

VACCIN, INJECTION EXPERIMENTALE, THERAPIE GENIQUE ... DE QUOI PARLONS-NOUS ? SOYONS PRECIS !

Par : Collectif Reinfocovid

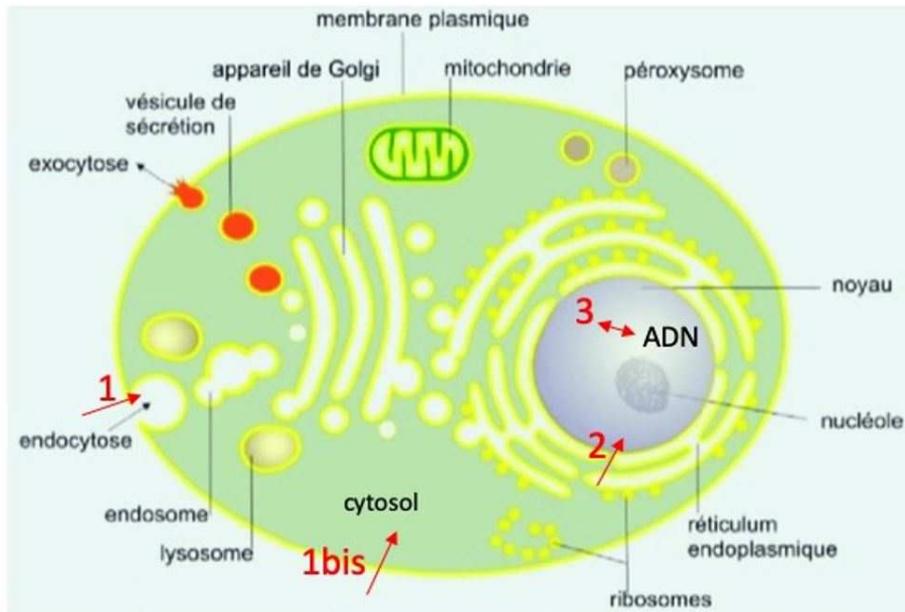


Figure modifiée à partir de Sophie Blein (2014), thèse de doctorat.

	Virus	Vaccin Classique Virus inactivé	Injection ARNm Spike	Injection Adénovirus spike	Thérapie génique	OGM
Origine du matériel génétique	Naturel	Naturel mais dégradé	Synthétique	Synthétique	Synthétique	Synthétique
Entrée dans les cellules (1 et 1bis)	Oui en exploitant les voies naturelles comme endocytose (1)	Non Déclenche immunité par reconnaissance des protéines de surface du virus inactivé	Oui par mécanismes de fusion entre lipides synthétiques et membrane plasmique (1bis)	Oui en exploitant les voies naturelles comme endocytose (1)	Oui	Oui
Passage dans le noyau (2)	Possible selon le type de virus	Non	Possible	Oui	Oui	Oui
Intégration dans le génome nucléaire (3)	Possible (8% de notre génome provient de rétrovirus)	Non	Possible si ARN transformé en ADN par nos enzymes naturelles	Possible grâce à notre machinerie cellulaire	Oui	Oui
Modification des fonction cellulaire	Oui Ponctuellement pour produire de nouvelles particules virales	Non	Oui Production de la protéine Spike normalement transitoirement	Oui Production de la protéine Spike normalement transitoirement	Oui Acquisition de nouvelles propriétés Thérapie humaine	Oui Acquisition de nouvelles propriétés Production végétale

Un virus à ADN comme à ARN profite de nos cellules pour se multiplier. Il détourne les mécanismes d'entrée naturels de la cellule, l'endocytose (1, sur la figure), pour pénétrer dans la cellule et décharger son matériel génétique dans le cytosol. La cellule va alors produire de nouvelles particules virales qui seront ensuite expulsées pour contaminer de nouvelles cibles. Le matériel génétique viral ne persiste pas dans la cellule. Cependant, nous avons dans notre génome des séquences d'origine virale, ce qui indique qu'il existe des mécanismes naturels permettant d'intégrer du matériel génétique extérieur dans notre génome [1].

Notre système immunitaire est basé sur la reconnaissance des éléments exposés en surface d'une cellule ou un virus. S'ils diffèrent des éléments de surface propres à nos cellules, de complexes mécanismes de défenses sont déclenchés. Ainsi, un virus est reconnu comme un corps étranger mais aussi une cellule humaine d'un organe greffée ou une cellule sanguine d'un groupe sanguin non compatible.

Un vaccin selon la définition du petit Larousse est une « Substance d'origine microbienne (microbes vivants atténués ou tués, substances solubles) qui, administrée à un individu ou à un animal, lui confère l'immunité à l'égard de l'infection déterminée par les microbes mêmes dont elle provient et parfois à l'égard d'autres infections. » Le type de vaccin le plus répandu consiste à injecter dans notre organisme un virus atténué qui a gardé ses éléments de surface mais n'est pas capable de se multiplier. Le système immunitaire apprend à reconnaître ces éléments de surface, ce qui permettra à l'organisme de réagir plus efficacement en présence d'un virus actif portant des éléments de surface identiques ou proches. Plus récemment, grâce aux technologies de biologie moléculaire, on peut produire en laboratoire ces éléments de surface et les injecter dans notre corps comme vaccin.

