

[ONLINE, 18.02.2021](#)

Les vaccins contre la rougeole et les oreillons utilisent l'ARN messenger depuis longtemps

Fabrice Delaye

Co-fondateur et directeur scientifique de CureVac, l'une des entreprises qui développent un vaccin à ARN messenger contre Covid-19, l'immunologiste Steve Pascolo est depuis 2006 chercheur au sein de l'unité Translational Cancer Research de l'Université de Zurich. Alors que le Forum médical suisse s'apprête à publier un article de sa main sur les vaccins à ARN messenger (ARNm) destiné aux praticiens du pays, Heidi.news lui a demandé de vulgariser cette technologie vaccinale qui pour l'heure est la seule autorisée en Suisse contre Covid-19.

Heidi.news – Les vaccins à ARN messagers tels que ceux de Moderna et BioNTech contre Covid-19 sont-ils sûrs?

Steve Pascolo – Oui, d'abord parce que la production d'ARNm synthétique in vitro n'utilise pas de produits d'origine animale. Les produits utilisés proviennent de bactéries, de levures et de la chimie. C'est donc en quelque sorte «végane» avec des risques d'allergies réduits. Ils sont aussi très purifiés et précisément définis: un ARNm synthétique et quatre lipides. Mais le plus important est la nature transitoire de l'ARNm contenu dans ces vaccins. Une fois injecté, l'ARNm est vite détruit et quelques jours après l'injection il n'en reste aucune trace. Par ailleurs, l'ARN ne peut pas modifier notre ADN.

Et les vaccins à ADN?

Les vaccins à adénovirus recombinants comme celui d'Oxford-AstraZeneca sont fabriqués à partir de produits d'origine animal, dont des cellules de mammifères ou des œufs. Consistant en un assemblage de quatre génomes différents, ils ne sont pas naturels. Purifiés autant que peuvent l'être des virus, ils contiennent des contaminants et sont composés de très nombreux lipides, de protéines et de séquence d'ADN qui ne sont pas tous précisément connus. Même si c'est théorique, ces adénovirus peuvent potentiellement persister, se recombiner (créer de nouveaux adénovirus) et s'intégrer dans nos chromosomes.

Quel recul a-t-on sur la technologie à ARN messenger?

Contrairement à ce que l'on croit, les vaccins à ARNm sont utilisés depuis le milieu du XXème siècle. La fièvre jaune, les oreillons, la rubéole et la rougeole sont provoqués par des virus à ARNm. Dans leurs versions vaccinales, ces virus sont atténués et non pas inactivés. Après injection, ces vaccins délivrent donc leurs nombreux ARNm dans les cellules de la personne vaccinée. Ces cellules produisent les protéines virales qui vont stimuler la réponse immunitaire. Donc le principe de vacciner avec de l'ARNm n'est pas nouveau. L'ARNm dans les anciens vaccins est produit par des cellules de métazoaires (d'animaux, ndlr.), alors qu'il est synthétique dans les nouveaux vaccins contre Covid-19. Synthétique, cela signifie aussi plus pur et mieux défini.

Qu'est-ce qui différencie ces anciens vaccins atténués des nouveaux vaccins à ARN messenger?

Les vaccins atténués sont des virus entiers, produits dans des cellules de mammifère ou d'œufs et purifiés mais de façon à ne pas «abimer» les virus. Il reste donc des contaminants. Ils contiennent de nombreuses protéines, acides nucléiques et lipides. Les nouveaux vaccins à ARNm consistent en quatre produits d'origine non animale: un ARNm synthétique – produit in vitro par biologie moléculaire à partir de produits d'origine bactérienne ou de levure ou de végétaux – et quatre lipides hautement purifiés.

Vous dites qu'il n'existe pas de risque de recombinaison génétique de ces vaccins à ARNm avec l'ADN des patients vaccinés, pourquoi?

Par nature, l'ARN ne peut pas se recombinaison avec l'ADN dans nos cellules humaines. Il existe des mécanismes qui convertissent l'ARN en ADN, la transcriptase inverse, mais ils sont très spécifiques à certains génomes viraux comme celui du VIH. Si malgré tout, une cellule humaine faisait de l'ADN à partir de n'importe quel ARNm elle s'autodétruirait, par apoptose. Nos cellules sont en effet équipées de capteurs qui détectent l'ADN là où il ne devrait pas y en avoir. Par ailleurs, si un ADN produit à partir d'un ARN échappait quand même à ces capteurs, il faudrait qu'il puisse encore aller dans le noyau et se recombinaison. Ces mécanismes sont compliqués et les virus comme le VIH ont les outils et des génomes très spécifiques pour le faire. Mais les ARNm contenus dans les vaccins ARNm anciens ou nouveaux n'ont pas ces outils.

