

Quels types de vaccins contre la COVID19?

Publié le X février 2021.

Collectif « Diffusons la science, pas le virus » : <http://diffusonslascience.fr/>

Equipe « Biologie de l'infection, mécanismes de virulence » :

Composition équipe : Alice Decombe, Donovan Robert, Étienne Decroly, Mireille Ansaldi

Directeurs de publication :

Tâm Mignot & Yann Vacher

A retenir :

Depuis plus de 200 ans, la découverte et le développement de vaccins nous permettent de côtoyer différents microbes pathogènes en limitant les effets néfastes de leur parasitisme. La crise sanitaire mondiale liée au SARS-CoV-2, à l'origine de la maladie COVID-19, a déclenché une course effrénée à l'élaboration de vaccins. Les efforts investis dans ce domaine au cours des dernières décennies ont permis l'essor rapide de nouvelles stratégies et plateformes vaccinales, en complémentarité de celles déjà largement connues. Dans le contexte de la crise du Covid-19, les vaccins à ARN côtoient désormais, dans les dernières étapes d'essais cliniques à travers le monde, les vecteurs viraux ou les virus inactivés. Aujourd'hui, deux vaccins à ARN et un vaccin utilisant des vecteur adénovirus ont reçu une autorisation d'urgence de mise sur le marché par les agences de santé américaine et européenne.

Quels sont les principes de fonctionnement de ces vaccins, comment stimulent-ils le système immunitaire, sont-ils efficaces contre les nouveaux variants, comment ont-ils été développés ? Des fondements théoriques aux dernières investigations, en passant par les questions qu'il reste à élucider, nous faisons le point.

1. Pourquoi et comment développer un vaccin ?

Lors d'une intrusion par un agent pathogène dans l'organisme, notre système immunitaire active naturellement plusieurs lignes de défense qui permettent de combattre ces microbes : l'immunité passive (avec des barrières physiques comme la peau), la réponse immunitaire innée (avec des protéines ou cellules ayant des activités non spécifiques) et la réponse immunitaire adaptative (avec des cellules à activité plus ciblée pour combattre spécifiquement un type d'infection). L'immunité adaptative a une capacité de mémoire immunitaire, qui permet une réaction plus rapide lors d'une seconde rencontre du même micro-organisme. Parfois, ces pathogènes contournent ces barrières et notre système immunitaire peut réagir trop tardivement. Les parasites ont alors le temps de se multiplier dans notre organisme, puis se transmettent entre individus ce qui entraîne potentiellement la propagation épidémique. L'objectif des stratégies vaccinales est de simuler la rencontre avec un agent pathogène pour mettre en place une réponse immunitaire forte, qui induira la production d'anticorps capables de provoquer la formation de cellules immunitaires mémoires. Ces dernières permettent de neutraliser l'infection en cas de rencontre ultérieure avec le virus.

Pour comprendre l'intérêt et l'efficacité des vaccins développés et/ou en développement, la connaissance des caractéristiques du virus à l'origine de la COVID-19 sont d'une importance majeure.

Le SARS-CoV-2 fait partie de la famille des *Coronaviridae*, des virus qui présentent une enveloppe lipidique (60–140 nm) couronnée notamment de protéines de spicule (protéine S ou *spike*). Cette enveloppe renferme le grand génome ARN du virus d'environ 30 000 nucléotides symbolisées par les lettres A U G et C. La protéine S est une protéine structurale enchâssée dans l'enveloppe virale. Elle est en interaction avec l'environnement extérieur du virus. Elle reconnaît un récepteur à la surface des cellules sensibles, le récepteur ACE2, via un domaine de fixation au récepteur (RBD domain=

Receptor Binding Domain) comme une clé reconnaît sa serrure (Figure 1). Ces caractéristiques en font également un antigène majeur, c'est à dire l'élément qui est reconnu par notre système immunitaire et des anticorps reconnaissant spécifiquement la protéine spike seront capable de neutraliser l'infection par le virus. Pour plus de détails, voir la capsule T2E2: Carte d'identité du SARS-CoV-2 (<https://diffusionslascience.fr/Th%C3%A8me-2/>).

