



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Insuline et vaccins à ARN messenger : deux découvertes majeures à 100 ans de distance. Une disponibilité pour tous les pays ?

Serge Halimi

Disponible sur internet le :
3 mars 2021

Université Grenoble Alpes, faculté de médecine de Grenoble, Grenoble, France
mshmshal@gmail.com

Insulin and mRNA vaccines: Two major discoveries 100 years apart. A question of availability for all countries?



2021 est une année remarquable, puisque c'est celle des premiers vaccins à ARN messenger (ARNm), mais également celle de la commémoration du centenaire de la découverte de l'insuline. Une chercheuse, Katalin Karikó, est unanimement reconnue et saluée comme la principale scientifique à l'origine des travaux sur l'ARNm qui ont abouti à la mise au point des vaccins Pfizer-BioNTech et Moderna qui seront peut-être la clé de notre sortie de la pandémie mondiale de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Frederick Banting est le chercheur considéré comme le principal artisan de la découverte de l'insuline en 1921 [1-3]. Il recevra le Prix Nobel de médecine en 1923, et on peut imaginer, espérer, que ce prix sera remis à Katalin Karikó, pour lequel elle a été pressentie. Les historiens reconnaissent à Banting un caractère persévérant, opiniâtre, harcelant Mcleod qui ne croyait guère en ce chercheur [1]. L'entourage de Katalin Karikó la décrit comme volontaire, obstinée, prêchant pour la recherche sur l'ARNm alors que l'on ne valorise que les travaux sur l'acide désoxyribonucléique (ADN) pendant plus de deux décennies. Leur intuition de détenir une voie prometteuse contre l'avis de leur entourage professionnel est sûrement un autre de leurs traits communs. Enfin, nul doute qu'à un siècle de distance, ces deux découvertes constituent un phénomène planétaire aux retombées thérapeutiques considérables et durables. Mais la comparaison entre ces deux découvertes s'arrête là. Frederick Banting n'avait pas un passé de chercheur. C'était un jeune médecin diplômé depuis peu. De plus, les travaux antérieurs, depuis trois décennies, sur le rôle du pancréas endocrine et sur l'isolement d'un « suc » thérapeutique du diabète maigre avaient préparé la réussite du nobélisé qui eut peut-être plus de chance que ses concurrents¹ [4]. Il ne sera d'ailleurs pas en mesure de continuer dans cette voie

¹ À porter à l'actif de Frederick Banting son dévouement à l'égard des jeunes premiers patients traités par insuline et l'attention qu'il porta des années durant à correspondre avec eux (courriers conservés et consultables sur le site du Banting Memorial), et l'absence de tout enrichissement personnel, puisque le brevet de l'insuline fut offert pour un Dollar symbolique par l'université de Toronto (Canada) à tous les candidats à produire de l'insuline : Eli Lilly, Nordisk, Novo, etc. Qu'on s'en souvienne !

à la différence de Macleod, Collip et Best, qui poursuivirent des travaux de recherche importants dans plusieurs domaines du métabolisme et de l'endocrinologie. L'itinéraire de Katalin Karikó est tout autre. Née en Hongrie voici 65 ans, en 1955, issue d'une famille modeste, c'est une biochimiste chevronnée au parcours exemplaire mais difficile. À l'âge de 30 ans, elle doit quitter son pays de façon clandestine du fait du manque de moyens dont disposait le Centre de recherche biologique (CRB) de l'Académie hongroise des sciences où elle travaillait alors. Ayant gagné les États-Unis, elle est recrutée au Département de biochimie de l'université Temple, dans le domaine des sciences de la santé, à Philadelphie (Pennsylvanie). Boursière postdoctorale, elle participe à un essai clinique dans le cadre duquel des patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), de maladies hématologiques et de fatigue chronique, sont traités à l'aide d'acide ribonucléique (ARN) double brin (ARNdb). Puis, à l'université de Upen (Philadelphie), où son souhait de poursuivre dans la voie de thérapeutiques basées sur le recours à l'ARNm est déconsidéré. Elle rappelle aujourd'hui qu'au cours de sa longue carrière, elle n'a jamais obtenu de poste de professeure, ni reçu la moindre bourse du National Institutes of Health (NIH), et qu'elle fut humiliée et rétrogradée en 1995 au rang de simple chercheuse. Sans l'aide d'un jeune neurochirurgien, David Langer, de l'hôpital Lenox Hill, à New York, qui la rattache à son unité, et sans sa rencontre « devant la photocopieuse » avec Drew Weissman, jeune médecin immunologiste, elle n'aurait pas pu poursuivre dans cette voie (D. Weissman, co-Nobelisable si on se penche sur leurs travaux communs ? Il a également été co-pressenti). Ensemble, ils furent les premiers, en 2005, à maîtriser les réactions immunitaires liées à l'ARNm qui rendaient son usage thérapeutique impossible du fait de réactions immunitaires majeures, en créant un ARNm hybride qui réduisant la réponse cytokinique des cellules dendritiques [5,6]. Le développement d'enrobage par des « nanoparticules » protégeant l'antigène d'une dégradation protéolytique prématurée a débouché sur ces vaccins ARNm contre la COVID-19 [6,7] et ouvre sur ceux contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et des arbovirus (Zika, Chikungunya, dengue, encéphalite japonaise, virus de la fièvre du Nil occidental) [8]. En 2012, une société de capital-risque qui soutient *Moderna Therapeutics* la contacte pour négocier une

