

LA VACCINATION CONTRE LE SARS.Cov.2

par Mgr. Jacques Suaudeau, prêtre du diocèse de Grenoble, ancien directeur scientifique de l'Académie pontificale pour la vie, assistant ecclésiastique de la FIAMC et docteur en médecine.

Depuis que l'Organisation Mondiale de la Santé a alerté le monde pour la première fois sur l'existence d'un mystérieux groupe de cas de pneumonie à Wuhan, Chine, les chercheurs ont déjà développé plus de deux cent candidats vaccins pour combattre l'expansion du coronavirus. A la fin de novembre 2020 on comptait 237 projets de vaccins contre le SARS-CoV-2 dans le monde. La plupart sont encore au stade préclinique, testés sur l'animal, mais 48 sont déjà testés sur l'homme. Plusieurs de ces 48 sont déjà arrivés à la fin du stade d'expérimentation clinique et ont donné des résultats prometteurs. Selon le décompte de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), sur les 48 vaccins arrivés au stade d'expérimentation sur l'homme, onze ont atteint la phase 3, durant laquelle le produit est testé sur un grand nombre de volontaires pour confirmer son efficacité et détecter d'éventuels effets secondaires. Trois vaccins ont passé avec succès cette vérification de la phase trois et sont prêts à l'utilisation chez l'homme : ce sont les vaccins développés par Pfizer-BioNTech, Moderna, et AstraZeneca . Le vaccin développé par Pfizer-Biotech a déjà été mis en route en application clinique en Grande Bretagne, sans incidents, et le FDA américain vient de lui donner le feu vert.

Ainsi, au bout de dix mois de développement accéléré, la compétition entre laboratoires pour la vaccination contre le nouveau coronavirus a pris un tournant décisif et a abouti à un résultat prometteur.

A - LES DIVERS TYPES DE VACCINS

Les espoirs d'obtenir un vaccin efficace et sûr reposent en partie sur la grande variété des techniques utilisées dans les multiples projets lancés.

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. Il existe plusieurs méthodes pour présenter à l'organisme la « carte d'identité » du virus à partir de laquelle l'organisme pourra bâtir ses défenses immunitaires :

1) - Vaccins à virus atténué ou inactivé,

Ce sont les vaccins plus classiques, les vaccins historiques, celui de Pasteur et celui de Jenner. Ils sont eux-mêmes divisés en deux catégories : les vaccins vivants atténués, qui contiennent le pathogène entier mais affaibli par un traitement chimique ou physique, et les inactivés qui contiennent une version du pathogène incapable de se multiplier.

Vaccin à virus atténué

Exemples : les vaccins ROR (rougeole-oreillons-rubéole), le vaccin contre la varicelle, le Vaccin oral contre la poliomyélite, le vaccin contre le zona, la fièvre jaune.

Cette technique employée par 4 vaccins en développement contre le SARS-CoV-2

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.

Vaccin à virus inactivé

Exemples : les vaccins contre la grippe, la poliomyélite, l'hépatite A., la rage.

Cette technique est employée par 18 vaccins en développement contre le SARS-CoV-2

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.

2) - Vaccins à vecteur viral :

Vaccin à vecteur viral répliquant

Exemples : le vaccin développé contre Ebola (2016).

Cette technique est employée par 20 vaccins en développement contre le SARS-CoV-2.

Ce type de vaccin utilise un vecteur viral pour transporter dans l'organisme certains des gènes du virus SARS-Cov-2 et provoquer ainsi la formation d'anticorps dans cet organisme. Le virus vecteur, par exemple un adénovirus, a été manipulé génétiquement pour lui faire perdre toute pathogénicité, et on a inséré dans son génome du matériel génétique du virus SARS-Cov-2, par exemple les gènes codant pour la protéine spike. Une fois que le virus « véhicule » a pénétré 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.

Vaccin à vecteur viral non répliquant

Aucun vaccin utilisant cette technique n'a jamais été commercialisé

Cette technique est employée par 28 vaccins en développement contre le SARS-Cov.2

Le fonctionnement de ces vaccins est similaire à ceux qui utilisent des vecteurs viraux répliquant, 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 (adénovirus en particulier), est considérée comme très sûre. Les adénovirus sont particulièrement utilisés par les chercheurs. Cette famille de virus, connue pour provoquer surtout des infections respiratoires banales, offre en effet une bonne stabilité, une grande sûreté et une simplicité de manipulation avantageuse.

Cependant cette technique complexe, longue à développer, est coûteuse, et il peut y avoir des réactions immunologiques de l'organisme au vecteur viral.

3) - Vaccins à protéine

Ce type de vaccin est d'une technologie plus récente. Il consiste à injecter des protéines du SARS-Cov-2, lesquelles seront reconnues par l'organisme.

Les vaccins à sous-unité protéique

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

Cette technique est employée par 77 vaccins en développement contre le SARS-CoV-2

Ces vaccins sont 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 adjuvants, lesquels pour stimuler la réaction immunitaire. Cette méthode peut également avoir un coût et un temps de développement importants.

Les vaccins à particules pseudovirales

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

Cette technique est employée par 20 vaccins en développement contre le SARS-CoV-2.

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.

4) - Vaccins à matériel génétique.

C'est la technique la plus novatrice. Ces vaccins ne contiennent aucun matériel du virus mais seulement son matériel génétique, ADN ou ARN. Introduit dans l'organisme par un vecteur, celui-ci migre dans les cellules humaines pour leur faire synthétiser les protéines du virus - la « carte d'identité » du virus- contre lesquelles l'organisme peut développer des anticorps.

Les vaccins à ADN

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

Cette technique est employée par 20 vaccins en développement contre le SARS-Cov-2

Ces vaccins contiennent de l'ADN du virus. Les brins d'ADN injectés portent les gènes du virus responsable de la synthèse de ses antigènes (par exemple de la protéine de spicule, spike). 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. (Technique de l'électroporation). Une fois dans le noyau, les gènes sont « lus » par la machinerie cellulaire, qui fabrique la protéine correspondante : la protéine Spike, de la spicule du SARS-CoV-2. Les protéines virales ainsi fabriquées (en de nombreux exemplaires au sein des cellules humaines) sont détectées dans le milieu intracellulaire, 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.

Les vaccins à ARN

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

Technique employée par 29 vaccins en développement contre le SARS-CoV-2. Voir le paragraphe suivant.

Ces vaccins fonctionnent de manière similaire aux vaccins à ADN, mais ont recours à l'ARN messenger au lieu de l'ADN. L'ARN« messenger » est une copie temporaire d'un fragment d'ADN, destinée à être lue dans la cellule réceptrice pour y fabriquer une protéine dans ses ribosomes. Cet ARN messenger est encapsulé dans une enveloppe de lipides pour le faire pénétrer par injection dans l'organisme à immuniser. Une fois injecté, l'ARN messenger entre dans les cellules humaines grâce à son enveloppe lipidique qui fusionne avec la membrane des cellules. 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 SARS-CoV-2 produites 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. Cependant la technique de l'ARN messenger évite d'avoir à faire entrer dans le génome des cellules de l'hôte de l'ADN viral, source éventuelle de problèmes ultérieurs, et source potentielle de fortes réactions de génotoxicité chez l'hôte. Elle est donc nettement plus sûre. Par contre, l'ARNm étant moins stable que l'ADN requiert des conditions de stockage nettement plus froides. De tels vaccins peuvent être produits avec une rapidité inédite (comme en atteste le fait que les deux premiers vaccins contre le SARS-CoV-2 qui ont pu franchir toutes les barrières de contrôle et être prêts aujourd'hui pour l'utilisation clinique sont des vaccins à ARN messenger).

B - LES VACCINS ARRIVÉS EN PHASE III D'EXPÉRIMENTATION CLINIQUE, PRÊTS POUR L'APPLICATION PUBLIQUE

Onze vaccins aux caractéristiques différentes ont atteint la phase 3, dernière étape d'expérimentation avant la mise sur le marché.

Pfizer, BioNTech et Fosun Pharma, Vaccin ARN, agréé pour utilisation clinique au Royaume Uni et aux USA (Décembre 2020). Efficacité 95 %. Agréé par le FDA. Utilisation publique commencée.

Moderna et Niaid, Vaccin ARN, Expérimentation clinique de phase III achevée. Prêt pour l'utilisation clinique, efficacité annoncée à 94,5 %. AgrPéé par le FDA, Utilisation publique commencée.