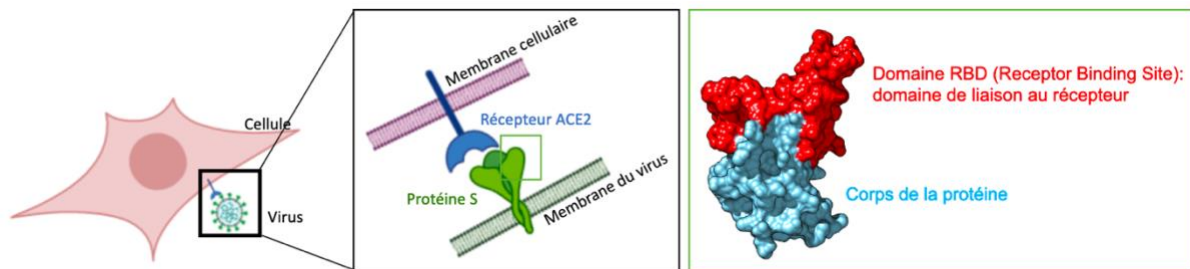


Figure 1. La protéine S du coronavirus : cible de la stratégie vaccinale. L'entrée du virus du SARS-CoV2 dans nos cellules repose sur l'interaction type "clé-serrure" entre une protéine de l'enveloppe du virus (protéine S) et un récepteur de la cellule (ACE2). L'encadré vert montre la structure de l'extrémité de la protéine S en surface du virus (PDB : 6MOJ, édité sur Chimera). Elle est composée d'un domaine de liaison au récepteur (RBD) et d'une partie centrale. La majorité des anticorps neutralisants ciblent le domaine RBD. Schéma créé sur BioRender.com.

Un vaccin sera d'autant plus efficace qu'il stimule à la fois l'immunité cellulaire et l'immunité humorale et qu'il permet la formation de groupes de cellules mémoires. Voir aussi la capsule T3E4: À la quête de l'élixir vaccinal (<https://diffusionslascience.fr/Th%C3%A8me-3/>). Différentes études montrent que la majorité des anticorps neutralisants, c'est-à-dire qui bloquent la reproduction du virus, acquis par vaccination ou infection ciblent le domaine RBD de la protéine S du SARS-CoV-2 (Figure 1). C'est donc un antigène de choix à prendre en compte dans l'élaboration de vaccins (Graham *et al.*, 2013).

Durant les dernières décennies, les vaccins ont représenté une avancée sans précédent dans le domaine de la médecine. Leur utilisation limite l'infection des individus et prévient leur propagation grâce à l'immunité de groupe. Les vaccins ont ainsi permis de diminuer drastiquement l'incidence d'un grand nombre de maladies, allant même jusqu'à permettre l'éradication de la variole, officiellement déclarée éradiquée par l'OMS en 1980. Ces avancées scientifiques demandent du temps et de nos jours la lutte contre les maladies émergentes nécessite des techniques sûres et rapidement adaptables.

2. Quelles sont les différentes plateformes vaccinales ?

Depuis l'invention de la vaccination contre la variole par Jenner au XVIII^{ème} siècle, des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension du fonctionnement du système immunitaire et la recherche sur les plateformes vaccinales. Nous disposons aujourd'hui d'un vaste arsenal de technologies vaccinales contre les virus qui reposent sur différentes stratégies (Figure 2). Ces stratégies, employées ou en développement pour lutter contre le SARS-CoV-2 (Krammer, 2020), sont résumées dans le tableau suivant.

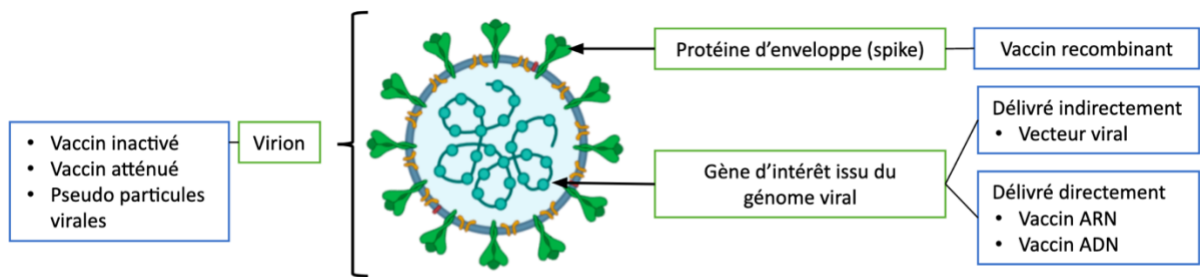


Figure 2. Les différentes plateformes vaccinales en développement contre la COVID-19. Encadrés verts : les différentes parties du virus exploitées. Encadrés bleus : les différentes technologies vaccinales. Schéma créé sur BioRender.com.

