



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.



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## ÉDITORIAL

# Les vaccins à ARN anti-COVID-19

## *Anti-COVID-19 RNA vaccines*

À la toute fin de l'année 2019, une épidémie débutait doucement en Chine à Wuhan, capitale de la province du Hubei. Celle-ci, comme d'autre auparavant, était due à un coronavirus, baptisé depuis SARS-CoV-2. Depuis, cette modeste épidémie s'est au cours des semaines transformée en pandémie, se répandant d'abord dans le Sud Est asiatique et tout l'Extrême Orient puis se propageant d'Est en Ouest de façon inexorable pour devenir en quelques mois une pandémie affectant tous les pays et faisant à ce jour plus de 1,5 millions de morts principalement chez les personnes âgées et celles plus jeunes souffrant de diverses comorbidités, telles que diabète, surpoids, hypertension, etc. En l'absence de traitement efficace et en attente d'un hypothétique vaccin, la très grande majorité des pays a lutté par les armes conventionnelles que l'histoire des épidémies nombreuses qui ont ponctué celle de l'humanité, nous a enseignées à savoir la quarantaine, l'isolement des personnes atteintes la diminution des contacts personnels, le port du masque, bref tout une série de gestes barrières et de comportement visant à limiter la propagation du virus qui était d'autant plus insidieuse qu'une large proportion, plus de la moitié des personnes contaminées et contagieuses ne souffraient d'aucun symptôme et en l'absence d'un test diagnostique ignoraient leur contagiosité. Ces précautions nécessaires, en l'absence d'un traitement adéquat, ont entraîné la fermeture des écoles, la fermeture des magasins jugés non essentiels, un brutal arrêt de l'activité compensée pour une petite part par le travail à distance et une remontée importante de la précarité.

Une recherche de traitement à partir de molécules connues pour d'autres usages a donné lieu à de très nombreux, voire trop nombreux essais cliniques qui malheureusement n'ont pas permis de trouver le remède miracle en dehors de la dexaméthasone qui diminue de façon importante la gravité des symptômes respiratoires. En parallèle à ces essais cliniques, l'industrie pharmaceutique

et nombre de sociétés de biotechnologie ont cherché à développer un vaccin.

La vaccination repose sur un principe général qui consiste à présenter à l'organisme des protéines ou des fragments de protéines du microorganisme contre lequel on veut se protéger en suscitant chez le receveur la fabrication d'anticorps et une immunogénicité cellulaire pour être prêt à combattre une infection ultérieure. Pour atteindre ce but, de très nombreuses approches technologiques ont été développées de la plus simple consistant à injecter le microorganisme lui-même qu'un traitement préalable à la chaleur ou par un produit chimique aura dénué de toute pathogénicité, à la plus récente consistant à injecter un fragment d'ARN codant une protéine nécessaire au développement du microorganisme.

C'est ainsi que le 9 novembre 2020, Pfizer annonçait avoir développé avec la société allemande BioNtech un vaccin à ARN particulièrement efficace puisque des analyses intermédiaires de la phase III montraient une efficacité supérieure à 90 %, chiffre calculé en comparant le nombre de personnes ayant contractées le virus dans le groupe placebo par rapport au groupe vacciné après deux injections réalisées à trois semaines d'intervalles et ce sans effets secondaires notables. Deux mois plus tard, les espoirs de cette annonce se sont confirmés et une autorisation provisoire de mise sur le marché a été accordée par les instances de régulation sanitaire des États-Unis, de la Grande Bretagne puis de l'Europe de sorte que les premières vaccinations ont débuté partout, à des rythmes certes très différents.

Depuis l'annonce de Pfizer, Moderna, société de biotechnologie, sise aux États-Unis, a également annoncé l'arrivée d'un vaccin également fondé sur l'ARN messager et montrant des performances équivalentes. À ceci s'ajoute les vaccins russe et chinois qui n'ont pas apporté la preuve de leur efficacité et de sécurité par des études classiques de phases I, II, III et dont l'aire géographique de distribution ne nous concernent pas.

En France, toute vaccination quel qu'en soit l'objectif soulève dans une proportion plus grande que dans les autres pays une grande méfiance et ce depuis plusieurs années. C'est ainsi qu'une enquête réalisée au lendemain de l'annonce de Pfizer-BioNTech, 47 % de nos concitoyens pensaient ne pas se faire vacciner, alors que c'est notre seul espoir d'échapper à un confinement plus ou moins sévère.