licence sur le brevet. Mais elle choisit de rejoindre l'équipe allemande BioNTech, « ils me désiraient plus », dont elle prend la vice-présidence. On connaît la suite de l'histoire, un vaccin contre la COVID-19 démontrait son efficacité chez la souris, puis chez l'homme, moins d'une année après l'émergence de la pandémie [9,10]. Outre d'être « injectables », ces deux découvertes ont cependant un autre point commun. Celui de constituer une avancée thérapeutique pour l'ensemble de l'humanité, une avancée qui ne peut être réservée aux pays riches et laisser sans moyens les pays à revenus faibles ou les pays très pauvres. Comment imaginer ne vacciner que ceux qui peuvent payer le vaccin. Une question éthique qui sera peut-être rendue incontournable du fait de l'impossibilité sanitaire et économique de laisser circuler le virus. Le sort de tous les pays sur notre planète est désormais lié. Mais, en cette année de commémoration du centenaire de la découverte de l'insuline, on doit malheureusement faire un constat inverse. Des diabétiques en Afrique, en Asie, en Amérique du sud, qui ont besoin de l'insuline pour survivre ou éviter les complications, n'ont toujours pas accès (indisponibilité) ou pas les moyens (coût excessif) de recevoir ce traitement vital. Même aux États-Unis, le coût de l'insulinothérapie rend ce traitement difficile ou impossible pour beaucoup de personnes diabétiques, et cette question a fait l'objet de la campagne de Bernie Sanders en 2020 [11]. Un siècle, « 100 ans », après sa découverte, l'insuline (même les formulations les plus anciennes) n'est pas administrée à des millions de diabétiques, pendant qu'en France, le capteur de glycémie est remboursé et la boucle fermée bientôt sur le marché. Qu'on se remémore la campagne des patients atteints de SIDA qui a permis d'obtenir en quelques années l'accès aux trithérapies partout dans le monde. Mais le diabète (un demi-milliard de personnes) est une « MNT » (maladie non transmissible) à l'image encore brouillée « type 1, type 2, responsabilité des patients ?? » et pas « un Virus » redoutable qui peut tous nous contaminer. Et l'industrie pharmaceutique, comme l'Organisation mondiale de la santé (OMS) n'ont toujours pas donné une réponse solidaire et bienveillante à une injustice maintenant séculaire.

Déclaration de liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Bliss M. La découverte de l'insuline. Traduit par Jean Chapdelaine-Gagnon. Collection Médecine et Sociétés. Paris: Payot; 1988:402.
- [2] Hegele RA, Maltman GM. Insulin's centenary: the birth of an idea. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:971-7.
- [3] Banting FG, Best CH, Collip JB, et al. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Can Med Assoc J* 1922;12:141-6.
- [4] Paulesco NC. Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. *Arch Int Physiol* 1921;17:85-109.
- [5] Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* 2005;23:165-75.

- [6] Pardi N, Weissman D. Nucleoside modified mRNA vaccines for infectious diseases. *Methods Mol Biol* 2017;1499:109–21.
- [7] Pati R, Shevtsov M, Sonawane A. Nanoparticle vaccines against infectious diseases. *Front Immunol* 2018;9:2224.
- [8] de Souza GA, Rocha RP, Gonçalves RL, et al. Nanoparticles as vaccines to prevent arbovirus infection: a long road ahead. *Pathogens* 2021;10:36.
- [9] Laczko D, Hogan MJ, Toulmin SA, et al. Single immunization with nucleoside-modified mRNA vaccines elicits strong cellular and humoral immune responses against SARS-CoV-2 in mice. *Immunity* 2020;53:724e7–32e7.
- [10] Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1T cell responses. *Nature* 2020;586:594–9 [Erratum in: *Nature* 2021;590:E17].
- [11] Le Quotidien, Numérique. Sanders accompagne des diabétiques venus acheter de l'insuline au Canada; 2019 [<https://www.lequotidien.com/actualites/le-fil-groupe-capitales-medias/sanders-accompagne-des-diabetiques-venus-acheter-de-linsuline-au-canada-1c3276f6c12357c1f3fa2a45c0bf484d>].