Quelle partie du virus ?	Quel type de vaccin ?	Principe	Avantages/Inconvénients	Exemple de vaccin
Virion	Vaccin inactivé	Le virus entier ou certains de ses antigènes sont rendus inoffensifs par des méthodes physico-chimiques.	<ul style="list-style-type: none"> + multiplie le nombre de cibles antigéniques - il faut produire le virus entier en culture cellulaire (coûteux, besoin d'un laboratoire de sécurité niveau 3, risque de contamination, contient souvent des adjuvants) 	Vaccin contre la poliomyélite
	Vaccin vivant atténué	Souche virale capable de se répliquer mais inoffensive pour un individu sain.	<ul style="list-style-type: none"> + induit une réponse immune comme le ferait le véritable virus pathogène, possibilité de l'administrer en intra nasale (favorise l'immunité des muqueuses) - voir "vaccin inactivé", peut ne pas convenir aux sujets immunodéprimés, risque de dérive vaccinale 	Vaccin de la fièvre jaune, vaccin contre la variole
	Pseudo-particules virales	Production de l'enveloppe du virus et ses protéines, sans génome.	<ul style="list-style-type: none"> + sans son génome, le virus ne peut pas se répliquer - : pas d'immunité muqueuse 	Vaccin contre l'hépatite C
Protéine d'enveloppe	Vaccin recombinant	La protéine seule est produite avec des modifications permettant de la stabiliser et de stimuler la réponse immunitaire	<ul style="list-style-type: none"> + production peu coûteuse et à grande échelle en cellules, en bactéries, pas de manipulation de virus vivant - pas d'immunité muqueuse 	Vaccin contre l'hépatite B
Génome	Vaccin ARN	Brin ARN avec gène d'intérêt, souvent associé à des vésicules lipidiques, nos cellules produisent la protéine antigénique à partir de l'ARN.	<ul style="list-style-type: none"> + production complète <i>in vitro</i>; facile à adapter à de nouveaux variants - stockage et stabilité, pas d'immunité muqueuse 	Vaccin contre le SARS-CoV-2
	Vaccin ADN	Plasmide ADN (double brin ADN circulaire) contenant un promoteur mammifère et le gène d'intérêt, également exprimé par nos cellules.	<ul style="list-style-type: none"> + production peu coûteuse à grande échelle en bactérie, haute stabilité - immunogénicité basse, voie d'administration limitante (par électroporation) 	En développement contre le SARS-CoV-2

Vecteur viral	Vecteur non répliatif	Un autre virus (=vecteur viral, souvent un Adénovirus) est utilisé pour délivrer le gène de la protéine d'intérêt antigénique mais le virus est incapable de se répliquer.	<p>+ pas de virus vivant lors de la production, stimule réponses lymphocytaire B et LT</p> <p>- neutralisé si immunité préexistante contre les virus utilisés</p>	Vaccin contre Ebola
	Vecteur répliatif	Fabriqué à partir d'un virus atténué, modifié pour n'apporter que le gène de la protéine d'intérêt.	<p>+ déclenche une forte réponse immunitaire, systémique et muqueuse</p> <p>- se réplique chez l'hôte</p>	Vaccin contre la rage

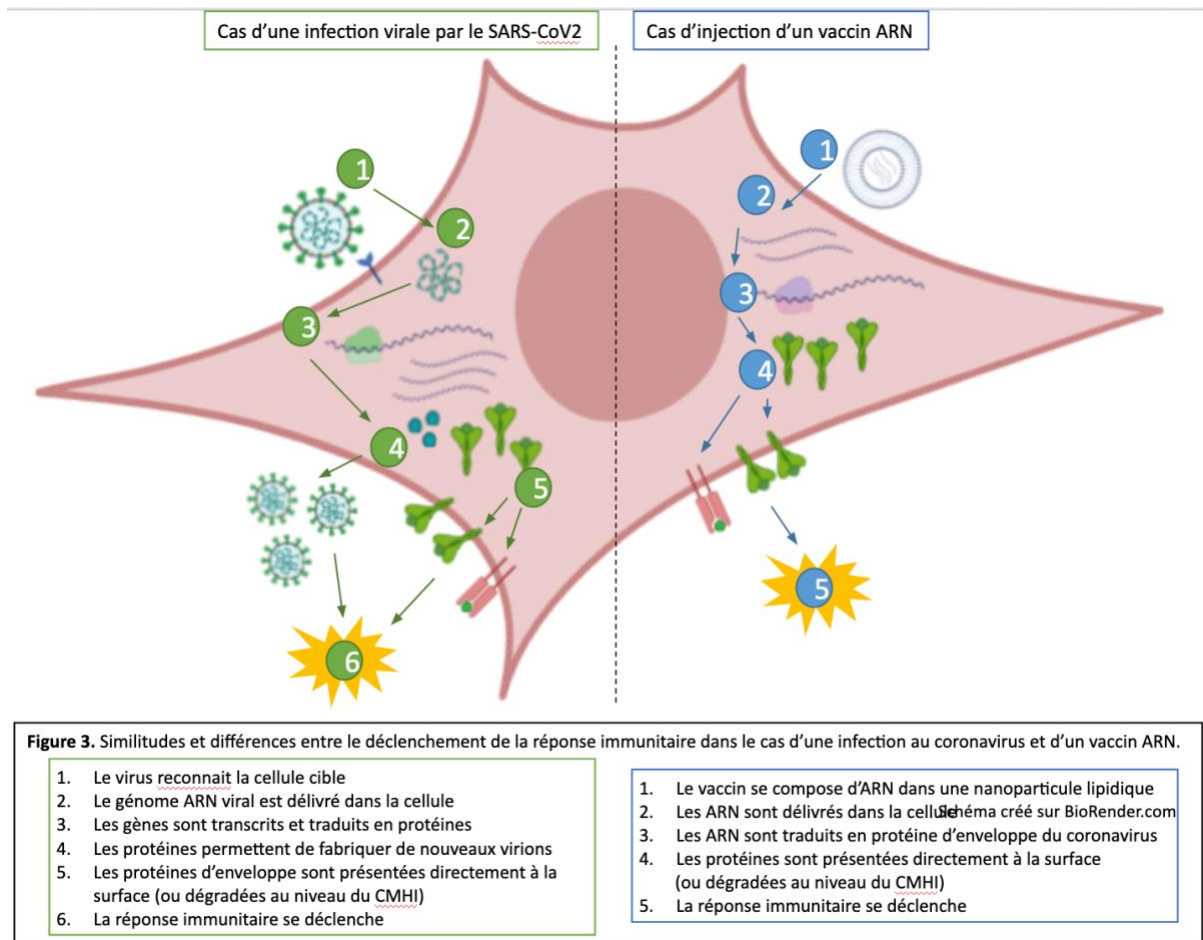
3. Les vaccins ARN : en première ligne contre le coronavirus