CanSino Biologics Inc. et Beijing Institute of Biotechnology, Vecteur viral, Autorisée depuis juin pour un usage militaire pendant un an, efficacité non connue

Gamaleya Research Institute, Vecteur viral, « Sputnik V », Autorisé le 11 août dans le cadre du mécanisme d'autorisation d'utilisation d'urgence, Efficacité déclarée 95%

AstraZeneca et University of Oxford, Vecteur viral, Essais de phase III achevés, Efficacité annoncée à 70 %

Janssen, filiale de Johnson & Johnson, Vecteur viral, Mise sur le marché envisagée au premier trimestre 2021, efficacité non connue

Sinopharm et Beijing Institute of Biological Products, Vaccin inactivé, Mise sur le marché autorisée depuis fin juillet pour une utilisation limitée (notamment pour les personnels de santé), efficacité non connue

Sinovac et Instituto Butantan, Vaccin inactivé, mise sur le marché autorisée depuis juillet pour une utilisation limitée, efficacité non connue

Sinopharm et Wuhan Institute of Biological Products, Vaccin inactivé, Mise sur le marché autorisée depuis fin juillet pour une utilisation limitée (notamment pour les travailleurs médicaux). Egalement autorisée le 14 septembre aux Emirats arabes unis. Efficacité non connue

Novavax, Sous-unité protéique, Mise sur le marché envisagée au premier trimestre 2021, efficacité non connue

Bharat et Indian Council of Medical Research - National Institute of Virology, Vaccin inactivé, Mise sur le marché envisagée au deuxième trimestre 2021, Efficacité non connue

D'autres laboratoires sont moins avancés : les vaccins qu'ils développent sont encore en phase 1, où sont notamment évaluées l'innocuité du produit et sa capacité à déclencher une réponse immunitaire ; ou en phase 2, durant laquelle l'étude du vaccin se poursuit et la dose adéquate est déterminée.

C – LES VACCINS ARNm

1) Historique

Depuis sa découverte en 1961 l'ARN messager a été l'objet de recherches appliquées approfondies en vue de son utilisation pour le traitement de diverses pathologies (Ugur Sahin, 2014)¹. Le concept de l'utilisation de médicaments codés par des acides nucléiques a été développé dans les années 1990, à la suite de la démonstration par Wolff et collaborateurs² que l'injection directe d'ARN messager nRNA transcrit in vitro - (IVT)mRNA - ou d'un plasmide contenant de l'ADN (plasmid

¹ Sahin U, Karikó K, Türeci Ö., *mRNA-based therapeutics--developing a new class of drugs*, Nature Reviews Drug Discovery, october 2014, vol.13, n°10, pp.759-780. .

² Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A, Felgner PL, *Direct gene transfer into mouse muscle in vivo.*, Science, 23 March 1990, vol.247, n°4949 Pt 1, pp.1465-1468.

DNA) dans le muscle squelettique de souris conduisait à l'expression de la protéine codée par l'acide nucléique dans le muscle injecté.

Cette recherche fut poursuivie, mais avec l'ADN plutôt qu'avec l'ARN messager à cause de l'instabilité de celui-ci, et la recherche se concentra sur des technologies basées sur l'utilisation de plasmid DNA ou d'ADN viral. Dans les années 1990 l'exploration de l'utilisation de l'ARN messager transcrit in vitro fut développée en vue de diverses utilisations, incluant la substitution de protéines et la vaccination pour cancer et maladies infectieuses. Les premières applications de cette technique concernaient le cancer³. En 1995 Conry RM et al⁴ ont démontré que les injections intramusculaires d'ARN nu codant pour l'antigène carcinoembryonnaire élicitaient une réponse avec formation d'anticorps spécifiques d'antigènes. En 1996 Boczkowski D et al⁵ montrèrent que des cellules dendritiques exposées à mRNA codant pour un antigène spécifique ou a mRNA total extrait de cellules tumorales et administré par voie sous cutanée chez une souris atteinte de tumeur induisait une réponse immune des cellules T et inhibait la croissance de tumeurs déjà développées. Depuis, de nombreux essais cliniques utilisant des vaccins basés sur des cellules dendritiques transfectées ex vivo avec IVT mRNA ont été réalisés sur des patients atteints de cancer et ont établi le caractère possible et sûr de cette approche⁶.

Les tentatives d'application de ces vaccins ARNm contre les maladies infectieuses sont venues plus tard. En 1993 il fut démontré que l'IVTmRNA porté dans un liposome et codant pour une nucléoprotéine du virus de la grippe induisait une réponse spécifique du virus dans les cellules T de la souris⁷. Il faudra attendre 2012 pour que les premiers essais précliniques des ARNm soient conduits sur des agents infectieux. Geall AJ et al. (2012)⁸ ont montré que des injections

³ Fiedler K, Lazzaro S, Lutz J, Rauch S, Heidenreich R, *mRNA Cancer Vaccines*, Recent Results in Cancer Research, 2016, vol.209, pp.61-85..

⁴ Conry RM, LoBuglio AF, Wright M, Sumerel L, Pike MJ, Johanning F, Benjamin R, Lu D, Curiel DT, *Characterization of a messenger RNA polynucleotide vaccine vector.*, Cancer Research, 1 April 1995, vol.55, n°7, pp.1397-400.

⁵ Boczkowski D, Nair SK, Snyder D, Gilboa E. Dendritic cells pulsed with RNA are potent antigen-presenting cells in vitro and in vivo. *J Exp Med.* 1996 Aug 1;184(2):465-72. doi: 10.1084/jem.184.2.465.

⁶ Kreiter S, Diken M, Selmi A, Türeci Ö, Sahin U., *Tumor vaccination using messenger RNA: prospects of a future therapy*, Current Opinoin in Immunology, June 2011, vol.23, n°3, pp.399-406. .

⁷ Martinon F, Krishnan S, Lenzen G, Magné R, Gomard E, Guillet JG, Lévy JP, Meulien P., *Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA*, European Journal of Immunology, July 1993, vol.23, n°7, pp.1719-1722.. .
Martinon F, Krishnan S, Lenzen G, Magné R, Gomard E, Guillet JG, Lévy JP, Meulien P.

⁸ Geall AJ, Verma A, Otten GR, Shaw CA, Hekele A, Banerjee K, Cu Y, Beard CW, Brito LA, Krucker T, O'Hagan DT, Singh M, Mason PW, Valiante NM, Dormitzer PR, Barnett SW, Rappuoli R, Ulmer JB, Mandl CW, Christian W Mandl, *Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines*, Proceedings of the National Academy of Sciences, U S A, 4 september 2012, vol.109, n°36, pp.14604-14609.
Hekele A, Bertholet S, Archer J, Gibson DG, Palladino G, Brito LA, Otten GR, Brazzoli M, Buccato S, Bonci A, Casini D, Maione D, Qi ZQ, Gill JE, Caiazza NC, Urano J, Hubby B, Gao GF, Shu Y, De Gregorio E, Mandl CW, Mason PW, Settembre EC, Ulmer JB, Craig Venter J, Dormitzer PR, Rappuoli R, Geall AJ., *Rapidly produced SAM(®) vaccine against H7N9 influenza is immunogenic in mice.*, Emerging Microbes and Infection, August 2013, vol.2, n°8:e52. doi: 10.1038/emi.2013.54. Epub 2013 Aug 14.
Mascola JR, Fauci AS., *Novel vaccine technologies for the 21st century*, Nature Reviews, Immunology, February 2020 vol.20, n°2, pp.87-88.

intramusculaires d'IVTmRNA auto-amplifiant enrobé dans des nanoparticules lipidiques induisaient une réponse d'anticorps protectrice contre le RSV, virus respiratoire syncytial et le virus de la grippe chez la souris. Le concept de la vaccination par ARN messenger contre les maladies infectieuses avait prouvé sa validité⁹. Cependant les applications cliniques de ce concept ont été limitées jusqu'à présent par l'instabilité et l'inefficacité de l'apport de mRNA *in vivo*¹⁰.

2) Fonctionnement

Les vaccins à ARN messenger se basent donc sur l'injection d'un ARN messenger synthétique. Celui-ci comprend la séquence de la protéine d'intérêt, ainsi que d'autres protéines non-structurales qui faciliteront sa traduction par la machinerie cellulaire. Cette séquence est entourée d'une coiffe à l'extrémité 5' et une queue poly-A à l'extrémité 3'. L'antigène codé par le vaccin BNT162b2 de Pfizer et BioNTech est une protéine S optimisée du SARS-CoV-2.

Il existe également une seconde construction dans laquelle on ajoute une réplicase (après le 5'UTR), ces ARN sont appelés auto-répliquant (*self amplifying*). Cette dernière permet d'obtenir plus d'antigènes car la réplicase amplifiera indépendamment l'ARNm.

Un facteur qui a longtemps limité l'usage des ARN messenger pour servir dans un vaccin contre une maladie infectieuse est la faiblesse de la réaction immunitaire obtenue de l'organisme qui reçoit ces ARN. Pour obtenir une forte réponse immunitaire adaptative à l'apport des ARNm codant pour les protéines du SARS-CoV-2, il faudrait donc activer les récepteurs de l'immunité innée, afin de déclencher dans les cellules un « signal de danger ». Cet « effet inné » est une étape essentielle pour créer un environnement local contenant des cytokines et des interférons pro-inflammatoires, propices au recrutement et à l'activation adéquate des cellules immunitaires contre les agents pathogènes. Un vaccin à acide nucléique ne devrait donc pas seulement délivrer l'acide nucléique codant l'antigène cible mais également activer suffisamment les capteurs de danger exprimés par les cellules. Les « capteurs de danger » pour les molécules d'ARNm matures assurant la synthèse des protéines sont localisés dans le cytoplasme des cellules et les capteurs de danger pour la détection d'ARNm exogènes sont situés majoritairement dans les endosomes (TLR7/8, Toll-like receptors 7 et 8). Il convient donc de transporter les molécules d'ARNm utilisées comme vaccin dans les endosomes. Ceci peut se faire en utilisant un nanovecteur lipidique¹¹.

