hauteur de 2,5 milliards de dollars pour développer le vaccin et produire 100 millions de doses. Toutes ces doses seront livrées aux États-Unis, qui espèrent commencer à vacciner les personnes vulnérables avant la fin de l'année. Si l'efficacité de la technologie des « *vaccins à ARNm* » est prouvée pour la COVID-19, il est probable qu'elle sera probablement la voie prometteuse à prendre en compte pour la création de nombreux autres vaccins. La société Moderna, pionnière dans le domaine, tente de développer des vaccins à l'ARN messager contre le virus Zika, la grippe, le virus d'Epstein-Barr (mononucléose), le virus respiratoire syncytial (bronchiolite...), le cytomégalo virus (souvent sans gravité mais peut poser un risque chez le fœtus), mais aussi contre certains cancers.

Max LAFONTAN (17/11/2020)