Une brève histoire des vaccins ARN

L'épopée des vaccins ARN débute dans les années 1990, lorsqu'une étude montre qu'une injection d'ARNm chez la souris permet une production de protéines et que les auteurs soulignent le fort potentiel de cette avancée en termes de développement de plateformes vaccinales, comme alternatives aux plateformes traditionnelles (Wolff *et al.*, 1990). En effet, ils présentent l'avantage d'un développement rapide, adaptable et moins coûteux (Pardi *et al.*, 2018), ce qui est intéressant pour la grippe par exemple, dont la formulation doit être revue chaque année du fait de l'évolution rapide de ce virus. Depuis, des travaux ont ainsi été menés pour développer un vaccin contre la grippe (Fleaton *et al.*, 2001), mais également contre Zika (Richner *et al.*, 2017) et même contre certains cancers (Sahin *et al.*, 2020). Des études récentes ont par ailleurs prouvé la sûreté et l'efficacité de tels vaccins (Pardi *et al.*, 2018).

La technologie vaccinale

Lors d'une infection par un virus à génome ARN comme le SARS-CoV-2, ce dernier pénètre dans nos cellules grâce à l'interaction entre sa protéine d'enveloppe (protéine S) et nos récepteurs cellulaires (ACE2). Puis, le virus détourne nos machineries cellulaires, pour produire la machinerie nécessaire à la réplication de son génome et produire ses propres protéines. *In fine*, de nouveaux virions infectieux sortiront de nos cellules (Figure 3). Le vaccin ARN est composé de molécules d'ARN semblables au gène de la protéine S virale, enveloppées dans une petite particule de lipide qui permet sa libération dans nos cellules (elles aussi entourées d'une membrane lipidique) (Figure 3). Le gène S est exprimé par nos cellules : il est traduit en protéine S, semblable à celle du coronavirus. La protéine est alors exposée en surface de la cellule, soit à la membrane, soit par un complexe de présentation de l'antigène (CMHI). Les acteurs cellulaires de l'immunité reconnaissent alors ces cellules qui exposent/expriment des protéines différentes des protéines du soi. La détection de la protéine S du virus va permettre d'engager la mise en place de la réponse immunitaire.



Cette technologie a l'avantage d'une fabrication des ARN complètement *in vitro* : aucune cellule n'est utilisée pour la fabrication de la molécule ARN, ce qui limite et rend moins coûteuses les étapes de purification. En utilisant cette technologie, il n'est pas nécessaire de produire des virus ou des particules virales inactivées ce qui rend beaucoup plus sûre la production des vaccins. Toutefois, la stabilité de ces vaccins reste faible, ce qui implique un stockage à très basse température (-80°C). En outre, l'injection étant seulement intramusculaire, les défenses activées dans les muqueuses des voies respiratoires (voie d'entrée majeure du virus) sont limitées, alors qu'une infection classique les stimule (Figure 3). Néanmoins, aucun vaccin à administration intra nasale n'est à ce jour en phase de commercialisation contre le coronavirus.

Aujourd'hui, c'est contre le coronavirus que cette plateforme fait ses preuves. Le vaccin mRNA-1273 de Moderna et le vaccin BNT162b2 de Pfizer ont reçu une autorisation d'urgence de la FDA aux Etats-Unis et sont également distribués en Europe depuis janvier 2021¹.

