

LA SAGA DES VACCINS À ARNm

SAGA OF mRNA VACCINES

Par Alain PHILIPPON¹

(manuscrit reçu le 20 février 2023, accepté le 6 mars 2023)

RÉSUMÉ

L'histoire des vaccins dans la lutte anti-infectieuse est riche en péripéties. Elle débuta avec Jenner par le transfert de liquide vésiculaire (vaccin) de la vache à l'Homme au XVIII^e siècle. Puis Pasteur apporta la méthode pour l'obtention de vaccins vivants atténués dans le choléra des poules, le charbon, le rouget du porc ou encore la rage. Parmi les autres étapes, celle des vaccins à ARNm mérite d'être contée illustrant la difficulté pour un chercheur de passer de la théorie à l'application, ainsi plus de soixante ans pour le vaccin anti-COVID.

Mots-Clés : Vaccins, Jenner, Pasteur, choléra des poules, charbon, rouget du porc, rage, ARNm, COVID

ABSTRACT

The history of vaccines in infectious disease control is full of twists and turns. It began with Jenner by transferring vesicular fluid (vaccine) from cows to humans in the eighteenth century. Then Pasteur brought the method for obtaining live vaccines attenuated in cholera of hens, anthrax, red mullet of pigs or rabies. Among the other steps, that of mRNA vaccines deserves to be told, illustrating the difficulty for a researcher to move from theory to application, as well as more than sixty years for COVID vaccination.

Keywords: Vaccine, Jenner, Pasteur, anthrax, Fowl cholera, Swine erysipelas, RNAm, COVID

INTRODUCTION

La survenue récente d'une nouvelle pandémie, COVID-19, a montré la rapidité avec laquelle on a pu se protéger, par un vaccin dit de nouvelle génération, à ARN. Cette pandémie a été rapidement jugulée au moins dans les pays occidentaux à savoir en moins d'un an et demi par la mise au point et la mise sur le marché d'un vaccin dit à ARNm (pour Acide RiboNucléique messager).

Il convient de rappeler que le concept de l'ARNm, médiateur chimique ayant une demi-vie courte (< 2 minutes) entre le gène (ADN pour Acide DésoxyriboNucléique) et sa lecture sur le ribosome (acide ribonucléique) en une protéine a été proposé par François Jacob, Jacques Monod et François Gros de l'Institut Pasteur en 1961 qui travaillaient alors sur la régulation des gènes tels ceux permettant l'hydrolyse du lactose (opéron lac) chez *Escherichia coli* (Gros *et al.* 1961 ; Jacob *et al.* 1961)(Figure 1).

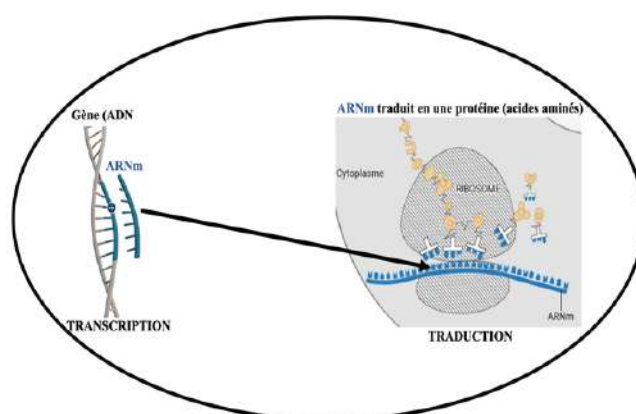


Figure 1 : ARNm de la transcription à la traduction chez *Escherichia coli*

1. Professeur Honoraire, Faculté de Médecine, Université de Paris Cité, France.
Courriel : fephillips66@gmail.com

François Jacob, Jacques Monod et André Lwoff ont par la suite reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1965. Or cet ARN dit messenger, découvert en 1961, n'a été proposé comme vaccin que plus de 60 ans plus tard. Pourquoi un tel délai ?