Les nombreux systèmes à visée de vaccination **contre la COVID-19** qui sont déployés actuellement dans le monde utilisent ces processus traditionnels mais font aussi appel, pour certains, à **de nouvelles technologies comme l'injection d'ARNm ou d'adénovirus artificiels**. En France, les 4 vaccins qui ont été autorisés utilisent ces nouvelles technologies. **Ils diffèrent d'un vaccin classique à plusieurs niveaux.** D'une part, **la séquence génétique du virus est manipulée** de toutes pièces par l'humain et d'autre part, **ce sont nos cellules qui produisent l'élément de surface du virus SARS-CoV-2** (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), **la protéine spike**, que notre système immunitaire va apprendre à reconnaître. **Contrairement aux vaccins classiques, ces nouvelles technologies font pénétrer dans nos cellules ce matériel génétique artificiel par un mécanisme qui est non naturel dans le cas des injections d'ARNm (1bis figure) et qui utilise des nanoparticules lipidiques fusionnant avec les lipides de la membrane cellulaire. Cet ARNm non naturel se retrouve dans le cytosol où il est traduit pour produire une protéine spike de structure modifiée qui va s'intégrer dans la membrane pour être exposée à la surface de la cellule.** Les cellules ainsi modifiées génétiquement de manière *a priori* transitoire deviennent alors porteuses d'un nouvel élément de surface étranger, la protéine spike. Cette protéine étant reconnue comme étrangère à notre organisme, **ces cellules modifiées deviennent alors une cible pour notre système immunitaire qui va les détruire et produire des anticorps contre la protéine spike.**

La thérapie génique ou la production d'organisme génétiquement modifiés (OGM) sont elles aussi des approches qui font appel à des technologies de génie génétique. Dans les deux cas, **elles consistent à faire pénétrer dans les cellules du matériel génétique d'origine virale manipulé par l'homme pour apporter une fonction supplémentaire à la cellule de manière définitive. Ce matériel génétique est conçu pour pénétrer dans les cellules jusqu'au noyau et s'intégrer dans le génome (2 et 3, figure).** Pour la thérapie génique, l'objectif est de corriger un défaut génétique à l'origine d'une maladie. Pour les OGM, l'objectif est d'apporter à une plante des propriétés de résistance aux maladies ou une meilleure productivité.

Comme indiqué dans le tableau, **il existe des similitudes entre la technologie de thérapie génique et les nouvelles technologies à but vaccinal. La première est la pénétration dans les cellules humaines, voir dans le noyau pour l'injection d'adénovirus (2 figure), de matériel génétique élaboré par l'humain. La seconde est que ces techniques modifient les fonctions de la cellule, transitoirement ou définitivement.**

Quelle maîtrise et quel recul avons-nous sur ces technologies génétiques ? La présence de matériel génétique viral dans notre génome nous prouve qu'il existe des mécanismes naturels permettant à du matériel génétique étranger de s'intégrer dans notre génome. L'utilisation de la thérapie génique est encore marginale car limitée à des maladies génétiques rares ou à des cancers et quelques expériences malheureuses ont montré que nous ne maîtrisons pas encore totalement ces techniques (Jean Rosa, 2003, « D'une médecine à l'autre »). Il y a eu des améliorations des vecteurs viraux rendus inoffensifs voire même des techniques non virales. En thérapie génique anticancéreuse, des travaux en cours portent sur des virus oncolytiques (tueurs de cancer) génétiquement modifiés pour infecter et éliminer sélectivement les cellules tumorales. Outre l'efficacité directe du virus, la libération de débris cellulaires tumoraux issus de la destruction des cellules cancéreuses permet de stimuler le système immunitaire du patient contre sa propre tumeur en produisant de nouveaux lymphocytes T anticancéreux. Malgré des succès spectaculaires déjà obtenus sur certaines maladies génétiques rares, les chercheurs restent prudents quant à l'utilisation de la thérapie génique et de la survenue possibles d'effets indésirables dans le temps.

Les injections de matériel génétique à visée vaccinale chez des individus en bonne santé (ou non atteints de pathologies lourdes et mortelles) sont quant à elles totalement nouvelles. Or, dans le cadre d'une injection expérimentale, une procédure très stricte est nécessaire pour évaluer les effets indésirables à moyen et long terme avec trois phases qui durent en moyenne 9 à 10 ans pour un vaccin. La phase I permet sur un petit nombre de patients d'évaluer la dose, la fréquence d'administration et la toxicité. La phase II permet de conforter l'efficacité de la dose choisie. **La phase III dure 4-5 ans et permet une évaluation sur un grand nombre de patients en le comparant à un traitement standard ou un groupe placebo.** Enfin, **la phase IV postmarché permet d'identifier tout effet secondaire grave et/ou inattendu. Dans le cas du vaccin à ARNm contre la COVID-19, la phase III a été menée en parallèle avec la phase IV et le recul est actuellement de moins de 1an.**

REFERENCES

[1] <https://reinfocovid.fr/science/le-point-sur-les-retrovirus-endogenes/>

Notre article est à retrouver sur sur [le site Reinfocovid](https://reinfocovid.fr/) :