Comme expliqué plus haut, cette technologie exploite la séquence ARN génomique du SARS-CoV-2. Cette séquence correspond à celle de la protéine S, l'antigène majeur du SARS-CoV-2. Cependant quelques modifications ont été apportées afin d'assurer la stabilité et l'efficacité optimale du vaccin.

Dans le cas du vaccin ARN de Pfizer/BioNTech (Figure 4):

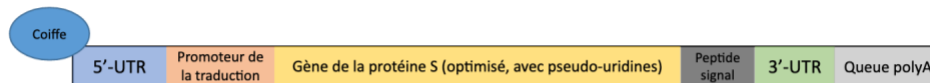
- Une région non traduite en protéine au début de la molécule (5'UTR) sert à stabiliser l'ARN et assure une bonne expression du gène S .

¹ [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Vaccins-autorises/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Vaccins-autorises/(offset)/3)

- La séquence ARN est optimisée : on choisit les triplets de bases nucléiques (codons) qui seront le mieux décodés par les cellules humaines pour fabriquer les protéines en grande quantité et plus rapidement.
- Des bases modifiées pseudo-uridines remplacent les uridines. L'uridine (U) est l'une des quatre bases nucléiques (A, U, G, C) ou brique élémentaire composant l'ARN. L'utilisation de pseudo-uridine permet d'éviter une réaction immunitaire trop importante qui pourrait provoquer un emballement des réponses immunitaire et inflammatoire.
- Une séquence d'adressage (peptide signal), permet de diriger la protéine dans un compartiment cellulaire spécialisé dans l'export, le réticulum endoplasmique (RE). La protéine pourra alors transiter jusqu'à la membrane cellulaire afin d'être présentée au système immunitaire.
- Une région non traduite en fin de la molécule (3'UTR) et une queue polyA qui stabilisent la molécule d'ARN et évitent sa dégradation.

Les ARN produits *in vitro* sont ensuite enveloppés dans une vésicule lipidique qui leur permet d'être délivrés dans nos cellules. Ces vésicules sont constituées de lipides (graisse) qui entrent en partie dans la composition des cellules.

Figure 4. La technologie des vaccins ARN. La séquence ARN est schématiquement découpée en domaines ayant un rôle précis (voir dans le texte). Les particularités des vaccins ARN et de Pfizer et Moderna sont explicitées dans les encadrés.



Laboratoire : Pfizer/BioNTech
Nom : BNT162b2, **nom commercial :** COMIRNATY
Composition : ARN modifié, lipides ((4-hydroxybutyl)azanediyl) bis(hexane-6,1-diyl) bis(2-hexyldecanoate), 2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditetradécylacetamide, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine, and cholesterol), potassium chloride, monobasic potassium phosphate, sodium chloride, dibasic sodium phosphate dihydrate, et sucrose
Dose : 2 doses de 30µg dans 300µL à 21 jours d'écart, en intramusculaire
Stockage : entre -80°C et -60°C

Laboratoire : Moderna Therapeutics/NIAID
Nom : mRNA-1273
Composition : ARN modifié, lipides (SM-102, polyéthylène glycol [PEG] 2000 dimyristoyl glycerol [DMG], cholesterol, and 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine [DSPC]), tromethamine, tromethamine hydrochloride, acetic acid, sodium acetate, et sucrose
Dose : 2 doses de 100µg dans 500µL à 1 mois d'écart, en intramusculaire
Stockage : entre -25°C et -15°C

Le développement des vaccins ARN

Pour reprendre simplement le principe d'un vaccin à ARN, l'objectif est de délivrer un ARN codant une protéine virale dans les cellules du patient vacciné, de manière à ce que ces cellules produisent cette protéine, qui sera détectée par le système immunitaire. Ainsi, le patient développe une immunité contre cette protéine virale, ce qui lui permet de se défendre face à une prochaine exposition au virus qui présentera la même (ou des versions similaires) protéine à sa surface.

Comment expliquer un développement si rapide ?

Alors que le développement d'un vaccin requiert entre 5 à 10 ans, voire plus pour certains pathogènes complexes (VIH par exemple), les vaccins contre le coronavirus sont déjà sur le marché moins d'un an après le début de la crise sanitaire. Dans le cas des vaccins ARN, ce court délai s'explique par les dynamiques suivantes (Figure 5) (Krammer, 2020) :

- Le séquençage du génome viral rendu public dès le début de la pandémie, permet la production des séquences ARN.
- Des bases technologiques déjà développées depuis les années 1990, dans le cas de potentiel vaccins contre la grippe ou le cancer.

