

Certains microbes peuvent nous être utiles :

Alors que certains microbes causent des pathologies plus ou moins graves chez l'être humain, d'autres nous sont au contraire très utiles dans bien des domaines. Pour rester dans la santé, on trouve des bactéries (mais également des virus et champignons) dans nos intestins, sur notre peau etc., on parle de **microbiote**. Au niveau intestinal (voir figure 1), les bactéries nous aident à **digérer certains aliments** et nous **protègent contre d'autres bactéries** qui voudraient s'attaquer à nos cellules intestinales (c'est pour cela que l'on peut prendre des probiotiques quand on souffre de troubles intestinaux). Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, les bactéries peuvent être utilisées pour **produire des médicaments**, comme c'est le cas de l'insuline pour les diabétiques. Les bactéries sont également utilisées le **traitement des eaux usées** puisqu'elles ont la capacité de dégrader certains « déchets » voire de les convertir en molécules **source d'énergie** (comme le butanol). En industrie alimentaire, les bactéries peuvent être utilisés pour produire des **yaourts**, alors que les levures sont utilisées en **boulangerie** ou en **brasserie** (voir figure 2). Les virus possèdent moins d'applications (probablement puisqu'ils ne sont pas « vivants » et dépendent d'un hôte pour vivre). L'utilisation de virus se fait surtout en recherche et dans le développement de médicaments ou de vaccins.

100 milliards de bactéries dans notre intestin. Au total, un être humain est composé de plus de bactéries que de cellules humaines !

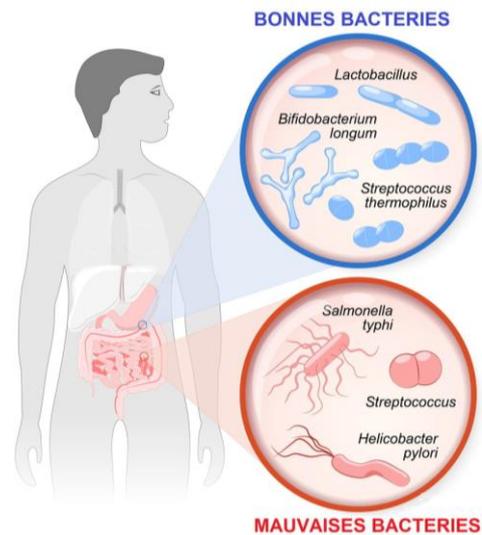


Figure 1 (à droite): Les bonnes bactéries du microbiotes intestinales sont présentées en bleu. Elles peuvent protéger contre les mauvaises bactéries comme celles présentées en rouge.

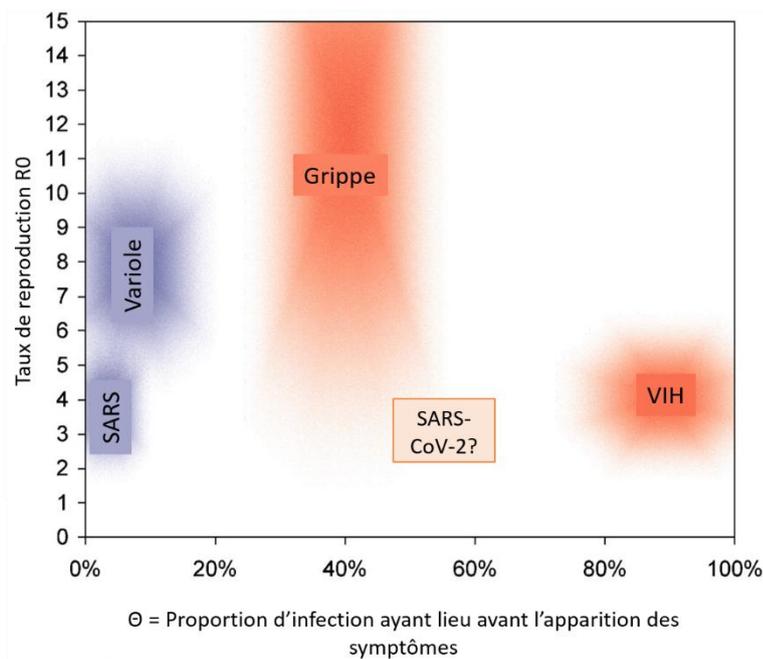
Figure 2 (en bas) : Exemple de microbes (organismes) utilisés dans l'industrie alimentaire (et cosmétique pour le vernis).