Il apparaît que de nombreux types cellulaires sont capables d'internaliser ces ARN qui sont ensuite traduits en protéine. Ce processus imite ce qui se passe dans une infection naturelle. La cellule « infectée » par les antigènes issus de l'ARNm les présente *via* son Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) aux cellules de l'immunité. Il a été démontré que les vaccins à ARN messenger stimulent aussi bien la réponse immunitaire cellulaire (lymphocytes T CD4+ et CD8+), que la réponse immunitaire humorale (activation des lymphocytes B et production d'anticorps spécifiques de l'antigène).

⁹ Geall AJ, Mandl CW, Ulmer JB, *RNA: the new revolution in nucleic acid vaccines*, Seminars in Immunology, April 2013, vol.25, n°2, pp.152-159.

¹⁰Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D, *mRNA vaccines - a new era in vaccinology.*, Nature Reviews drug discovery, April 2018, vol.17, n°4, pp.261-279.

¹¹ Pitard B, *Nanotaxi pour les Vaccins ARN et ADN*, Médecine-Sciences, octobre 2019, vol.15, n°10, pp.749-752.

L'ARNm peut aussi déclencher l'immunité innée. Les cellules dendritiques, les monocytes et les lymphocytes B expriment fortement le TLR 7, un système de reconnaissance intracellulaire non-spécifique des pathogènes (système PAMPs-PRR) spécifiques de l'ARN simple-brin. Lorsque le TLR7 reconnaît l'ARN simple-brin, les cellules sécrètent de l'IFN-alpha et d'autres chimiokines. Ces cellules, qui sont toutes des cellules présentatrices de l'antigène, activent également les lymphocytes T via leur TLR 7. Ici, c'est bien la molécule d'ARN elle-même qui active ces mécanismes et non l'antigène protéique traduit.

3) Avantages

Si les vaccins à ARN messenger attirent aujourd'hui une forte attention de la part des spécialistes c'est qu'ils offrent des avantages non négligeables.

Premièrement, leur *production à grande échelle et à faible coût* ne pose pas de problème avec la technologie actuelle.¹² Ils peuvent être manufacturés plus facilement et plus vite que les vaccins traditionnels qui nécessitent la croissance puis l'inactivation des agents pathogènes ou de leurs protéines.

Ils pourraient aussi avoir un *effet plus durable* contre les agents pathogènes qui ont une tendance à muter, tels les coronavirus et les virus de la grippe.

Chaque dose vaccinale est *extrêmement pure* et ne contient *que l'ARN d'intérêt encapsulé* dans sa bulle lipidique et rien d'autre. Ils sont donc sûrs.

Comme dit plus haut, les adjuvants ne semblent pas nécessaires pour obtenir une réponse satisfaisante, une simple capsule lipidique potentialise les propriétés immunogènes des ARN.

Les ARNm ont une *demi-vie très faible et sont facilement dégradés*.

Ils *n'interagissent pas avec le génome*, leur prise en charge par la machinerie cellulaire a exclusivement lieu dans le *cytoplasme* contrairement aux vaccins à ADN.

En lisant la littérature sur le sujet, il semble que les vaccins à ARNm soient porteurs de beaucoup d'espoirs pour soigner des maladies infectieuses pour lesquelles il n'existe encore aucun vaccin, comme la Covid-19, mais aussi le cancer.

4) Limites et questions

Cette nouvelle technologie présente cependant des limites ou des inconvénients

D'abord les ARNm peuvent causer des réactions adverses dans l'organisme où ils sont injectés.

Certaines études cliniques ont rapporté des événements indésirables de grade 3, c'est-à-dire qui invalident totalement ou menacent la vie du patient, pour deux vaccins à ARNm destinés à lutter contre la rage et les virus H10N8 et H7N9 alors qu'ils étaient en phase 1.

Ensuite ce type de vaccin est instable. Les ARNm ont tendance à se dégrader rapidement, ce qui pourrait limiter leur efficacité, et la force de l'immunité qu'ils engendrent.¹³

Cette fragilité des ARN messenger est un handicap. Pfizer a annoncé que son vaccin devra être conservé à - 80° C. Cela pose d'évidents problèmes de logistique. Il sera alors impossible d'acheter son vaccin en avance et de le stocker au réfrigérateur avant la vaccination. On peut imaginer que les

¹² Jackson NAC, Kester KE, Casimiro D, Gurusathan S, DeRosa F. *The promise of mRNA vaccines: a biotech and industrial perspective.*, NPJ Vaccines. 4 february 2020, vol.5:11. doi: 10.1038/s41541-020-0159-8. eCollection 2020.

¹³ Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D, *mRNA vaccines - a new era in vaccinology.*, Nature Reviews Drug Discovery, April 2018, vol.17, n°4, pp.261-279.

personnes devront se rendre dans des centres de vaccination capables de stocker dans l'azote liquide des grandes quantités d'unités vaccinales, et de réaliser l'injection dans un laps de temps assez restreint.

Les questions qu'on se pose sur ces vaccins sont surtout liées à un manque de recul scientifique dans leur utilisation. Comme expliqué plus haut, la vaccination à ARN messenger active aussi bien la réponse immunitaire adaptative qu'innée. Mais la forte production des interférons, conséquence de l'activation des TLR7, augmenterait aussi l'activité des ribonucléases, des enzymes qui découpent les ARN. Les ARN messagers vaccinaux qui perdent leur bulle lipidique ou ne sont pas encapsulés au moment de l'injection auraient donc plus de chance d'être détruits avant même d'entrer dans les cellules.

5) Le vaccin BNT162b1 de Pfizer-Biotech

Pfizer n'a pas reçu de fonds du gouvernement américain pour la recherche et le développement de son vaccin, tandis que Moderna a reçu de tels fonds.

Le vaccin BNT162b1 développé par Pfizer et la compagnie allemande de biotechnologie BioNTech est un ARN messenger porté dans des nanoparticules lipidiques (*lipid nanoparticle-formulated nucleoside-modified mRNA*) qui code pour le domaine récepteur de liaison (*receptor binding domain*) (RBD) de la protéine spike de SARS-CoV-2. La version de cette protéine de spicule contient des mutations qui l'enferment dans une conformation telle qu'elle induit au mieux une réponse avec formation d'anticorps neutralisants dans l'organisme qui la reçoit. L'ARNm codant pour le RBD de la protéine spike y est enveloppé dans une nanoparticule lipidique qui le stabilise et lui permet un accès plus facile aux endosomes des cellules. Il est administré en deux doses successives séparées par un intervalle de 21 jours.

Un premier rapport sur les résultats de l'examen clinique de phase 1 du vaccin BNT162b1 a été publié par Pfizer et BioNTech le 14 octobre 2020 sur le *New England Journal of Medicine* (Walsh EE, 14 oct 2020)¹⁴. 195 personnes avaient participé à l'épreuve, divisées en 13 groupes de 15 participants. Dans chaque groupe 12 participants recevaient le vaccin et trois un placebo. BNT162b2 provoquait moins de réactions systémiques que BNT162b1, en particulier chez les adultes plus âgés. L'examen prouvait la sûreté du vaccin et son immunogénicité.

Selon les résultats des phases 1 et 2 de l'expérimentation publiés le 22 octobre 2020 par le journal *Nature*¹⁵, le vaccin de Pfizer n'a causé aucun effet adverse sérieux et a amené une forte réponse immunologique, L'étude a porté sur 45 patients qui avaient reçu une des trois doses soit du vaccin candidat, soit un placebo. Aucun de ces patients n'a présenté d'effet sérieux adverse. Certains ont

¹⁴ Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Neuzil K, Mulligan MJ, Bailey R, Swanson KA, Li P, Koury K, Kalina W, Cooper D, Fontes-Garfias C, Shi PY, Türeci Ö, Tompkins KR, Lyke KE, Raabe V, Dormitzer PR, Jansen KU, Şahin U, Gruber WC, *Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates, The New England Journal of Medicine, 14 October 2020, NEJMoa2027906. doi: 10.1056/NEJMoa2027906. Online ahead of print.*

¹⁵ Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Neuzil K, Raabe V, Bailey R, Swanson KA, Li P, Koury K, Kalina W, Cooper D, Fontes-Garfias C, Shi PY, Türeci Ö, Tompkins KR, Walsh EE, Frenck R, Falsey AR, Dormitzer PR, Gruber WC, Şahin U, Jansen KU, *Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults, . Nature, October 2020, vol.586, n°7830, pp.589-593. .*

développé des effets secondaires comme de la fièvre (75% dans le groupe qui avait reçu la plus forte dose), de la fatigue, des maux de tête, des frissons, des douleurs musculaires et des douleurs articulaires. Les chercheurs ont trouvé que le vaccin amenait le système immunitaire de l'organisme à produire des anticorps neutralisants à des niveaux 1.8 à 2.8 plus élevés que ceux trouvés chez les patients qui avaient guéri de l'infection. Le vaccin amenait aussi le corps à produire des cellules T et d'autres molécules pour combattre le virus, selon les résultats d'un autre essai clinique de phase 1/phase 2 publié dans Nature à la fin de septembre 2020¹⁶

Pfizer et BioNTech ont commencé l'épreuve clinique de phase III en juillet 2020, recrutant pour cela 44.000 personnes aux États-Unis, Brésil et Argentine. La moitié des volontaires ont reçu le vaccin l'autre moitié a reçu un placebo.¹⁷

Pfizer et BioNTech ont reçu en octobre l'approbation du FDA pour commencer à enrôler des enfants âgés de 12 ans et plus dans les essais cliniques selon NPR.