- Les trois phases des essais cliniques, habituellement réalisées séquentiellement les unes après les autres, ont été menées en parallèle avec une attention particulière des autorités de santé qui ont analysé régulièrement les résultats. Commencer une nouvelle phase alors que la précédente n'est pas terminée représente un risque financier majeur mais la demande et l'intérêt économique sont tels que ce risque pouvait être assumé. Cependant, les essais chez l'humain ne sont réalisés qu'en phase finale.
- il est d'autant plus efficace d'inclure de nombreuses personnes dans un essai et de vérifier les effets d'un vaccin dans une zone de foyer épidémique, ce qui s'avère être plus simple en période de pandémie.

Au vu de la situation sanitaire, la FDA (Food and Drug Administration) et l'EMA (European Medicines Agency) mentionnaient qu'une efficacité de 50% minimum était requise pour qu'un vaccin soit candidat à la mise sur le marché (Krammer, 2020). Toutefois les vaccins ARN de Pfizer et Moderna ont respectivement prouvé une efficacité de 94,1% et 95%, sur des panels très larges de 28207 et 36523 personnes pour Moderna et Pfizer respectivement (personnes inclus dans les tests statistiques d'efficacité des vaccins). Ceci accroît la fiabilité des statistiques concernant l'efficacité et la sécurité (30351 et 43252 personnes dans les tests statistiques de sécurité de Moderna et Pfizer, respectivement) et ouvre la voie au développement rapide de nouveaux vaccins en cas de découverte de virus émergents (Polack *et al.*, 2020, Baden *et al.*, 2020).

Le résultat des essais cliniques

Si l'on se penche en détail sur les 2 vaccins à ARN anti-Covid19 actuellement approuvés en Europe, qu'en est-il de leur efficacité ?

Le protocole éprouvé d'évaluation prévoit deux cohortes de patients sélectionnés au hasard, appelées « bras ». Un bras reçoit un placebo sans aucun principe actif, l'autre reçoit le candidat-vaccin. Ni le patient, ni le soignant ne savent dans quel bras ils sont inclus, c'est la technique dite du « double aveugle ».

Le tableau suivant résume les résultats des essais cliniques des vaccins (d'après les études menées par Pfizer (Polack *et al.*, 2020) et Moderna (Baden *et al.*, 2020) :

	Moderna mRNA-1273	Pfizer BNT162b2
Nombre total de patients inclus dans les analyses statistiques d'efficacité	28207	36523
Nombre de patients bras placebo	14073	18325
Nombre de patients bras vaccin	14134	18198
Nombre (%) de patients positifs COVID19 bras placebo	185 (~1,315%)	162 (~0,884%)
Nombre (%) de patients positifs COVID19 bras vaccin	11 (~0,078%)	8 (~0,044%)
Efficacité globale	94,1%	95%
Effets indésirables (bras placebo et vaccin)	Au site d'injection :	Au site d'injection : Douleur

(les fréquences d'apparition sont indiquées dans les tableaux suivants)	Douleur Érythème Gonflement Lymphadénopathie Systémique (effet non local) : Fièvre Céphalées Fatigue Myalgie Arthralgie Nausée/Vomissements Frissons	Rougeur Gonflement Systémique (effet non local) : Fièvre Céphalées Fatigue Myalgie Arthralgie Vomissements Frissons Diarrhée
Effets indésirables (bras vaccin)	voir tableaux suivants	

Le diagnostic au Covid-19 a été réalisé avec un **suivi médian de 2 mois minimum**, pour Moderna comme pour Pfizer.

Vis-à-vis des effets indésirables il est difficile de comparer les deux études de Moderna et Pfizer qui ont analysé et présenté leurs résultats de manières très différentes. Cela étant, voici deux tableaux reprenant les résultats obtenus par ces deux vaccins :

Résultats des tests de sûreté du vaccin mRNA-1273 de **Moderna** (Baden *et al.*, 2020):

	Bras vaccin 15182 personnes	Bras placebo 15166 personnes
Nombre total de personnes présentant au moins un effet indésirable (%)	3632 (23,92%)	3277 (21,61%)
Nombre de personnes présentant au moins un effet indésirable relatif aux injections (%)	1242 (8,18%)	686 (4,52%)
Nombre de personnes présentant au moins un effet indésirable sévère ou sérieux relatif aux injections (%)	77 (0,51%)	32 (0,21%)

Résultats des tests de sûreté du vaccin BNT162b2 de **Pfizer** (Polack *et al.*, 2020):

	Groupe vaccin 21621	Groupe placebo 21631
Nombre total de personnes présentant au moins un effet indésirable	5770 (26,69%)	2638 (12,20%)
Nombre de personnes présentant au moins un effet indésirable relatif aux injections	4484 (20,74%)	1095 (5,06%)
Nombre total de personnes présentant au moins un effet indésirable sévère (relatif ou non aux injections)	240 (1,11%)	139 (0,64%)

Qu'en est-il des nouveaux variants ?