PRINCIPALES ÉTAPES

La première étape fut la découverte de la possibilité de produire des vaccins à ARNm dont la pionnière fut Katalin Karikó, biochimiste. Cette chercheuse mériterait de décrocher le prochain prix Nobel de physiologie ou de médecine, elle fut d'ailleurs présentée en 2022 pour l'obtention de ce prix. C'est grâce à la persévérance de cette scientifique, aujourd'hui âgée de 68 ans, que la technologie dite de l'ARN messenger pour la production de vaccins a pu être développée en un temps record dans la lutte contre les Coronavirus (Karikó *et al.* 2005; Karikó *et al.* 2007) (Figure 2). Katalin Karikó, qui vit aux États-Unis, en Pennsylvanie, est née en 1955 en Hongrie communiste. De 1978 à 1985, elle travaille sur l'ARNm dans un centre de recherche dépendant de l'Académie des sciences hongroise. En raison de résultats insuffisants, elle est finalement au chômage et fuit son pays avec son mari ingénieur et sa petite fille pour finalement se retrouver aux États-Unis et être recrutée par l'Université de Pennsylvanie à Philadelphie (https://fr.wikipedia.org/wiki/Katalin_Karikó).



Figure 2 : Katalin Karikó (Crédit photo : Wikimedia commons)

En 1990, devenue professeure dans cette université, elle soumet sa première demande de bourse proposant une nouvelle approche de la thérapie génique qui est une stratégie thérapeutique consistant à faire pénétrer un gène normal dans les cellules d'un individu pour traiter une maladie liée à un gène anormal. Persuadée des risques de manipuler de l'ADN, elle est convaincue de l'intérêt pour l'ARNm. Malheureusement en 1995, devant l'absence de réels progrès scientifiques dans son approche, elle est écartée de la liste des titularisations et même rétrogradée au rang de simple chercheuse. Elle se heurte à une instabilité de l'ARNm qui possède la capacité intrinsèque à stimuler le système immunitaire. Ce puissant effet immunogène inhérent à l'ARN peut entraîner d'importantes réactions inflammatoires (www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/12/14/l'aventure-scientifique-des-vaccins-a-arn-messenger).

Finalement, après avoir rencontré Drew Weissman, immunologiste dans la même université travaillant sur un vaccin à ARNm anti-VIH (le VIH ou virus de l'immunodéficience humaine est un virus à ARN responsable du SIDA, maladie sexuellement transmissible), ils unissent leurs efforts pour finalement trouver un ARN bicaténaire modifié respectant les appariements par liaison hydrogène des bases nucléotidiques. Ils ont ainsi découvert que le remplacement de l'uridine phosphate, l'un des nucléotides de l'ARNm, par une pseudouridine (un atome d'azote est remplacé par un atome de carbone et *vice versa*) permettait d'obtenir des résultats excellents en termes de stabilité et de capacité de traduction de l'ARNm en protéine. Le duo continue ses recherches en protégeant l'ARN dans des nanoparticules lipidiques, évitant une dégradation trop rapide de l'ARNm, mais aussi facilitant leur entrée dans les cellules (Pardi, 2015). En 2005, cette formidable exaltation du pouvoir vaccinal de l'ARNm ouvrant de vraies perspectives médicales se traduit par une prise de brevet au nom de l'Université de Pennsylvanie. Malheureusement, ce brevet est racheté par une biotech américaine, devenant plus tard Cellscript, privant K. Kariko et D. Weissman de tous droits. En 2010, la licence de ce brevet est achetée par Moderna dont le PDG est actuellement Stéphane Bancel, ancien de chez BioMérieux qui joua un rôle majeur pour une production industrielle du vaccin anti-COVID. MODeRNA signifie : « Modified RNA », ce qui précise l'objectif de cette start-up et le rôle essentiel de la modification chimique de la molécule d'ARN. Enfin, K. Karikó a collaboré avec les créateurs d'origine turque de BioNTech en Allemagne. Elle participe notamment aux travaux sur l'efficacité de vaccins à base d'ARNm sur des animaux au sujet des virus Zika, celui de la grippe ou encore celui du VIH. Ainsi, dès janvier 2020, le virus de la Covid-19 ou SARS-CoV-2 étant séquencé depuis fin 2019, MODeRNA et BioNTech pouvaient entreprendre de concevoir un vaccin. Compte tenu des connaissances antérieures acquises sur les Coronavirus, il a été aisé d'identifier la partie du gène codant pour la protéine « Spike », composée de 1 273 acides aminés et ancrée dans l'enveloppe externe du SARS-CoV-2, puis d'en isoler une réplique ADN, pour servir de matrice à la production à grande échelle d'ARNm. Réhabilitée et redevenue professeure dans la même université, Katalin Karikó devient aussi vice-présidente senior chez BioNTech RNA Pharmaceuticals.