Le 9 novembre 2020 Pfizer et BioNTech ont fait une première annonce sur les résultats déjà obtenus en phase 3. Ils ont informé que leur vaccin pouvait prévenir plus de 90% des infections symptomatiques Covid-19¹⁸. L'étude de l'efficacité clinique du vaccin Pfizer a porté sur un enrôlement de 45,538 participants, dont 42% d'origine diverse. Aucun incident sérieux n'a été noté, et l'étude n'a rencontré aucune préoccupation sur le plan de la sûreté. La première analyse des résultats a porté sur 62 cas, et a montré une efficacité de prévention chez les vaccinés supérieure à 90%, sept jours après l'injection de la seconde dose. Ceci signifiait que la protection est assurée 28 jours après le début de la vaccination.

Le 18 novembre les deux compagnies délivraient l'analyse principale des premiers résultats de l'essai clinique de phase III de leur vaccin¹⁹. Sur les 44,000 personnes participant à l'essai, 170 cas de Covid-19 symptomatique ont été relevés, dont 162 étaient dans le groupe placebo, et seulement huit dans le groupe ayant reçu le vaccin. Ceci signifiait que le vaccin réduisait le risque d'infection par 95%.

Le 2 décembre 2020 l'agence nationale de santé britannique chargée du contrôle des médicaments, la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA), l'organisme britannique chargé des médicaments a reconnu le vaccin de Pfizer/BioNTech comme sûr pour son utilisation, donnant

¹⁶ Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, Baum A, Pascal K, Quandt J, Maurus D, Brachtendorf S, Lörks V, Sikorski J, Hilker R, Becker D, Eller AK, Grützner J, Boesler C, Rosenbaum C, Kühnle MC, Luxemburger U, Kemmer-Brück A, Langer D, Bexon M, Bolte S, Karikó K, Palanche T, Fischer B, Schultz A, Shi PY, Fontes-Garfias C, Perez JL, Swanson KA, Loschko J, Scully IL, Cutler M, Kalina W, Kyratsous CA, Cooper D, Dormitzer PR, Jansen KU, Türeci Ö, *COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses*, Nature, 22 october 2020, vol.586, n°7830, pp.594-599..

¹⁷ Noah Weiland, Carl Zimmer, *Pfizer's vaccine offers strong protection after first dose*, The New York Times, 8 december 2020.

¹⁸ *Pfizer and BioNTech Announce Vaccine Candidate Against COVID-19 Achieved Success in First Interim Analysis from Phase 3 Study* Monday, November 09, 2020 - 06:45am <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-vaccine-candidate-against>

¹⁹ *Pfizer and BioNTech Conclude Phase 3 Study of COVID-19 Vaccine Candidate, Meeting All Primary Efficacy Endpoints* Wednesday, November 18, 2020 - 06:59am, <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine>

ainsi le feu vert au début des vaccinations par ce produit au Royaume Uni²⁰, juste sept mois après le début des épreuves cliniques du vaccin. La Chine et la Russie ont déjà approuvé l'utilisation des vaccins développés dans leurs pays, mais elles n'ont pas achevé de tester les participants aux épreuves cliniques. Le Royaume Uni est devenu ainsi le premier pays à autoriser un vaccin contre le SARS-Cov-2. Le 8 décembre 2020 à 6h31 Margaret Keenan, 91 ans, devint la première personne au monde à recevoir le vaccin anti SARS-CoV-2 de Pfizer-BioNTech ²¹

Health Canada a donné le feu vert pour l'approbation du vaccin Pfizer/BioNTech, et le 9 décembre est devenu le second pays à s'ouvrir à l'utilisation du vaccin. Le Canada a ordonné 76 million de doses à Pfizer.²²

Les résultats de l'épreuve clinique de phase 3 du vaccin Pfizer ont été examinés par le FDA aux Etats Unis en vue de l'acceptation du vaccin dans ce pays. Le FDA a publié un document sur ce vaccin le 10 Décembre 2020²³. Ce document de 100 pages reprend toutes les analyses venant de l'agence et de Pfizer sur le vaccin. Pfizer avait annoncé que le vaccin en deux doses avait une efficacité de 95%, ce qui est vérifié. Mais le rapport va au-delà en montrant que la protection accordée par le vaccin commence déjà dix jours après la première dose de vaccin, avec alors une efficacité de 52%. Durant cette même période, le nombre de cas de Covid-19 augmentait régulièrement dans le groupe placebo. L'efficacité atteint 95% après la seconde dose. Le rapport du FDA montre que le vaccin est efficace au même niveau quelque soit l'âge, la race ou le poids du patient. Le vaccin protège les personnes âgées de 65 ans et plus avec la même efficacité qu'il montre chez les sujets jeunes, une constatation qui rassure. La réponse robuste au vaccin chez les sujets âgés et les obèses est une nouvelle importante.

Le rapport du FDA reprend les résultats des précédents rapports de Pfizer, en allant beaucoup plus en détail sur les effets secondaires et événements adverses. Le rapport note que de nombreux participants ont souffert de douleurs, fièvres et autres effets secondaires après la vaccination, ce qui est normal pour un vaccin. Des réactions aux points d'injection sont apparues chez 84% des participants, la fatigue chez 62,9%, les maux de tête chez 55,1%, les frissons chez 31,9% et la fièvre dans 14,2% des cas. Des réactions sévères ont été constatées chez 2,8% des volontaires âgés de plus de 55 ans et chez 4,6% des volontaires âgés de moins de 55 ans. Les participants les plus jeunes ont souvent présenté des réactions plus fortes, en lien avec leur système immunitaire plus robuste. Des événements adverses graves, plus sévères que la seule réaction forte, ont été constaté avec le même taux bas (0,5%) chez les sujets vaccinés comme chez les sujets ayant reçu un placebo. Il y a eu quatre cas de paralysie de Bell (paralysie faciale), une paralysie ou faiblesse temporaire dans le

²⁰ Roberts Michelle, Covid-19: Pfizer/BioNTech vaccine judged safe for use in UK, BBC, 2 december 2020 <https://www.bbc.com/news/health-55145696?fbclid=IwAR2t3tzcH5uf14Mb3YliekUp5FjDjkRPJO12wcn1TA-le73WjrDnJhfV9U>

Cécile Ducourtieux, *Le Royaume-Uni ouvre la voie à la vaccination contre le Covid. L'autorisation précoce du vaccin Pfizer offre une victoire à Boris Johnson*, Le Monde, vendredi 4 Décembre 2020.

²¹ Covid-19 vaccine: First person receives Pfizer jab in UK, BBC, <https://www.bbc.com/news/uk-55227325>

²² Canada Approves Pfizer-BioNTech Coronavirus vaccine, The New York Times, 12 december 2020.

²³ Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting, december 10, 2020, *FDA Briefing Document, Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine*.

Noah Weiland, Carl Zimmer, *Pfizer's vaccine offers strong protection after first dose*, The New York Times, 8 december 2020.

Matthew Herper, *FDA scientists endorse 'highly effective' Pfizer/BioNTech Covid-19 vaccine ahead of key panel*, STAT, december 8 2020, <https://www.statnews.com/2020/12/08/fda-scientists-endorse-highly-effective-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-ahead-of-key-panel/>

bras injecté par le vaccin (aucune dans le groupe placebo). Il y a eu aussi 64 cas de lymphadénopathie, avec gonflement des ganglions lymphatiques dans le groupe des vaccinés contre six cas dans le groupe placebo. On peut dire qu'aucun événement sérieux adverse n'a été constaté chez les participants à l'épreuve clinique, qui aurait pu avoir été causé directement par le vaccin. Le document montre que les scientifiques au FDA ont reconnu l'efficacité et la sûreté du vaccin Pfizer/BioNTech. Le document qualifie le vaccin de « highly effective », avec « a favorable safety profile ».