Aux critiques et craintes habituelles contre le vaccin Pfizer-BioNTech émises par les anti-vaccins et les sceptiques, s'ajoute une crainte particulière due à la technologie, mise en œuvre, particulière et nouvelle, ainsi que la rapidité avec laquelle ce vaccin a été développé.

## **L'ARN messenger, une technologie nouvelle. Est-ce bien exact ?**

À écouter les innombrables commentaires de la presse écrite et parlée, le public retire l'impression que cette technologie de développement d'un vaccin à ARN comme ceux de Pfizer-BioNTech et de Moderna a été imaginée et développée depuis l'émergence de la COVID-19. Or, ceci est entièrement faux, l'intérêt suscité par l'ARN comme source médicamenteuse a été reconnu depuis de nombreuses années et le nombre de publications concernées par ce sujet se compte en milliers avec une accélération depuis une dizaine d'années. Enfin depuis 5 ans, plusieurs articles scientifiques dévolus au développement de vaccins fondés sur la technologie ARN ont été publiés [1–3]. Si les réalisations ont tardé cela est essentiellement dû à la fragilité de l'ARN qui introduit dans une cellule est très rapidement détruit ou encore à l'immunogénicité naturelle des ARN. Il a donc fallu trouver des biais techniques pour corriger ces défauts. Dans le cas de Pfizer BioNTech [4], le fragment d'ARN viral est synthétisé *in vitro* en présence de 1 méthyl pseudouridine à la place d'uridine pour diminuer son caractère immunogène et augmenter la synthèse par la machinerie cellulaire de la protéine spike du virus [5] qui se lie au récepteur cellulaire ACE2. De plus, la préparation vaccinale apporte le domaine terminal de la fibritin du phage T4 pour obtenir une meilleure configuration spatiale de la protéine et permettre la synthèse d'anticorps plus affins [6]. Enfin, pour permettre à l'ARN une fois injecté de ne pas être dégradé avant d'atteindre sa cible, il est enrobé dans des nanoparticules lipidiques [7]. Ainsi loin d'être une nouveauté de nature à rendre suspicieux, la lecture des nombreuses publications sur ce sujet et d'autres connexes doivent rassurer sur cette technologie qui par ailleurs offre de nombreux avantages sur ses concurrentes.

En réalité, la seule question pendante jusqu'à ce jour était relative à l'efficacité du vaccin. Or, celle-ci dès lors que l'ARN injecté était en mesure de diriger la synthèse de la protéine, était de savoir si cette protéine serait suffisamment antigénique pour susciter la synthèse d'anticorps en quantité et si ceux-ci seraient protecteurs. Or, cette question relève plus du choix fait de l'antigène que du mode de délivrance, argument potentiellement en faveur de techniques passées de fabrication des vaccins qui utilisant l'intégralité d'un virus tué offrent un panel plus large de protéines possiblement antigéniques susceptibles d'élucider une plus grande variété d'anticorps. Fort heureusement, les résultats de la phase III produits par Pfizer-BioNTech montent

que le choix de la cible antigénique fut judicieux. Toutefois, la question de la persistance de la protection subsiste, puisque nous n'avons à ce jour qu'un recul de trois mois.

En revanche, on ne peut que saluer la rapidité avec laquelle ce vaccin a été produit. Celle-ci s'explique de plusieurs façons. La nécessité et l'urgence de disposer d'un vaccin, seule arme pour lutter contre cette pandémie en l'absence d'un traitement dédié, s'est traduite par une mobilisation sans précédent de nombreuses sociétés pharmaceutiques compétentes, disposant de moyens importants et d'une logistique bien rodée ainsi que d'un grand nombre de sociétés de biotechnologie de tailles variées, agiles et réactives. Ceci s'est traduit par des dizaines de projets reposant sur pratiquement toutes les techniques de développement des vaccins. À cette compétition s'est ajoutée une prise de risque financière importante de la part de ces sociétés mais aussi des états qui ont subventionné pour partie ces recherches et précommandé des centaines de millions de doses de vaccins qui n'existaient pas encore à plusieurs sociétés en parallèle de façon à minimiser les risques d'échec et à ne pas se trouver démunis en cas de mauvais choix. Un autre point important expliquant la rapidité de la mise sur le marché des premiers vaccins se situe dans le risque pris par les diverses sociétés de ne pas attendre la fin de chaque étape pour enclencher la suivante mais de les faire se chevaucher au risque de tout devoir interrompre si les résultats d'une étape précédente venaient à ne pas être concluants et aussi à lancer la fabrication du vaccin candidat avant l'autorisation de mise sur le marché et même la fin de la phase III. Enfin, très en amont les autorités de santé ont été informées des développements de sorte qu'elles ont pu juger la qualité et la solidité des résultats quasiment en temps réel et ont elles-mêmes fait preuve de grande réactivité de sorte que des dossiers pharmaceutiques qui très fréquemment nécessitent parfois des années d'allers et retours entre la société et l'instance réglementaire ont cette fois été traités en quelques semaines. Pour autant, il convient de souligner que cette rapidité ne doit pas être assimilée à un quelconque laxisme ou une prise de risque sur la qualité du vaccin. La prise de risque en l'occurrence n'est que financière que l'urgence commandait de prendre. En revanche, sauter ou diminuer à l'extrême une phase III comme cela s'est fait dans certains pays n'est pas admissible et ne saurait être justifié par l'urgence.