AUTRES VACCINS

Ainsi, une nouvelle étape a été franchie avec l'usage de l'ARNm dans la vaccination. Rappelons que le mot vaccin est issu d'une maladie bovine (*vacca*). En effet, un médecin anglais, Edward Jenner sachant que les jeunes fermières trayant les vaches étaient atteintes de cette maladie cutanée bovine, en particulier au niveau des mains, n'étaient pas atteintes ultérieurement de la variole eut l'idée de transférer le liquide de ces vésicules ou vaccine par scarification à des individus sains et donc les protéger ultérieurement contre la variole (Figure 3). Ainsi, le premier vaccin a été découvert dans les années 1790 et le concept de protéger à partir d'une maladie animale était créé. La vaccination antivariolique n'est devenue obligatoire en Angleterre que dans les années 1850 mais aussi avec les protestataires dans la rue, à savoir les premiers anti-VAX (www.washingtonpost.com/history/2021/11/14/smallpox-anti-vaccine-england-jenner).



Figure 3: Edward Jenner (Crédit photo : Wikimedia commons)

Cependant, les grandes découvertes relatives aux vaccins ont été effectuées par Louis Pasteur à partir des années 1880 dont on vient de fêter le bicentenaire en 2022 (Perrot & Schwartz, 2022). Louis Pasteur, élève de l'École Normale Supérieure (ENS) en 1843, spécialisé en chimie effectua des missions d'enseignants, en particulier à la faculté des Sciences de Lille où sollicité par plusieurs industriels, il fit la découverte des fermentations (Figure 4). En effet, selon le produit de départ, jus de betterave, bière, ou encore vin, il convenait de favoriser la fermentation vers la production d'acide acétique, d'acide lactique ou encore d'alcool. Ayant pris conscience de l'importance de certains microbes ou micro-organismes il les visualisera avec le microscope afin de distinguer « les bons ferments, des mauvais ». Louis Pasteur commença alors à rechercher les moyens de les combattre. Il fut, en particulier, sollicité en 1863 par l'empereur Napoléon III. Celui-ci, avait alors signé un accord commercial avec l'Angleterre concernant l'exportation de vins dont ceux de Bordeaux, de Bourgogne ou encore de Champagne. Or cet accord était menacé en raison de la mauvaise qualité de certains d'entre eux. C'est ainsi que Pasteur imagina ce que l'on appelle maintenant la pasteurisation, à savoir le chauffage des vins à 56°C. Nous savons que ce procédé est actuellement encore couramment utilisé dans l'industrie agroalimentaire.

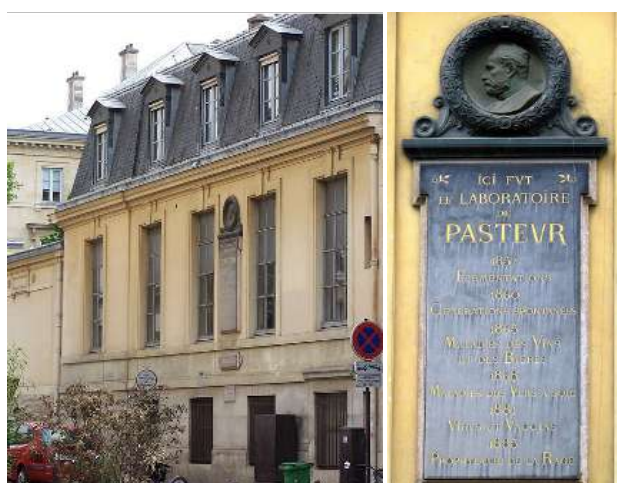


Figure 4 : Laboratoire de Louis Pasteur à l'ENS, rue d'Ulm à Paris

Cependant, ayant réfléchi à certaines maladies comme celles des vers à soie et devant une opinion publique défavorable à la vaccination, il entreprit la recherche de vaccins pour les animaux et développa une méthodologie de prévention de la maladie par vaccin vivant atténué. Ainsi, il proposa la vaccination contre le choléra des poules en 1878, contre le charbon en 1882, puis contre le rouget du porc en 1883 (trois maladies bactériennes) et surtout la rage (maladie virale) en 1885.