Les vaccins à ARNm de Moderna, BioNTech et CureVac nécessitent des doses respectivement de deux fois 100, 30 et 12 microgrammes, pourquoi ces différences?

Le vaccin de Moderna a été testé à 25 microgrammes par dose et fonctionnait bien. L'entreprise a néanmoins décidé d'utiliser 100 microgrammes pour être sûre d'induire une forte réponse chez tous les vaccinés. Similairement, le vaccin BioNTech a été testé à 1 microgramme par dose et fonctionnait en générant des anticorps. Mais une dose de 10 microgrammes était meilleure pour induire une réponse chez les sujets et la dose de 30 microgrammes garantissait une forte réponse neutralisante chez tous les participants dans l'essai clinique.

CureVac a choisi la dose de 12 microgrammes qui, souhaitons-le, sera suffisante. On l'ignore car l'entreprise est encore en phase d'essais clinique de phase III. Mais CureVac aurait pu aussi utiliser 30 microgrammes pour être encore plus sûr d'induire une très forte immunité.

En conclusion, chacune des trois entreprises aurait probablement pu commercialiser son vaccin à 12, 30 ou 100 microgrammes par dose, mais les plus hautes doses garantissent une forte immunité chez tous les participants même si une dose plus faible aurait sans doute garanti une immunité efficace chez une large majorité des vaccinés.

Existe-t-il d'autres différences importantes?

Les liposomes utilisés sont différents pour les trois entreprises. Il est possible que celui de CureVac soit en définitive plus efficace que celui de Moderna. Finalement, l'ARNm de CureVac n'est pas modifié alors que les ARNm utilisés par Moderna et BioNTech sont modifiés (une des 4 bases AGCU est remplacée par une base proche qui facilite l'intégration, ndlr.) et induisent ainsi peut-être moins d'immunité.

Sur ce point précis, BioNTech a comparé de l'ARNm modifié et non modifié dans son essai clinique de mars 2020, mais les résultats ne sont pas encore publiés. Donc on ne sait pas si la modification de l'ARNm joue un rôle.

Pourquoi affirme-t-on qu'il sera simple de développer des vaccins ARNm adaptés aux variants apparus récemment et que cela ne nécessitera même pas de nouveaux essais cliniques?

Comme on l'a vu lors de la pandémie, il est très rapide de créer un vaccin à ARNm après le séquençage du génome d'un virus. Moderna a commencé ses essais cliniques le 16 mars 2020, deux mois après la publication du génome du virus. Donc si de nouveaux variants échappant à la vaccination étaient identifiés, en moins de deux mois un nouveau vaccin ARNm serait disponible.

Il pourrait être combiné avec le vaccin 2020. Je ne sais pas si de nouveaux essais cliniques seront ou ne seront pas demandés par les autorités pour valider un tel «nouveau» vaccin ARNm qui ne dévierait du vaccin approuvé que par quelques mutations dans l'ARNm synthétique. Ça pourrait dépendre des pays.

Quels sont les autres applications thérapeutiques de cette technologie à ARNm?

Les applications thérapeutiques de la technologie ARNm sont immenses: vaccins contre les agents infectieux, mais aussi contre les cancers ou les allergies. Il y a la possibilité de développer des thérapies de remplacement de protéines défaillantes dans le cas de cancers, de maladies dégénératives (Alzheimer, Parkinson) de maladies auto-immunes (psoriasis, sclérose en plaques) et de maladies génétiques (mucoviscidose).

La Suisse ne devrait-elle pas plus investir dans ce domaine?

C'est mon combat depuis 2006 que d'établir en Suisse la technologie ARNm afin de conduire les recherches nécessaires pour utiliser l'immense potentiel médical de cette approche. J'ai eu très peu de soutien et n'ai pu finalement créer ma plateforme ARNm à l'Université de Zurich qu'en 2016. J'espère que cette plateforme et cette technologie va maintenant recevoir plus de soutien.

Au-delà, il serait souhaitable que la Suisse se dote de sa propre plateforme publique de production d'ARNm synthétique. En tant que pionnier de l'ARNm synthétique et de ses tests cliniques, je serais disponible pour mettre en place une telle structure. Elle permettrait aux chercheurs suisses de développer de nouveaux traitements pour de nombreuses maladies. Et aussi à la Suisse d'être autonome pour produire un vaccin en cas de nouvelle pandémie.

© heidi.news