

Covid-19 : comment fonctionnent les futurs vaccins

Par [Gary Dagorn](#) Publié le 04 décembre 2020 à 10h24 - Le Monde

On compte aujourd'hui 237 projets de vaccins contre le coronavirus dans le monde, développés selon des techniques très différentes. Voici comment ils agissent.

Au bout de dix mois de développement accéléré, la compétition entre laboratoires pour la vaccination contre le nouveau coronavirus a pris un tournant très médiatique ces dernières semaines avec la multiplication des annonces de résultats. Pfizer-BioNTech, Moderna, AstraZeneca ou l'institut russe Gamaleïa ont été parmi les premières équipes à dévoiler les résultats de leurs recherches.

Lire aussi [Comparez l'avancée des différents vaccins contre le Covid-19](#)

Les espoirs d'obtenir un vaccin efficace et sûr reposent en partie sur la grande variété des techniques utilisées dans les multiples projets lancés. A la fin de novembre, on comptait 237 projets de vaccins contre le Covid-19 partout dans le monde, selon [le recensement du Milken Institute](#), un groupe de réflexion américain.

Le principe du vaccin :

Les méthodes diffèrent, mais tous les vaccins ont le même but : apprendre au système immunitaire de l'organisme à reconnaître et à fabriquer ses défenses – les anticorps – spécifiquement contre le Sars-CoV-2. Ces défenses pourront ainsi neutraliser rapidement le virus lorsqu'elles le croiseront. Les explications ci-dessous se concentrent sur ce mécanisme, même s'il existe, en parallèle des anticorps, un autre type de défense immunitaire porté par certaines cellules spécialisées, les lymphocytes T.

Le bénéfice d'un vaccin repose sur le fait que l'on immunise la personne sans l'infecter avec la maladie ciblée, qui peut être dangereuse. Il faut faire croire à l'organisme qu'il est agressé par le coronavirus alors qu'il ne l'est pas vraiment pour obtenir une réponse immunitaire contre le contenu du vaccin.

Pour le tromper, l'astuce consiste à présenter la « carte d'identité » du virus, soit la partie du virus que les défenses de l'organisme reconnaîtront comme la signature d'un intrus : son antigène. Cet antigène, chez le Sars-CoV-2, est la molécule qui tapisse sa surface et lui donne sa forme de couronne, autrement appelée sa protéine de spicule (ou *Spike protein* en anglais).

Il existe plusieurs méthodes pour présenter cette protéine-carte d'identité à l'organisme. Certaines sont anciennes et bien connues, d'autres sont plus novatrices. Toutes possèdent des inconvénients et des avantages en matière de coût, de sécurité ou de difficulté de mise en œuvre.

1 - Les vaccins à virus

Les vaccins contenant les virus responsables de la maladie ciblée sont le type de vaccin le plus ancien. Ils peuvent contenir un virus vivant ou un virus tué.

1.1 - Les vaccins à virus atténué

Technique employée par 4 vaccins en développement contre le Covid-19

Il s'agit ici d'injecter à la personne une version affaiblie du virus qui provoque la maladie. Ce virus atténué est bien « vivant », mais n'a plus de pouvoir pathogène. La plupart du temps, le virus peut continuer à se répliquer, mais pas suffisamment pour être une menace et rendre malade l'organisme.

Un virus vivant atténué possède l'avantage de provoquer une réponse immunitaire complète et robuste ainsi qu'une immunité durable, sans besoin d'adjuvants (des produits stimulant les défenses de l'organisme). C'est aussi une méthode peu coûteuse. Cependant, elle peut présenter des risques pour les personnes dont le système immunitaire est fragile et moins apte à lutter contre un virus, même affaibli : elle n'est donc pas recommandée pour des publics à risque. Ce type de vaccin présente également le risque d'aggraver l'infection au Sars-CoV-2 au lieu d'aider l'organisme à la combattre. Ce phénomène, connu sous le nom d'*Antibody-dependant enhancement* (ADE) a été à l'origine du [fiasco du vaccin contre la dengue conçu par Sanofi-Pasteur](#), lequel avait causé la mort de plusieurs enfants entre 2016 et 2017 aux Philippines. Les vaccins à virus atténué demandent en outre à être réfrigérés et protégés de la lumière, ce qui peut compliquer leur transport et leur conservation.