Ces résultats de phase 3 du vaccin BNT162b2mRNA de Pfizer/BioNTech ont été repris dans un article de synthèse publié le 10 décembre 2020 sur le New England Journal of Medicine (Polak et al.)²⁴. Il y est dit que l'étude a porté sur 43,548 participants, de plus de 16 ans d'âge, dont 21.720 ont reçu le vaccin, selon une attribution randomisée, et 21,728 un placebo. Les personnes obèses, ou présentant des conditions pathologiques apparues antérieurement étaient bien représentées parmi les participants et 40 % d'entre eux étaient âgés de plus de 55 ans. Sur le plan des incidents secondaires on notait dans les suites de l'administration du vaccin des douleurs modérées au point d'injection, de la fatigue et des maux de tête, ce qui est commun à toute vaccination. L'incidence d'événements sérieux était basse, et se rencontrait de façon semblable dans les deux groupes, qu'il y ait eu réception du vaccin ou réception d'un placebo. Il n'y a eu que 8 cas de Covid-19 parmi les 21.720 participants qui avaient reçu le vaccin, avec un début de la maladie commençant 7 jours après la seconde dose du vaccin, tandis que l'on a dénombré 162 cas de l'affection parmi les participants qui n'avaient reçu que le placebo. Parmi les 10 cas de Covid-19 sévère qui avaient débuté après l'administration de la première dose de produit injecté, 9 survinrent chez les sujets qui avaient reçu le placebo et un seul chez un sujet qui avait reçu le BNT162b2

Les résultats sont donc impressionnants. BNT162b2 s'est donc montré effectif à 95% dans la prévention de Covid-19. Cette efficacité a été semblablement observée dans les divers sous-groupes définis par l'âge, le sexe, l'ethnicité, l'indice de masse corporelle, et la préexistence de conditions pathologiques... On pouvait en conclure que le régime d'injection du vaccin BNT162b2 en deux doses successives, à 21 jours d'intervalle, assurait une protection de 95% chez les personnes de plus de 16 ans d'âge. La sécurité sur une moyenne de deux mois d'observation est apparue semblable à celle notée avec d'autres vaccinations antivirales. Il y a certes des limites dans la portée de ces premiers résultats. Le nombre de cas de covid-19 sévère rapportés après vaccination (un dans le groupe des vaccinés, huit dans le groupe placebo) est trop faible pour que l'on puisse en tirer des conclusions, en particulier sur la survenue d'un cas sévère en dépit de la vaccination. Par ailleurs le rapport ne donne pas de données sur le nombre de cas asymptomatiques décelés par séroconversion à une nucléoprotéine du virus qui n'entre pas dans la composition du vaccin. Enfin il n'y a eu que 20,000 personnes vaccinées dans cette série. Qu'en sera-t-il pour les millions – en fait milliards - à venir ? Des incidents sévères ne pourront-ils pas apparaître dans le cours de cette immunisation massive ? Combien de temps le vaccin restera-t-il effectif ? Autant de questions auxquelles on ne peut répondre aujourd'hui. Par ailleurs l'obligation de conserver le vaccin au grand froid (-70°) pose des limites à son utilisation dans les pays en voie de développement et dans les régions pauvres de la planète.

²⁴ Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Ping Li 1, Kalina WV, Cooper D, Frenck Jr RW, Hammitt LL, Türeci O, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC, C4591001 Clinical Trial Group, *Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine*, The New England Journal of Medicine, 10 December 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Online ahead of print.

Mais les résultats en eux-mêmes sont suffisamment impressionnants pour écarter toute objection à la mise en œuvre immédiate de la vaccination, telle qu'elle a commencée au Royaume Uni. Le 11 décembre 2020 le FDA a accordé à Pfizer/BioNTech l'autorisation d'utilisation en urgence du vaccin aux États Unis. La campagne de vaccination doit y commencer le 14 décembre 2020. Comme l'écrit l'éditorialiste Eric J. Rubin du NEJM « *This is a triumph* ». Il faut reconnaître que ce succès tient en partie à la communication très rapide de la séquence du virus, faite aux scientifiques du monde entier, par le centre chinois de contrôle des maladies. C'est elle qui a permis le développement rapide du vaccin mRNA, combinée à l'expérience récente acquise sur les vaccins à ARN messenger, en particulier dans le domaine du cancer.

Pfizer a annoncé que, si le vaccin est autorisé par le FDA, la phase trois de son expérimentation clinique qui a commencé en juillet 2020 se poursuivra encore deux années, durant lesquelles les données sur la sécurité et l'efficacité du vaccin continueront à être collectées. La compagnie encourage les volontaires à demeurer le plus longtemps possible dans la recherche, afin qu'elle puisse préciser l'effectivité du vaccin.

Pfizer et BioNTech envisagent de manufacturer 50 millions de doses de leur vaccin pour la fin de décembre 2020, assez pour 25 millions de personnes. Le Center for Disease Control and Prevention attend que 40 million de doses de vaccin soient disponibles aux États Unis en 2020, avec 25 million venant de Pfizer et 15 million venant de Moderna si ce dernier vaccin est accepté par le FDA en décembre. Le gouvernement des États-Unis s'est accordé à acquérir 100 million de doses de chacun des vaccins, avec l'option d'acheter un supplément de 900 million de doses de chacun des deux vaccins. Pfizer et BioNTech espèrent pouvoir produire jusqu'à 1,3 billion de doses en 2021 pour servir le monde entier. Moderna pense produire 500 million à un billion de doses de son vaccin en 2021.

6) Le vaccin mRNA 1273 de Moderna

Le vaccin candidat mRNA 1273 développé par la firme américaine Moderna et le National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) est un vaccin à ARN messenger très proche dans sa conception et son fonctionnement du vaccin BNT 162 b2 mRNA de Pfizer/BioNTech. Il utilise lui aussi des ARN messagers codant pour la protéine spike. Le vaccin code pour l'antigène S-2P, qui consiste en la membrane de la glycoprotéine de SARS-CoV-2 avec une ancre transmembranaire et un site de clivage S1-S2 intact.²⁵ S2P est stabilisée dans sa conformation par deux substitutions de

²⁵ Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, McCullough MP, Chappell JD, Denison MR, Stevens LJ, Pruijssers AJ, McDermott A, Flach B, Doria-Rose NA, Corbett KS, Morabito KM, O'Dell S, Schmidt SD, Swanson PA 2nd, Padilla M, Mascola JR, Neuzil KM, Bennett H, Sun W, Peters E, Makowski M, Albert J, Cross K, Buchanan W, Pikaart-Tautges R, Ledgerwood JE, Graham BS, Beigel JH, mRNA-1273 Study Group, *An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report.*, The New England Journal of Medicine, 12 November 2020, vol.383, n°20, pp.1920-1931.
 Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS, *Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation.*, . Science, 13 March 2020, vol.367, n°6483, pp.:1260-1263. .

la proline en positions d'acides aminés 986 et 987 au sommet de l'hélice centrale dans la sous-unité S2.²⁶ Il a été le premier à avoir été testé sur des humains.

Le 14 juillet 2020 Moderna publia les premiers résultats prometteurs d'une épreuve clinique de phase I intéressant 45 participants âgés de 18 à 55 ans.²⁷ Les participants avaient reçu les deux doses successives du vaccin à 28 jours d'intervalle. Ils étaient divisés en trois groupes en fonction de la dose basse, moyenne ou forte de vaccin administré. Après avoir reçu les deux doses du vaccin, tous les participants développèrent des anticorps neutralisants à des niveaux supérieurs à ceux rencontrés chez les convalescents d'infection par SARS-CoV-2. Le vaccin développé par Moderna apparaissait donc sans risques et bien toléré. Cependant plus de la moitié des participants avaient éprouvé quelque effet adverse secondaire, similaires à ceux observés après vaccination contre la grippe, incluant fatigue, frissons, maux de tête, douleurs musculaires, et douleur au point d'injection. Certains des participants dans les groupes avec dose moyenne et forte de vaccin éprouvèrent de la fièvre après la seconde injection. Une personne qui avait reçu la dose la plus forte éprouva une fièvre « sévère », avec nausées, sensation de légèreté dans la tête et un épisode de syncope. Ce participant récupéra après un jour et demi de malaise. De telles doses ne seront pas délivrées lors des essais cliniques de phase 3.

Le 28 juillet 2020, l'équipe de Moderna a publié une nouvelle étude dans le *New England Journal of Medicine*, montrant comment le vaccin de Moderna induisait une forte réponse immune chez le macaque²⁸. Après avoir reçu une dose de 10 ou 100 µg de vaccin puis une seconde dose deux semaines plus tard, les singes furent exposés au coronavirus à la huitième semaine. Les chercheurs trouvèrent que les singes développaient une forte réponse immune contre le virus. Leur système immunitaire produisait à la fois des anticorps neutralisants et des cellules T. Deux jours après leur réexposition au virus, on ne pouvait trouver aucune répllication virale dans le nez et les poumons, ce qui suggérait que le vaccin avait protégé les singes contre une infection précoce.

²⁶Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, Himansu S, Schäfer A, Ziwawo CT, DiPiazza AT, Dinno KH, Elbashir SM, Shaw CA, Woods A, Fritch EJ, Martinez DR, Bock KW, Minai M, Nagata BM, Hutchinson GB, Wu K, Henry C, Bahl K, Garcia-Dominguez D, Ma L, Renzi I, Kong WP, Schmidt SD, Wang L, Zhang Y, Phung E, Chang LA, Loomis RJ, Altaras NE, Narayanan E, Metkar M, Presnyak V, Liu C, Louder MK, Shi W, Leung K, Yang ES, West A, Gully KL, Stevens LJ, Wang N, Wrapp D, Doria-Rose NA, Stewart-Jones G, Bennett H, Alvarado GS, Nason MC, Ruckwardt TJ, McLellan JS, Denison MR, Chappell JD, Moore IN, Morabito KM, Mascola JR, Baric RS, Carfi A, Graham BS, *SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness*, *Nature*, 22 october. 2020, vol.586, n°7830, pp.567-571.