Les procédés d'atténuation de la virulence furent différents selon les agents pathogènes : le vieillissement au contact de l'oxygène pour le choléra des poules, le chauffage à 46°C pour le charbon, le passage chez le lapin pour le rouget du porc et enfin à nouveau, le passage chez le lapin et la dessiccation de la moelle épinière en présence de potasse pour la rage. Après avoir vacciné deux patients mordus par des chiens, peut-être enragés, et suite à sa première communication à l'Académie des Sciences, Pasteur fût honoré du titre de bienfaiteur de l'humanité. Puis une souscription internationale permit d'ériger un Institut à sa gloire pour y vacciner, faire de la recherche mais aussi enseigner, celui-ci ayant effectué jusqu'alors ces travaux dans son petit laboratoire, rue d'Ulm (Figure 4). Le montant de cette souscription internationale permit non seulement la construction de l'Institut Pasteur mais aussi la création des premiers Instituts Pasteur d'Outre-Mer, celui de Saïgon en Indochine en particulier dont le premier directeur fut Albert Calmette.

A cette notion de vaccin vivant inactivé, sera associé en 1921, le BCG pour Bilié Calmette Guérin ou encore pour les anglosaxons : « bacille de Calmette Guérin » qui permettra de vacciner contre la tuberculose. Ce vaccin permettra également si le développement ultérieur de l'immunothérapie, notamment en cancérologie et peut-être aussi une nouvelle approche thérapeutique dans la prévention de la maladie d'Alzheimer, suite aux travaux récents de notre confrère Hervé Bercovier et de son équipe (Gofrit *et al.* 2019 ; Klein *et al.* 2022 ; Philippon, 2022). Notons que dans l'histoire de la vaccinologie, d'autres formes vaccinales sont apparues telles les anatoxines dont notre confrère Gaston Ramon a été le découvreur dès 1923 avec les vaccins antidiphthérique et antitétanique (https://fr.wikipedia.org/wiki/Gaston_Ramon). Il est à remarquer qu'il est le chercheur ayant eu le plus grand nombre de nominations pour un prix Nobel de physiologie ou médecine, sans l'obtenir (https://www.nobelprize.org/nomination/archive/show_people.php?id=7930).

CONCLUSION

La découverte de vaccins sera donc sans fin, avec une toute nouvelle étape franchie avec l'ARNm dont le principal écueil pourrait être une immunité de courte durée, en particulier avec l'émergence continue de variants, du moins lors de COVID. Cependant, certains vaccins anti-bactériens tel le BCG a montré d'autres vertus médicales en devenant le *gold standard* dans le cancer vésical depuis les années 1980. Puis cet intérêt de l'immunologie en cancérologie à suggérer la possible utilisation de l'ARNm dans les années 2000. Finalement, la première réussite mondiale de l'ARNm reviendra à être un vaccin antiviral.

Ainsi la médecine se prépare avec l'ARNm à une nouvelle et formidable évolution en termes de prévention et de traitement, par une utilisation en tant que vaccins contre les mala-

dies infectieuses (VIH, paludisme), immunothérapie contre certains cancers, thérapie de remplacement de protéines pour une maladie rare (lymphœdème), et enfin thérapie cellulaire.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt dans la rédaction de ce manuscrit qui exprime son opinion personnelle.

REMERCIEMENTS

Merci à Michel Thibier qui a bien voulu relire ce manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

- Gofrit ON, Klein BY, Cohen IR, Ben-Hur T, Greenblatt CL, et Bercovier H. Bacillus Calmette- Guérin (BCG) therapy lowers the incidence of Alzheimer's disease in bladder cancer patients. *PLoS One*. 2019; 14: e0224433.
- Gros F, Hiatt H, Gilbert W, Kurland CG, Risebrough RW, Watson JD. Unstable ribonucleic acid revealed by pulse labelling of *Escherichia coli*. *Nature*. 1961; 190: 581-585.
- Jacob F. et Monod J., Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J. Mol. Biol.* 1961; 3: 318-356.
- 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: 165-175.
- Karikó K, Weissman D. Naturally occurring nucleoside modifications suppress the immunostimulatory activity of RNA: implication for therapeutic RNA development. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2007; 10: 523-532.
- Klein BY, Greenblatt CL, Gofrit ON, Bercovier H. Bacillus Calmette-Guérin in immuno- regulation of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2022; 14: 861956.
- Pardi N, Tuyishime S, Muramatsu H, Kariko K, Mui BL, Tam YK, Madden TD, Hope MJ, Weissman D. Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes. *J Control Release*. 2015; 217: 345-351.
- Perrot A & Schwartz M. Pasteur, l'homme et le savant. Ed Tallandier, Paris, 2022, 239 pages
- Philippon A. Quid du BCG 1921...en 2021 ? *Bull. Acad. Vét. France*. 2022, 1-7.