## **L'ARN du vaccin peut-il modifier le génome de l'hôte ?**

La nature ARN de ce vaccin a fait fantasmer sur le risque d'une modification du génome de l'hôte. Crainte là encore non fondée. En effet, une fois que l'ARN viral a pénétré dans les cellules, il perd sa protection lipidique pour être traduit ce qui également lui confère une grande sensibilité aux nucléases. Par ailleurs, pour s'intégrer dans le génome de l'hôte il faudrait qu'il soit rétrotranscrit en ADN par l'action d'une rétrotranscriptase. Rappelons que si le virus du VIH peut s'intégrer dans le génome de l'hôte, c'est parcequ'il possède un gène codant sa propre rétrotranscriptase, gène dont est dépourvu le SARS-Cov2 et que par ailleurs le vaccin ne comporte qu'une faible partie de la séquence du génome de ce virus.

## Les nouveaux mutants

À ce jour, plusieurs centaines de milliers de mutations ont été repérées lorsqu'on compare les nouvelles séquences à celle obtenue au tout début de l'épidémie. À cela, rien d'étonnant. Comme tous les virus à ARN, SARS-Cov2 mute beaucoup. À chaque fois qu'une particule virale réplique son génome, la fiabilité du processus n'étant pas absolue, des erreurs se produisent. Ce phénomène est général, l'ADN lui-même gardien de notre identité n'y échappe pas, mais nos cellules sont équipées de plusieurs systèmes enzymatiques qui traquent les erreurs d'intégration et les corrigent pour la plupart, quoique pas toutes, c'est ainsi que la comparaison de deux génomes humains fait apparaître des différences ponctuelles de l'ordre d'un nucléotide sur 1000. En revanche, les virus à ARN sont dépourvus de système de sauvegarde et accumulent donc à chaque replication de leur génome quelques différences. Le devenir de ces mutants dépend alors de l'avantage sélectif ou pas qu'une mutation confère à ce nouveau variant. Celui-ci dépend bien sûr de la mutation considérée et de la fonction de la protéine codée par le gène viral muté. Ainsi, cette mutation peut favoriser le développement du virus et faire en sorte que les porteurs de cette mutation produiront davantage de particules et seront plus infectieux, ce qui se traduira au niveau de la population par une augmentation du nombre de personnes infectées par ce virus. C'est ce qui pourrait expliquer le développement spectaculaire actuel du mutant anglais, ou bien que la mutation incriminée portant sur la protéine spike faciliterait la pénétration du virus via le récepteur cellulaire ACE2. Par ailleurs, ces mutations pourraient altérer l'affinité des anticorps résultant d'une vaccination faite avec un virus de la première vague. Ce qui ne semble pas pour le moment être le cas. Encore que les deux mutations dénommées N501Y et P681H en raison de leur localisation stratégique sur la protéine de la spicule et la nature chimique des changements, une tyrosine à la place d'une asparagine en position 501 ou une proline remplacée par une histidine en 601, qui du point de vue structural ne sont pas neutres et suscitent des inquiétudes. De plus, ce nouveau variant présente une délétion de deux acides aminés 669-670 del observée préalablement et qui échappait au système immunitaire chez un patient immunodéprimé.