²⁷ Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, McCullough MP, Chappell JD, Denison MR, Stevens LJ, Pruijssers AJ, McDermott A, Flach B, Doria-Rose NA, Corbett KS, Morabito KM, O'Dell S, Schmidt SD, Swanson PA 2nd, Padilla M, Mascola JR, Neuzil KM, Bennett H, Sun W, Peters E, Makowski M, Albert J, Cross K, Buchanan W, Pikaart-Tautges R, Ledgerwood JE, Graham BS, Beigel JH; mRNA-1273 Study Group, *An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report.*, *The New England Journal of Medicine*, 12 november 2020, vol.383, n°20, pp.:1920-1931..

²⁸ Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, Flach B, O'Connell S, Bock KW, Minai M, Nagata BM, Andersen H, Martinez DR, Noe AT, Douek N, Donaldson MM, Nji NN, Alvarado GS, Edwards DK, Flebbe DR, Lamb E, Doria-Rose NA, Lin BC, Louder MK, O'Dell S, Schmidt SD, Phung E, Chang LA, Yap C, Todd JM, Pessaint L, Van Ry A, Browne S, Greenhouse J, Putman-Taylor T, Strasbaugh A, Campbell TA, Cook A, Dodson A, Steingrebe K, Shi W, Zhang Y, Abiona OM, Wang L, Pegu A, Yang ES, Leung K, Zhou T, Teng IT, Widge A, Gordon I, Novik L, Gillespie RA, Loomis RJ, Moliva JI, Stewart-Jones G, Himansu S, Kong WP, Nason MC, Morabito KM, Ruckwardt TJ, Ledgerwood JE, Gaudinski MR, Kwong PD, Mascola JR, Carfi A, Lewis MG, Baric RS, McDermott A, Moore IN, Sullivan NJ, Roederer M, Seder RA, Graham BS, *Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates.*, *The New England Journal of Medicine*, 15 october 2020, vol.383, n°16, pp.1544-1555. .

L'organisation gouvernementale Warp Speed a alloué à Moderna 955 millions de dollars pour la recherche et le développement de ce vaccin.

Il faut noter à propos de ce vaccin de Moderna que les scientifiques ont utilisé la lignée cellulaire HEK-293 issue des tissus d'un fœtus avorté en Hollande dans les années 1970. Cependant cette lignée n'a été utilisée par Moderna que pour tester la protéine spike qui a ensuite été utilisée pour construire le vaccin. Les cellules HEK-293 n'ont pas été utilisées dans la construction du vaccin lui-même mais pour accroître les connaissances nécessaires à la conception du vaccin.²⁹

Le 16 novembre 2020 la compagnie a annoncé les premiers résultats de l'étude clinique de phase 3 de son vaccin. Cette étude appelée « COVE study », a enrôlé plus de 30.000 participants aux États-Unis. 95 cas de COVID-19 furent observés dans cette série, dont 90 cas dans le groupe placebo et 5 cas dans le groupe des personnes ayant reçu le vaccin mRNA-1273. Les 95 cas incluaient 15 adultes de plus de 65 ans et 20 participants venus de diverses communautés. Ceci donnait une efficacité à 94.5% du vaccin m-RNA 1273 dans la protection contre le virus SARS-CoV-19.³⁰ 11 cas de COVID-19 sévère furent observés dans le groupe placebo, aucun dans le groupe des personnes ayant reçu le vaccin. Le vaccin avait été généralement bien toléré, la majorité des effets adverses étant de sévérité moyenne ou modérée. Des réactions sévères de degré 3 ont été observées dans 2% des cas. Il s'est agi de douleurs au point d'injection dans 2,7% des cas après l'injection de la première dose de vaccin, et de fatigue (9,7%), arthralgies(5,2%), maux de tête (4,5%) douleurs variées (4,1%) et rougeur au point d'injection (2%) après la seconde injection. Ces événements étaient de courte durée. Dans l'ensemble ces données montraient que le vaccin était sûr et efficace, et ce de la même façon dans tous les sous-groupes. Sur la base de ces résultats, Moderna envisageait, dans la semaine suivant cette déclaration, de soumettre auprès du FDA une autorisation d'utilisation en urgence du vaccin.

La compagnie espère produire 500 million à 1 billion de doses en 2021.

La phase clinique 3 de l'expérimentation clinique du vaccin Moderna se poursuit. Moderna prévoit de poursuivre son essai contrôlé par placebo jusqu'à ce que 151 cas de maladie symptomatique soient identifiés³¹. Compte tenu des taux de transmission actuels, cela pourrait prendre quelques semaines seulement.

Le vaccin préparé par Moderna est très voisin du vaccin produit par Pfizer/BioNTech et a des caractéristiques semblables en termes d'efficacité et de possibles effets secondaires. Cependant il pourrait avoir un avantage sur le vaccin Pfizer/BioTech : il est en effet plus stable et cette stabilité a été prouvée pour de longues périodes à -20°C, ce qui correspond aux températures des freezers dans les pharmacies. Cependant même -20°C est problématique, car cette température impose un

²⁹ *What connection does Moderna's vaccine have to aborted fetal tissue?* Catholic News Agency, Denver, Newsroom, november 24 2020 <https://www.catholicnewsagency.com/news/what-connection-does-modernas-vaccine-have-to-aborted-fetal-tissue-20134>

³⁰ *Moderna's COVID-19 vaccine Candidate meet its primary Efficacy Endpoint in the Fots Interim Analysis of the Phase 3 COVE Study*, November 16, 2020, <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-efficacy/>

³¹ Moderna, "Moderna's COVID-19 vaccine candidate meets its primary efficacy endpoint in the first interim analysis of the phase 3 COVE study," 16 November 2020; <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccinecandidate-meets-its-primary-efficacy>.

transport dans des thermos très spécifiques, du modèle de ceux qui ont été utilisés en Afrique pour le transport du vaccin contre l'Ebola³².

D - LE VACCIN ChAdOx1nCoV-19 D'OXFORD /ASTRAZENECA

Le vaccin ChAdOx1 nCoV-19, communément appelé le vaccin d'Oxford, a été mis au point par des chercheurs de l'université d'Oxford et d'AstraZeneca. C'est un vaccin basé sur l'utilisation d'un adénovirus vecteur qui code pour la protéine spike. (adénovirus-vecteur-based vaccine). Le vaccin utilise un vecteur adénoviral modifié génétiquement afin qu'il ne puisse pas se répliquer chez l'homme – le replication-déficient simian adénovirus vector ChAdOx1 - et ont inséré dans le génome de l'adénovirus des gènes pour coder les protéines "spike"- full-length structural surface glycoprotein ou « spike » protein - Il s'agit de la séquence codant pour les acides aminés 2-1273 de SARS-CoV-2 synthétisée avec le tPA leader de l'extrémité 5' (activateur tissulaire du plasminogène) clonée dans un plasmide de transport (« shuttle » plasmid)³³. Le vaccin « apprend » à l'organisme à reconnaître ces antigènes, de sorte que lorsqu'une personne vaccinée est exposée au virus SARS-CoV-2 son système immunitaire puisse l'éliminer. Le vaccin est administré en deux doses, à 28 jours d'intervalle.

Dans une déclaration à la presse effectuée le 23 novembre 2020³⁴ l'Université d'Oxford a fait état des premiers résultats de son étude clinique de phase 3 du vaccin . Elle a annoncé que le candidat vaccin était efficace à 70% pour prévenir le COVID-19 et pourrait être efficace à 90% lorsqu'il était administré à la bonne dose. La première analyse de ces essais en phase avancée était basée sur 131 participants qui ont développé COVID-19 après avoir reçu soit le vaccin soit le placebo. Chez ceux qui avaient reçu deux doses complètes, le vaccin était efficace à environ 62% pour prévenir COVID-19, mais chez ceux qui ont d'abord reçu une demi-dose puis une dose complète (ce dosage n'était pas délibéré, mais le résultat d'une erreur de dosage dans les premiers essais), le vaccin était efficace à 90%. Aucun problème sérieux de sécurité n'avait été constaté, et aucun des participants qui avaient développé une infection après avoir reçu le vaccin n'avait du être hospitalisé ou n'avait eu de forme grave de la maladie. Les essais avaient du être interrompus par deux fois après que deux participants différents aient développé des symptômes neurologiques, mais ils ont été repris lorsque les chercheurs n'ont pas trouvé de lien entre le vaccin et les

³² Jon Cohen, *Vaccine wagers on coronavirus surface protein pay off*, Science, 20 November 2020, vol.370, n°6519, pp.894-895.