Toutes les protéines sont constituées de briques élémentaires appelées acides aminés. Les protéines du SARS-CoV-2 sont issues de la traduction de son génome ARN : les protéines cellulaires décodent ce génome et assemblent les acides aminés correspondants. Si une mutation intervient dans son génome (substitution, addition ou délétion d'une base nucléique A, U, G, C avec une autre) alors une mutation est potentiellement observée au niveau de la séquence protéique. Or, les virus qui se répliquent activement sont sujets à de fréquentes mutations qui surviennent lorsque le génome viral est recopié, même si dans le cas du SARS-CoV-2 il existe une activité de relecture et de correction. Différentes mutations sont apparues depuis le début de l'épidémie, mais heureusement la plupart d'entre elles ne modifient pas les caractéristiques du SARS-CoV-2. Pour plus de détails, voir la capsule T2E4: Comment les virus évoluent ? <https://diffusonslascience.fr/Th%C3%A8me-2/>.

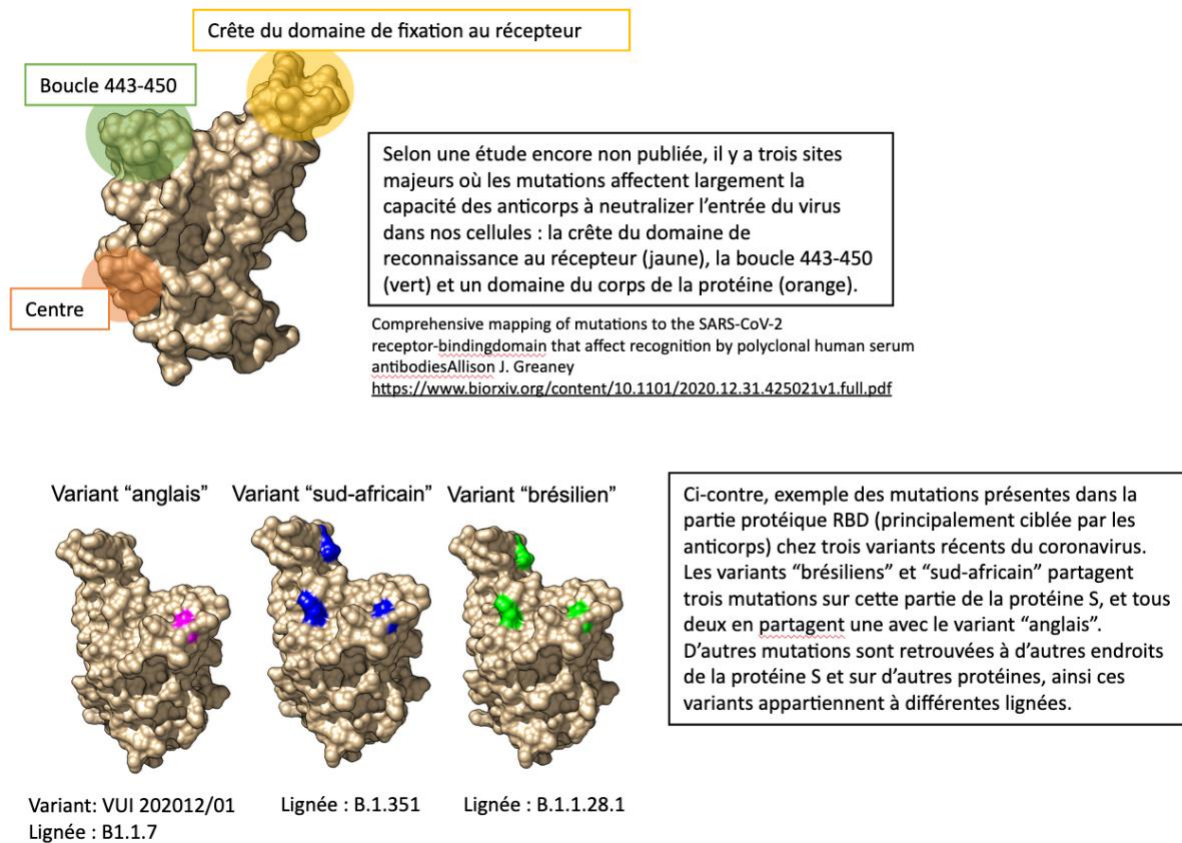
Les scientifiques s'intéressent alors à la structure de la protéine où se trouvent ces mutations pour mieux comprendre le mécanisme d'échappement au système immunitaire (et notamment aux anticorps). En effet, le système immunitaire est entraîné pour reconnaître des domaines très spécifique de la protéine S et des mutations dans cette protéine peuvent limiter l'efficacité des anticorps fabriqués suite à une primo-infection ou une vaccination.

