

LA RÉVOLUTION des vaccins à base d'ARN

Le développement rapide de vaccins contre la COVID-19 a été rendu possible par une nouvelle approche biochimique, basée sur l'utilisation d'ARN messenger viral. En plus de ce succès historique, cette approche pourrait révolutionner notre combat contre plusieurs autres maladies infectieuses. Nous venons vraiment de franchir une étape majeure dans notre guerre aux virus.

Les maladies infectieuses représentent sans contredit les plus mortelles épreuves auxquelles les civilisations humaines ont eu à faire face. Peste, variole, syphilis, tuberculose, rougeole, malaria, choléra, grippe, sida et les quelques centaines d'autres maladies causées par les bactéries, virus et parasites ont fauché prématurément d'innombrables vies et décimé des populations entières, tout au long de l'histoire de l'humanité.

Heureusement, l'amélioration des conditions d'hygiène et la découverte des antibiotiques et des vaccins ont permis de réduire considérablement les dommages causés par les maladies infectieuses et entraîné une augmentation phénoménale de l'espérance de vie observée depuis environ la moitié du 20^e siècle.

Mais le combat n'est pas gagné et la pandémie de COVID-19 nous rappelle aussi que nous demeurons vulnérables à l'apparition de nouveaux agents pathogènes virulents, qui peuvent utiliser les moyens de transport modernes pour se répandre très rapidement à l'échelle du globe.

STRATÉGIES DE VACCINATION

Les virus sont insensibles aux antibiotiques et la seule façon vraiment efficace de combattre les infections virales demeure la vaccination : en exposant nos cellules immunitaires aux protéines du virus, on permet au système immunitaire de développer des anticorps qui neutraliseront le virus dès son entrée dans l'organisme, avant qu'il ne parvienne à envahir nos cellules, pour nous rendre malades.

Pour mettre les protéines virales en contact avec le système immunitaire, on peut soit injecter les protéines virales elles-mêmes, comme dans les vaccins utilisant des virus entiers inacti-

vés (polio, influenza) ou encore des fragments moléculaires de virus (hépatite B, papillome humain).

Une autre approche est plutôt d'introduire le matériel génétique du virus dans l'organisme et c'est l'hôte qui produit par lui-même les protéines virales qui vont stimuler l'immunité.

Par exemple, dans les vaccins basés sur des virus atténués (rougeole, oreillons, rubéole), le virus affaibli intègre son matériel génétique dans les cellules et cause la production de protéines virales qui seront détectées par l'immunité. Les gènes viraux peuvent aussi être transportés à l'aide d'un virus anodin (comme celui du rhume) qui va infecter les cellules et générer les protéines virales activatrices du système immunitaire.

L'AVANTAGE DE L'ARN MESSAGER

La nouvelle façon révolutionnaire de produire les protéines virales stimulatrices de l'immunité est d'utiliser l'ARN messenger (ARNm) du virus. L'ARNm est en quelque sorte le manuel d'instruction utilisé par la cellule pour fabriquer de nouvelles protéines.

En conséquence, lorsqu'on vous injecte un ARNm correspondant à une protéine virale, vos cellules vont absorber cet ARN et produire cette protéine étrangère en grande quantité, ce qui va entraîner l'activation du système immunitaire.

Un énorme avantage de cette approche est que les ARNm sont des structures relativement simples, contenant seulement 4 constituants différents, appelés bases azotées (adénine, guanine, cytosine et l'uracile), et très faciles à produire synthétiquement.

Dès que la séquence génétique d'un virus est connue, on peut

donc immédiatement fabriquer l'ARNm désiré et commencer beaucoup plus rapidement le processus d'immunisation que si on voulait injecter la même protéine virale produite en laboratoire.

Les protéines ont des structures beaucoup plus complexes que l'ARN, soit 24 constituants (acides aminés, au lieu des 4 bases azotées de l'ARN) et leur production et purification nécessitent souvent de nombreuses étapes complexes.

L'ARNm permet donc de sauver énormément de temps, un avantage particulièrement important dans le cas d'une pandémie soudaine causée par un nouveau virus, comme cela a été le cas pour la COVID-19.

De plus, la formulation pharmacologique risque d'être très semblable entre les ARN, parce que la variabilité moléculaire est faible (4 vs 24 constituants), ce qui représente un avantage majeur dans le développement d'un vaccin.

PRENDRE LES DEVANTS

Pour donner une idée du temps sauvé grâce à la technologie de l'ARNm, mentionnons que la séquence génétique du virus a été rendue publique le 11 janvier 2020 et que Moderna avait déjà déterminé l'ARNm à être utilisé pour le vaccin deux jours plus tard, le 13 janvier.

Un mois plus tard, le vaccin avait déjà été fabriqué et acheminé aux National Institutes of Health pour être testé en études cliniques de Phase I.

Quelques mois plus tard, en mai, les données rapportaient que le vaccin était sécuritaire et que son efficacité pouvait être étudiée plus en détail par des études de Phase III, menant à son approbation en décembre dernier.

Moins d'un an s'est donc écoulé entre le design du vaccin et son

arrivée sur le marché, du jamais vu dans l'histoire de la médecine. C'est une véritable révolution thérapeutique, qui n'a d'équivalent que dans la découverte des antibiotiques.

On pourrait même envisager de réduire encore plus ce délai dans le cas de pandémies futures⁽¹⁾. La surveillance des réservoirs de virus présents chez les animaux (les chauves-souris, notamment) et la caractérisation de ces virus nous permettent d'identifier les familles de virus les plus susceptibles de causer éventuellement des pandémies.

En utilisant la technologie ARNm, on pourrait commencer dès maintenant le développement de vaccins contre ces virus, étudier leur mécanisme d'action et les tester chez les animaux puis chez les humains pour établir leur sécurité.

Cela permettrait de commencer immédiatement des essais cliniques de Phase III en cas d'écllosion d'une pandémie et, ainsi, de permettre de sauver plusieurs mois précieux.

Et même si les virus responsables de ces pandémies étaient légèrement différents des versions originales sur lesquelles sont basés les vaccins, l'approche ARNm permet de s'adapter très rapidement à ces variations, sans changements majeurs dans la formulation du vaccin.

Évidemment, une approche préventive de ce type nécessite des investissements majeurs à l'échelle internationale, surtout si on veut générer des vaccins contre un large éventail de virus. Mais un investissement qui en vaut la peine si l'on considère la catastrophe planétaire de la dernière année.

(1) Amanat F et F Krammer. SARS-CoV-2 Vaccines : status report. *Immunity* 2020; 52: 583-589.

Richard Béliveau
Docteur en biochimie
Collaboration spéciale