³³ van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, Avanzato VA, Bushmaker T, Flaxman A, Ulaszewska M, Feldmann F, Allen ER, Sharpe H, Schulz J, Holbrook M, Okumura A, Meade-White K, Pérez-Pérez L, Edwards NJ, Wright D, Bissett C, Gilbride C, Williamson BN, Rosenke R, Long D, Ishwarbhai A, Kailath R, Rose L, Morris S, Powers C, Lovaglio J, Hanley PW, Scott D, Saturday G, de Wit E, Gilbert SC, Munster VJ, *ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques*, Nature, 22 October 2020, vol.586, n°7830, pp.578-582. Voir p.583, methods. 8doi: 10.1038/s41586-020-2608-y. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32731258

³⁴News Release, Regulatory News Service, AstraZeneca PLC 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge CB2 0AA, United Kingdom. 23 November 2020 07:00 GMT. *AZD1222 vaccine met primary efficacy endpoint in preventing COVID-19 Two different dosing regimens demonstrated efficacy with one showing a better profile*
No hospitalisations or severe cases of COVID-19 in participants treated with AZD1222 <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/azd1222h1r.html>

symptômes, selon M. Vox. Un autre participant à l'essai, un médecin brésilien de 28 ans, était mort de complications liées au COVID-19, mais il n'avait reçu que le placebo et non le vaccin lui-même. Les commentateurs ont trouvé ces résultats curieux sinon désorientant. Comment l'immunisation pouvait-elle plus effective chez ceux qui avaient reçu une moindre dose de vaccin ?³⁵ Il semblait y avoir eu une erreur quelque part, probablement dans le groupe pour lequel AstraZeneca affirmait une efficacité à 90% du vaccin.³⁶ L'impression des commentateurs est que le vaccin a une efficacité de 62%, donc modérée, et que d'autres données sont nécessaires pour comprendre le 90% affiché après une dose plus faible de vaccin, qui paraît étonnant.³⁷

Cependant la technique utilisée pour produire le vaccin ChAdOx1nCoV-19 soulève une difficulté éthique. En effet l'adénovirus ChAdOx1 que les chercheurs utilisent comme porteur de la séquence comprenant les gènes de la protéine spike, est obtenu et propagé dans des cellules particulières, les T-RexHEK293 (Invitrogen)³⁸. Cette lignée vient de la lignée cellulaire HEK293. Or cette lignée HEK 293 a été générée en 1973 à partir de cellules de rein humain fœtal, extraites des restes d'un fœtus avorté volontairement, en Hollande. L'identité des parents du fœtus avorté est inconnue, de même que la raison de l'avortement³⁹. N'y aurait-il pas là une véritable coopération dans le mal de l'avortement, même si ce mal a été perpétré il y a quarante ans?

La discussion sur ce sujet est facilitée par la réflexion qui a été faite en 2005 par l'Académie Pontificale pour la vie concernant l'utilisation du vaccin contre la rubéole préparé avec des cellules humaines RA 2//3 provenant d'un avortement⁴⁰. Le 21 décembre 2020 le Cardinal Luis Ladaria, Préfet de la Congrégation pour la Doctrine de la Foi a publié une note sur la moralité de l'usage de certains vaccins contre la COVID-19. Cette note reprend les conclusions de la déclaration de l'Académie, en les simplifiant, pour les appliquer au cas de l'infection COVID-19. Elle encourage entre autres les producteurs et distributeurs de vaccins contre le SARS.Cov.2 à veiller au caractère éthique du vaccin qu'ils ont choisi de produire et de diffuser. Elle déclare aussi que l'industrie pharmaceutique, les gouvernements et les institutions internationales ont l'impératif

³⁵ Ewen Callaway, Nature NEWS 23 November 2020, *Why Oxford's positive COVID vaccine results are puzzling scientists Preliminary data suggest that the immunization was more effective in trial participants who received a lower dose.*

³⁶ Rebecca Robbins, Benjamin Mueller, *After admitting mistake, AstraZeneca faces difficult questions about its vaccine*, The New York Times, 25 november 2020.

³⁷ Helen Branswell, Matthew Herper, *Detailed data on AstraZeneca-Oxford Covid-19 vaccine show it has moderate efficacy*, By December 8, 2020, STAT

³⁸ van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, Avanzato VA, Bushmaker T, Flaxman A, Ulaszewska M, Feldmann F, Allen ER, Sharpe H, Schulz J, Holbrook M, Okumura A, Meade-White K, Pérez-Pérez L, Edwards NJ, Wright D, Bissett C, Gilbride C, Williamson BN, Rosenke R, Long D, Ishwarbhai A, Kailath R, Rose L, Morris S, Powers C, Lovaglio J, Hanley PW, Scott D, Saturday G, de Wit E, Gilbert SC, Munster VJ, ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques, *Nature*, 22 October 2020, vol.586, n°7830, pp.578-582. Voir methods, generation of vaccine ChAdOx1nCoV-19, p583.wdoi: 10.1038/541586-020-2608-y. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32731258

³⁹ Alex van der Eb. "USA FDA CTR For Biologics Evaluation and Research Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting" (PDF). Lines 14–22: USFDA. p. 81 https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/transcripts/3750t1_01.pdf

⁴⁰ Pontifical Academy for Life, *Declarartion, Moral Reflections on Vaccines Prepared from Cells Derived from Aborted Human Fetuses*, Vatican, 5 june 2005. Le document se trouve en ligne dans le The National Catholic Bioethics Quarterly, Autumn 2006, vol.6, n°3, pp.541-550.

moral de s'assurer du caractère éthique des vaccins contre les SARS-CoV.2 qu'ils entendent produire, autoriser ou diffuser dans leurs secteurs respectifs.

Le premier soin de l'*Académie Pontificale pour la Vie* dans sa déclaration de 2005 a été de cerner avec précision les diverses formes de coopération au mal.

Une première distinction est faite entre la *coopération active* (ou positive) au mal et la *coopération passive* (ou négative) au mal, la première se référant à l'accomplissement d'un acte de coopération à une action mauvaise qui est exécutée par une autre personne, tandis que la seconde se réfère à l'omission d'un acte de dénonciation ou d'entrave à une action mauvaise, alors qu'il y avait devoir moral d'empêcher le mal en question. Il est évident que tout type de coopération passive formelle doit être considéré comme illicite, mais même la coopération matérielle passive doit être évitée.

On parle de *coopération formelle* lorsque l'agent moral coopère à l'action immorale d'une autre personne, en partageant l'intention mauvaise de cette dernière. La coopération formelle est toujours pleinement coupable et moralement illicite.

On parle de *coopération matérielle* lorsque l'agent moral concourt matériellement à la réalisation de l'acte mauvais, sans partager l'intention mauvaise de l'acte. En d'autres termes, cette personne se trouve associée matériellement d'une façon ou d'une autre à l'acte mauvais, sans l'avoir voulu, et sans approuver cet acte. Cette coopération matérielle peut être divisée en deux catégories : immédiate et médiate.

Dans la *coopération matérielle immédiate* (directe) le sujet coopère directement à l'acte mauvais (par exemple l'infirmière qui assiste un médecin pratiquant un avortement). Dans la *coopération matérielle médiate* (indirecte) le sujet ne participe pas à l'acte immoral mais son action en facilite indirectement l'exécution - par exemple le fait de fournir des compresses stériles à une clinique pratiquant des avortements. Cette coopération matérielle peut encore se diviser en *coopération matérielle médiate à proximité* et en *coopération matérielle médiate à distance*, en fonction de la "distance" chronologique ou spatiale, qui existe entre l'acte de coopération et l'acte mauvais perpétré par l'agent principal.

Lorsque la coopération matérielle immédiate concerne une matière grave, telle qu'une atteinte à la vie humaine, elle doit toujours être considérée comme illicite, même si ceux qui collaborent ne partagent pas l'intention de celui qui commet l'acte mauvais.

Dans le cas d'une coopération matérielle médiate et si cette collaboration est indirecte, la gravité morale de la coopération, et donc son imputabilité, diminue avec l'accroissement de la distance (temporelle ou matérielle) entre l'acte de coopération et l'action mauvaise. Toutefois, même avec une importante distance (quarante ans) et une imputabilité devenue de ce fait négligeable, le fait de la coopération demeure car l'avortement ne peut être effacé de l'histoire et de la mémoire.

Comment cet enseignement s'applique-t-il à la question des vaccins ?

- Premièrement, il faut considérer comme moralement illicite toute forme de coopération formelle à un avortement. Par conséquent, quiconque - quelle que soit la catégorie à laquelle il appartient - coopère d'une manière ou d'une autre, en partageant l'intention, à la réalisation d'un avortement volontaire dans le but de produire les vaccins susmentionnés, participe, en réalité, au même mal moral que la personne qui a pratiqué cet avortement. Cette participation aurait également lieu dans le cas où une personne partageant l'intention de l'avortement se serait abstenue de dénoncer ou de critiquer cette action illicite, bien qu'elle en ait le devoir moral (coopération formelle passive). Il s'en suit que les personnes qui, connaissant l'origine des cellules humaines utilisées pour la préparation du vaccin, ne protestent pas contre l'usage de ces vaccins et ne font rien contre leur utilisation sont coupables de coopération passive, et donc imputables.