Trois nouveaux mutants ou variants du coronavirus, communément appelés par leur lieu de découverte (qui peut différer du véritable lieu d'apparition !), inquiètent pour leur propagation rapide² : les variants dits "anglais", "sud-africain" et "brésilien". Il est connu que les anticorps neutralisants ciblent particulièrement le domaine RBD (domaine de fixation au récepteur de la protéine S, Figure 1), divisé en deux parties majeures ciblées par les anticorps : la crête et la boucle (Figure 6). Ces motifs sont sujets aux mutations. Si on regarde de plus près le RBD, le variant dit "anglais" possède une mutation principale (dans la boucle), tandis que les deux autres variants ont des mutations dans les boucles et la crête (Figure 6). Une prochaine capsule abordera l'effet de ces mutations dans la propagation de ces variants dans le monde... à suivre !

Pour vérifier de l'efficacité de l'immunité ou des vaccins sur les variants, il convient de tester les anticorps produits par des individus déjà infectés par le coronavirus sauvage (non mutant) ou vaccinés. Des études très récentes, montrent que le variant "anglais" est toujours reconnu efficacement après vaccination (Muik *et al.*, 2021), alors que le "sud-africain" est beaucoup moins bien reconnu. Comme nous l'avons vu, l'utilisation de vaccins à ARN, plus facilement adaptables à de nouvelles versions du virus, devrait permettre de générer rapidement de nouveaux vaccins adaptés aux différents variants qui ne manqueront pas d'apparaître.

² <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-risk-assessment-spread-new-variants-concern-eueea-first-update>

Figure 6. Les nouveaux variants : cartographie des mutations. PDB : 6M0J, édité sur Chimera.



Les questions non résolues ?

Comme expliqué précédemment, le vaccin à ARN ne stimule pas efficacement l'immunité des muqueuses (des voies aériennes notamment). C'est pourquoi une fois vacciné-e-s, nos défenses acquises nous permettent de combattre le virus. Toutefois, même vacciné, un individu peut développer une infection des voies aériennes supérieures, qui restera contrôlée par le système immunitaire de celui-ci mais pouvant tout de même conduire à la transmission du virus. En conclusion, être vaccinés nous évite de développer la maladie mais ne nous prémunit pas de l'usage des gestes barrières !

Références :

- Baden, L.R., El Sahly, H.M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa2035389
- Fleeton MN, Chen M, Berglund P, Rhodes G, Parker SE, Murphy M, Atkins GJ, Liljeström P. Self-replicative RNA vaccines elicit protection against influenza A virus, respiratory syncytial virus, and a tickborne encephalitis virus. *J Infect Dis*. 2001 May 1;183(9):1395-8. doi: 10.1086/319857.
- Graham, R., Donaldson, E. & Baric, R. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* **11**, 836–848 (2013). doi.org/10.1038/nrmicro3143
- Krammer, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* **586**, 516–527 (2020). doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3
- Muik, A., Wallisch, A.-K., Sängler, B., Swanson, K.A., Mühl, J., Chen, W., *et al.* (2021) Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *bioRxiv* 2021.01.18.426984.
- Pardi, N., Hogan, M.J., Porter, F.W., and Weissman, D. (2018) mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* **17**: 261–279.
- Polack, F.P., Thomas, S.J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., *et al.* (2020) Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* **383**: 2603–2615.

Richner JM, Himansu S, Dowd KA, Butler SL, Salazar V, Fox JM, Julander JG, Tang WW, Shresta S, Pierson TC, Ciaramella G, Diamond MS. Modified mRNA Vaccines Protect against Zika Virus Infection. *Cell*. 2017 Mar 9;168(6):1114-1125.e10. doi: 10.1016/j.cell.2017.02.017.

Sahin U, Oehm P, Derhovanessian E, Jabulowsky RA, Vormehr M, Gold M, Maurus D, Schwarck-Kokarakis D, Kuhn AN, Omokoko T, Kranz LM, Diken M, Kreiter S, Haas H, Attig S, Rae R, Cuk K, Kemmer-Brück A, Breitkreuz A, Tolliver C, Caspar J, Quinkhardt J, Hebich L, Stein M, Hohberger A, Vogler I, Liebig I, Renken S, Sikorski J, Leierer M, Müller V, Mittel-Rink H, Miederer M, Huber C, Grabbe S, Utikal J, Pinter A, Kaufmann R, Hassel JC, Loquai C, Türeci Ö. An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. *Nature*. 2020 Sep;585(7823):107-112. doi: 10.1038/s41586-020-2537-9. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32728218

Wolff, J.A., Malone, R.W., Williams, P., Chong, W., Acsadi, G., Jani, A., and Felgner, P.L. (1990) Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science* **247**: 1465–1468.