Tout ceci pour dire que des efforts supplémentaires doivent être faits pour séquencer davantage de virus et mieux cerner l'apparition et le développement des variants et que plus l'épidémie perdurera et plus nous serons confrontés à des variants, lesquels par le jeu naturel, universel de la sélection ferons que nous devons nous attendre à devoir faire face à des virus de plus en plus contagieux, mais pas nécessairement plus pathogènes ou en tout cas mortels, car ce n'est pas l'intérêt d'un virus que de tuer son hôte avant de se développer.

Dans ce contexte, les vaccins à ARN, présentent vraisemblablement des avantages par rapport aux vaccins traditionnels. En effet, leur mode de préparation une fois maîtrisée, ils devraient être plus facilement adaptables aux nouveaux variants en changeant dans la préparation vaccinale l'ARN servant de matrice pour produire l'antigène recherché. Cette remarque peut dans une certaine mesure expliquer le succès rapide, dans le développement et la

production, de ces vaccins à ARN, les seuls autorisés à ce jour. De sorte que si le savoir-faire et l'expérience dans cette approche sont présents dans la société ce qui étaient le cas chez BioNtech et Moderna, la feuille de route est relativement simple et le développement prévisible, sauf à avoir fait un mauvais choix concernant la protéine antigénique, ce qui présentement n'est pas le cas. Les analyses des données de phase III, montrent de plus l'absence notable d'effet secondaire important en dehors de quelques dérangements passagers. Seules les personnes souffrant d'allergies et en particulier celles ayant déjà fait des accidents de type choc anaphylactique ne doivent pas recevoir ces vaccins. Pour le reste, le recul est trop court, sauf à souligner qu'à ce jour plusieurs millions de personnes ont reçu le vaccin Pfizer-BioNtech sans augmentation proportionnelle du nombre, de la variété ou de la sévérité des effets secondaires.

Enfin, il est important de souligner que la préparation vaccinale de Pfizer-BioNtech, ne comporte pas d'adjuvant, ce qui devrait faire taire certaines critiques récurrentes à ce sujet.

On a beaucoup parlé et écrit sur les difficultés logistiques que pose la nécessaire conservation à  $-70^{\circ}$  de ces vaccins. Certes, il s'agit d'un problème supplémentaire dans l'acheminement des doses jusqu'aux sites de vaccination. Pour autant, il n'est pas raisonnable de l'exagérer. En effet, tous les laboratoires de biologie, tous les chercheurs du domaine envoient et reçoivent régulièrement des colis avec des produits nécessitant ce mode de conservation. Le problème est aisément traité par l'addition de carboglace qui permet une conservation sans problème de plusieurs jours dans une boîte en klegecell contenant quelques kg de carboglace, de sorte que le risque de perte de vaccin pour mauvaise conservation devrait être nul.

D'autres questions se posent pour lesquelles, il est trop tôt pour répondre, mais ne gâchons pas notre plaisir devant cette réussite tant attendue. Enfin, en raison de ces succès il est à parier que les vaccins à ARN sont promis à un grand avenir, d'autant que nous ne sommes nullement à l'abri d'autres pandémies.

## Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Annexe A. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire (Annexe A) accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et [doi:10.1016/j.banm.2021.01.001](https://doi.org/10.1016/j.banm.2021.01.001).

## Références

- [1] Alberer M, et al. Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: an open-label, non-randomised, prospective, first-in-human phase 1 clinical trial. *Lancet* 2017;390:1511–20.
- [2] Feldman RA, et al. mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses of pandemic potential are immunogenic and well tolerated in healthy adults in phase 1 randomized clinical trials. *Vaccine* 2019;37:3326–34.

- [3] Kranz LM, et al. Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy. *Nature* 2016;534:396–401.
- [4] Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al. Phase I/II study of COVID-19 vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* 2020;586:589.
- [5] Şahin U, Karikó K, Türeci Ö. mRNA-based therapeutics—developing a new class of drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2014;13:759–80.
- [6] Güthe S, et al. Very fast folding and association of a trimerization domain from bacteriophage T4 fibritin. *J Mol Biol* 2004;337:905–15.
- [7] Pardi N, et al. Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes. *J Control Release* 2015;217:345–51.

*professeur émérite*

F. Galibert

*Institut de Génomique et Développement de Rennes (IGDR), Faculté de Médecine, Université de Rennes 1  
Hôpital de Pontchaillou, 35000 Rennes, France  
Adresse e-mail : [galibert@univ-rennes1.fr](mailto:galibert@univ-rennes1.fr)*

Reçu le 6 janvier 2021

Accepté le 7 janvier 2021

Disponible sur Internet le 9 janvier 2021