- La coopération avec le mal de l'avortement initial auquel la production du vaccin est liée atteint son plus haut niveau lorsqu'elle est le fait d'autorités nationales et internationales lorsque ces autorités, bien qu'étant au courant du problème éthique porté par le vaccin, n'en tiennent pas compte et autorisent ou même imposent l'emploi du dit vaccin dans leur zone de gouvernance. La coopération est en effet ici à la fois formelle et matérielle immédiate et ces instances portent une forte responsabilité dans l'acte mauvais initial qu'elles tolèrent ou même encouragent d'une manière ou d'une autre.
- Sont moralement condamnables la préparation, la distribution et la commercialisation de vaccins produits en utilisant du matériel biologique dont l'origine est liée à des cellules provenant d'un fœtus volontairement avorté. Il faut toutefois reconnaître que, dans la chaîne de production-distribution-marché, les différents agents coopérants peuvent avoir des responsabilités morales très variées en fonction de leur position dans la chaîne.
- Les médecins qui prescrivent l'utilisation du vaccin, et les utilisateurs du vaccin, pour eux mêmes ou pour leurs enfants, réalisent une forme de *coopération matérielle médiate très éloignée*, sans conséquences sur le plan de la responsabilité et de l'imputabilité.
- Par contre si ces mêmes médecins ou utilisateurs de vaccins approuvent l'acte d'avortement volontaire qui a permis le développement du vaccin, ils rentrent dans une coopération formelle, et leur imputabilité est entière.

En conclusion :

Il faut s'abstenir d'utiliser les vaccins posant des problèmes éthiques si cela peut se faire sans mettre en danger la santé des personnes. Dans le cas contraire, il convient d'avoir recours à un vaccin alternatif. Si l'agent infectieux contre lequel est dirigé le vaccin est très invasif, provoque des pathologies graves, a une létalité non négligeable, et s'il n'y a pas de vaccin alternatif disponible, le vaccin qui pose des problèmes éthiques sera utilisé, mais il doit être clairement dit que cette acceptation ne signifie pas approbation, mais choix d'un moindre mal, en vue du bien commun.

Comment cette réflexion générale sur les vaccins s'applique t-elle au cas particulier du vaccin AstraZeneca contre le SARS.Cov.2 ?

Ce vaccin a indiscutablement recours aux cellules T-RexHEK293 dans la préparation du vecteur viral utilisé comme « transporteur » d'informations génétiques. L'origine de cette lignée cellulaire est un fœtus humain volontairement avorté. Il y a donc coopération au mal de cet avortement de la part de tous ceux qui interviennent dans l'élaboration du vaccin et l'autorisent. Cette coopération est à la fois formelle et matérielle, ce qui implique une totale responsabilité. Cette coopération est par contre matérielle, indirecte, médiate et à distance pour les médecins qui prescrivent le vaccin et pour ceux qui l'utilisent, ce qui réduit de beaucoup leur responsabilité.

Il y a cependant un certain nombre de facteurs, propres à la fabrication du vaccin AstraZeneca contre le SARS.CoV.2, qui paraissent réduire la gravité de la responsabilité morale des producteurs et utilisateurs de ce vaccin.

1)- Le fœtus humain d'où ont été tirées les cellules de rein, à l'origine de la lignée HEK293 n'a pas été avorté en vue d'une utilisation de ses cellules en laboratoire. Celle-ci n'est venue que secondairement, après l'avortement, et il n'y avait apparemment pas de lien de causalité directe entre l'avortement et la préparation des cellules rénales humaines à partir des tissus du fœtus avorté. On a tenté d'utiliser cet argument pour justifier l'extraction de cellules humaines pour des besoins de laboratoire à partir des restes de fœtus volontairement avorté, en invoquant un double effet. Le but bon serait la collection de cellules humaines pour la recherche et le développement de vaccins. L'effet négatif serait la mort du fœtus que l'on ne recherchait pas pour elle-même. Mais ceci est

indéfendable car l'effet bon (collection de cellules humaines pour les vaccins) passe par l'effet mauvais (avortement).

2)- Les deux transfections successives auxquelles ont été soumises les cellules de rein du fœtus avorté pour aboutir à la lignée T-RexHEK293 ont introduit une transformation dans le génome des cellules, qui les a rendu différentes des cellules initiales de rein, et c'est d'ailleurs cette différence qui les rend utiles en biologie. Cela est vrai, mais la différence est minime, de l'ordre d'une mutation. La lignée T-RexHEK293 n'est pas une « cousine » des cellules de rein humaines tirées du fœtus avorté mais descendent en ligne directe de ces cellules.

3)- Les cellules T-RexHEK293 n'entrent pas en ligne de compte dans le mode d'action du vaccin, qui est génétique. Elles permettent l'obtention d'un adénovirus de transport modifié pour accueillir des gènes supplémentaires dans son génome, On pourrait donc considérer le recours à ces cellules comme un fait accessoire, complémentaire, par rapport au développement du vaccin. Cette perspective est fautive car la qualité du vaccin dépend de celle du vecteur donc des lignées cellulaires qui permettent son développement. L'utilisation des cellules T-RexHEK293 fait partie intégrante du développement du vaccin.

Ces circonstances qui pourraient être jugées atténuantes, ne peuvent abolir le fait qu'il y a bien dans le développement du vaccin AstraZeneca, utilisation d'une lignée cellulaire dérivant d'un avortement volontaire. Il est donc indiqué, d'un point de vue éthique, de ne pas utiliser ce vaccin, mais d'avoir recours à des vaccins alternatifs.

La note de la Congrégation pour la doctrine de la Foi du 21 Décembre 2020 autorise toutefois le recours, dans la lutte contre le SARS.CoV.2, à ces vaccins « *qui utilisent dans leur préparation des lignées cellulaires venant de fœtus avortés* » au cas où il n'y aurait pas de vaccin alternatif disponible ⁴¹. On ne voit pas où et quand une telle situation de pénurie en vaccins pourrait se produire. Il y a actuellement 48 vaccins contre le SARS.Cov.2, qui ne posent pas de problème éthique, et qui sont arrivés aujourd'hui au stade de l'utilisation clinique. Parmi ces 48, les vaccins à ARN messager Pfizer/BioNTech et Moderna, se distinguent par leur grande efficacité (95%) et leur sûreté. On peut donc sans problèmes se passer du vaccin Astra Zeneca (dont l'efficacité est d'ailleurs relativement basse : 70%),

Cependant, la note de la Congrégation pour la Doctrine de la Foi indique encore que le recours à des vaccins non éthiques parce que liés historiquement à un avortement volontaire, serait envisageable dans ces pays où la distribution des vaccins éthiques serait « *plus difficile en raison de conditions de stockage et de transport particulières* ». Le document fait allusion aux nécessités particulières de stockage des vaccins à ARN messager qui exigent de basses températures et donc un équipement spécial pour demeurer stables (-70° C et -20°C). En fait la compagnie Pfizer/BioNTech apporte ses propres containers de stockage là où elle opère, et ceci serait vrai pour les

⁴¹ Congregation for the Doctrine of the Faith, Note on the morality of using some anti-Covid vaccines, Rome, December 21 2020., n°2: "*In this sense, when ethically irreproachable Covid-19 vaccines are not available (e.g. in countries where vaccines without ethical problems are not made available to physicians and patients, or where their distribution is more difficult due to special storage and transport conditions, or when various types of vaccines are distributed in the same country but health authorities do not allow citizens to choose the vaccine with which to be inoculated) it is morally acceptable to receive Covid-19 vaccines that have used cell lines from aborted fetuses in their research and production process*". « En ce sens, lorsque des vaccins Covid-19 éthiquement irréprochables ne sont pas disponibles (par exemple dans les pays où des vaccins sans problèmes éthiques ne sont pas mis à la disposition des médecins et des patients, ou lorsque leur distribution est plus difficile en raison de conditions de stockage et de transport particulières, ou lorsque différents types de vaccins sont distribués dans un même pays mais que les autorités sanitaires ne permettent pas aux citoyens de choisir le vaccin avec lequel ils seront inoculés), il est moralement acceptable de recevoir des vaccins Covid-19 qui ont utilisé des lignées cellulaires provenant de fœtus avortés dans leur processus de recherche et de production. »

pays africains comme pour les pays d'Amérique Latine ou du Pacifique. La conservation du vaccin Moderna à -20°C est encore plus facile techniquement. Par ailleurs la Chine fait un très grand effort international de proposition à bas prix, pour les pays pauvres, de ses vaccins contre le SARS.Cov.2, (Sinopharm, Sinovac), qui sont des vaccins classiques, à virus atténué, efficaces, répondant aux demandes éthiques. Même dans les pays plus pauvres, des vaccins alternatifs au vaccin AstraZeneca seront donc disponibles dans un futur proche. Rappelons aussi que se taire sur le caractère non éthique du vaccin AstraZeneca reviendrait à coopérer au mal de l'avortement et à encourager d'autres compagnies à avoir elles aussi recours à des lignées cellulaires venant de fœtus humains volontairement avortés. Nous ne voulons pas de cette régression morale.