Exemples : les vaccins ROR (rougeole-oreillons-rubéole) et ceux contre la varicelle

1.2 - Les vaccins à virus inactivé

Technique employée par 18 vaccins en développement contre le Covid-19 (*Sinopharm Beijing et Wuhan, Sinovac, Bharat Indian...*)

Le virus injecté a été tué (par chaleur, radiations ou exposition à des agents chimiques) et a perdu sa capacité à se répliquer dans l'organisme. Mais il a gardé suffisamment de son intégrité physique pour être reconnu par le système immunitaire.

Si cette méthode est plus sûre que celle des virus atténués – surtout pour des publics fragiles – la protection immunitaire qu'elle confère est moins durable et moins complète, car le traitement physique des virus peut endommager une ou plusieurs de ses protéines antigènes. Il faut donc à la fois des adjuvants ainsi que plusieurs doses pour créer une protection efficace.

Qu'est-ce qu'un adjuvant ?

Un adjuvant est, dans le cadre d'un vaccin, un produit utilisé pour son pouvoir immunogène, c'est-à-dire sa capacité à provoquer la réaction du système immunitaire inné de l'organisme. Une fois repéré, le produit adjuvant est reconnu comme un intrus. Il va alors attirer l'attention des défenses immunitaires et amplifier leur action, permettant au vaccin de conférer une meilleure protection. Les sels d'aluminium sont le produit le plus utilisé, mais il en existe d'autres, organiques ou synthétiques.

2 - Les vaccins à vecteur viral

Ce type de vaccin contient aussi des virus, mais pas ceux qui provoquent la maladie contre laquelle l'on souhaite être immunisé. Ils utilisent d'autres virus, inoffensifs pour l'homme, et les emploient pour « livrer » la carte d'identité du coronavirus. Cette méthode, désormais bien maîtrisée, a l'avantage d'offrir un large choix de virus « véhicules ».

2.1 - Les vaccins à vecteur viral répliquant

Technique employée par 20 vaccins en développement contre le Covid-19 (**Astrazenaca, Gamaleya-spoutnik.....**)

Ils utilisent des virus capables de se répliquer dans le corps humain, mais que l'on a affaiblis pour leur ôter tout pouvoir pathogène, ou choisis parce qu'ils n'en ont pas ou peu.

Ces virus sont porteurs d'un code génétique modifié pour fabriquer les antigènes du coronavirus. Ainsi, une fois que le virus « véhicule » pénètre dans une cellule humaine, son matériel génétique (modifié pour coder la protéine de spicule) y est libéré puis « lu », afin de produire à la fois la protéine de spicule du coronavirus et des copies de lui-même qui iront infecter de nouvelles cellules.

Cette technique permet d'obtenir une forte réaction immunitaire (ce qui est positif), ainsi qu'une protection durable. Mais elle est coûteuse et complexe, et son efficacité peut être compromise si la personne a déjà été en contact avec le virus choisi pour livrer l'antigène. Ce dernier ne doit pas déclencher la réaction des anticorps contre sa version « originale », au risque de se faire éliminer avant d'avoir réussi à provoquer une réaction immunitaire contre l'antigène dont il est porteur.

Exemples : le vaccin développé contre Ebola (2016)

2.2 - Les vaccins à vecteur viral non répliquant

Technique employée par 28 vaccins en développement contre le Covid-19

Le fonctionnement de ces vaccins est similaire à ceux qui utilisent des vecteurs viraux répliquants, à la différence que, une fois entré dans la cellule, le virus ne fabriquera que l'antigène choisi et non des copies de lui-même.

Cette technique, utilisée en thérapie génique depuis longtemps, est considérée comme très sûre, mais longue à développer. Contre le Covid-19, les adénovirus sont particulièrement utilisés par les chercheurs. Cette famille de virus, connue pour provoquer surtout des infections respiratoires banales, offre une bonne stabilité, une grande sûreté et une simplicité de manipulation avantageuse.

Aucun vaccin utilisant cette technique n'a jamais été commercialisé

3 - Les vaccins à protéines

Ce type de vaccin est une technologie plus récente. Il consiste à injecter des protéines du coronavirus, lesquelles seront reconnues par l'organisme.

3.1 - Les vaccins à sous-unité protéique

Technique employée par 77 vaccins en développement contre le Covid-19 (*Pasteur, Navamax....*)

Derrière ce nom un poil technique, ces vaccins sont souvent assez simples. Ils ne contiennent que des protéines du coronavirus, lesquelles seront directement injectées dans l'organisme et reconnues comme des antigènes.

Puisque aucun composant « vivant » n'est injecté, la méthode est considérée comme particulièrement sûre. Mais, du fait que ces protéines sont injectées seules, elles ne provoquent pas une réaction immunitaire très importante. Elles sont donc souvent accompagnées de produits appelés des adjuvants, lesquels vont stimuler cette réaction immunitaire. Cette méthode peut également avoir des coûts et un temps de développement importants.

Exemples : les vaccins contre l'hépatite B ou contre la coqueluche

3.2 - Les vaccins à particules pseudovirales

Technique employée par 20 vaccins en développement contre le Covid-19

Ils contiennent des protéines qui s'assemblent entre elles pour former une structure et à la surface de laquelle se trouve l'antigène du coronavirus (sa protéine de spicule). Cette structure, dite « recombinante », n'est pas infectieuse, puisqu'elle est vide, mais elle imite assez bien la forme du virus.

Ce type de vaccin engendre de très bons résultats quant à la réponse immunitaire, mais il est techniquement très difficile à fabriquer et requiert de grands investissements.

Exemples : les vaccins contre le papillomavirus humain ou contre l'hépatite C

4 - Les vaccins à matériel génétique

C'est la technique la plus novatrice de toutes. Ces vaccins d'un genre nouveau ne contiennent aucun virus « reconnaissable », seulement son matériel génétique, lequel migre alors dans les cellules humaines afin de leur faire synthétiser la « carte d'identité » du virus.

4.1 - Les vaccins à ADN

Technique employée par 20 vaccins en développement contre le Covid-19

Comme leur nom l'indique, ces vaccins contiennent de l'ADN. Les brins d'ADN injectés portent les gènes du virus responsable de la synthèse de son antigène (sa protéine de spicule). Des aiguilles plantées dans la peau génèrent un micro-champ électrique, lequel fait migrer les brins dans les cellules humaines avoisinantes et leur permet de pénétrer leur noyau.

Une fois dans le noyau, les gènes sont « lus » par la machinerie cellulaire, qui fabrique la protéine correspondante : la spicule du coronavirus. Les protéines virales ainsi fabriquées (en de nombreux

exemplaires au sein des cellules humaines) sont détectées dans le milieu intra-cellulaire, ce qui déclenche la réaction immunitaire.

Bien que nouvelle, cette technologie est considérée comme sûre. En revanche, elle provoque généralement une réaction immunitaire modérée et requiert l'utilisation de produits adjuvants, voire de plusieurs doses administrées à quelques semaines d'intervalle, pour espérer conférer une protection durable.

Aucun vaccin à ADN destiné aux humains n'a été à ce jour commercialisé

4.2 - Les vaccins à ARN

Technique employée par 29 vaccins en développement contre le Covid-19 (**Pfizer, Moderna...**)

Ces vaccins fonctionnent de manière similaire aux vaccins à ADN, mais avec un autre type de matériel génétique : l'ARN messenger. L'ARN est une molécule quasi identique à l'ADN. On dit de l'ARN qu'il est « messenger » lorsque sa forme est celle d'une copie temporaire d'un fragment d'ADN, destinée à être lue pour fabriquer une protéine dans les « usines de la cellule » (les ribosomes, qui ne savent lire que cet ARN messenger).

Une fois injecté, l'ARN messenger entre dans les cellules humaines grâce à son enveloppe spéciale (faite de lipides), laquelle fusionne avec la membrane des cellules à son contact. L'ARN messenger va alors directement faire synthétiser la protéine virale par les ribosomes sans avoir à passer par le noyau de la cellule, ce qui diminue fortement les risques de génotoxicité (modification de l'ADN de nos cellules).

La suite est la même que pour les vaccins à ADN : les protéines de spicule du coronavirus présentes dans les cellules sont détectées et déclenchent la réaction immunitaire souhaitée.

Les risques et avantages liés à cette technique sont similaires à ceux des vaccins à ADN, à la différence que l'ARNm est moins stable que l'ADN (c'est pourquoi il est encapsulé dans une enveloppe de lipides) et qu'il requiert des conditions de stockage nettement plus froides (il persiste néanmoins [quelques incertitudes au sujet de sa conservation](#)). De tels vaccins peuvent être en outre produits avec une rapidité inédite (comme en atteste le fait que les deux premiers vaccins dont les résultats ont été communiqués utilisent tous deux cette technique).

Aucun vaccin à ARN destiné aux humains n'a été à ce jour commercialisé