Organisme	<i>Propionibacterium</i>	<i>Aspergillus</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Streptococcus</i>	<i>Saccharomyces</i>	<i>Clostridium</i>	<i>Escherichia</i> <i>Acetobacter</i>
	↓	↓	↓	↓	↓
	CO ₂ , propionic acid	Lactic acid	CO ₂ , ethanol	Acetone, isopropanol	Acetic acid
Produit fermenté					
	Emmental	Cheddar, yaourt, sauce soja	Bière, vin	Vernis à ongle, alcool à friction	Vinaigre

Comment un virus apparaît-il chez l'être humain ?

Le poster présente l'importance du R_0 pour la transmission du virus. Ce R_0 prend en compte la **transmissibilité du virus**, la **durée de la période contagieuse** et la **fréquence de contacts** entre êtres humains. Ceci permet de mettre en évidence l'importance des mesures prises : les gestes barrières pour diminuer la transmissibilité du virus, l'isolement pendant la période contagieuse, et les mesures de restrictions des contacts (limitation des transports inter-régionaux, couvre-feu, confinement etc.).

Le R_0 n'est pas le seul paramètre à prendre en compte pour **évaluer le risque épidémique** d'un virus. Le paramètre que l'on appelle θ , qui représente la **proportion de transmission pendant la période asymptomatique**, est également très important. En effet, si l'on n'est pas malade, on a tendance à moins faire attention à nos contacts et par conséquent transmettre plus facilement le virus. Le graphique ci-dessous représente le paramètre θ et le R_0 de certains virus :



Sur cette figure on peut voir que la quasi-totalité des contaminations par le VIH se fait avant la phase asymptomatique.

Pour le SARS (ou SARS-CoV-1), la période d'incubation (asymptomatique) étant réduite, les transmissions se faisaient quand les personnes étaient déjà malades.

Pour le SARS-CoV-2, puisque même les personnes asymptomatiques peuvent transmettre le virus, on estime à plus de 50% les contaminations se faisant avant l'apparition (s'il y a) de symptômes.

Les Coronavirus, virus à ARN peu variables : uniques en leur genre ?

A chaque fois qu'un virus rentre dans une cellule, il va se **multiplier** (c'est un peu sa façon de se reproduire). Pour se multiplier, il va devoir **recopier des milliards de fois son génome**. Les molécules responsables de recopier le génome sont des polymérase soit à ARN (pour les virus à ARN) soit à ADN (pour les virus à ADN). Les **polymérase à ARN font beaucoup d'erreurs** : cela n'a pas vraiment de conséquence pour les ARN de nos cellules (car ils seront détruits et remplacés par d'autres) mais cela induit une **grande variation du génome des virus à ARN¹**. En revanche, les polymérase à ADN font beaucoup moins d'erreurs, les virus à ADN sont donc moins variables. Qu'en est-il des **Coronavirus** ? Ces virus possèdent une **polymérase à ARN** qui a acquis, comme les polymérase à ADN, la **capacité de vérifier son travail et de corriger ses erreurs** ; elle fait donc **10 à 1000 fois moins d'erreurs** que ses contreparties n'ayant pas la capacité d'autocorrection. C'est de cette faible variation que naît l'espoir d'une stratégie vaccinale efficace.

D'autres explications illustrent pourquoi le SARS-CoV-2 est moins variable que, par exemple, le virus de la grippe ou celui du VIH.

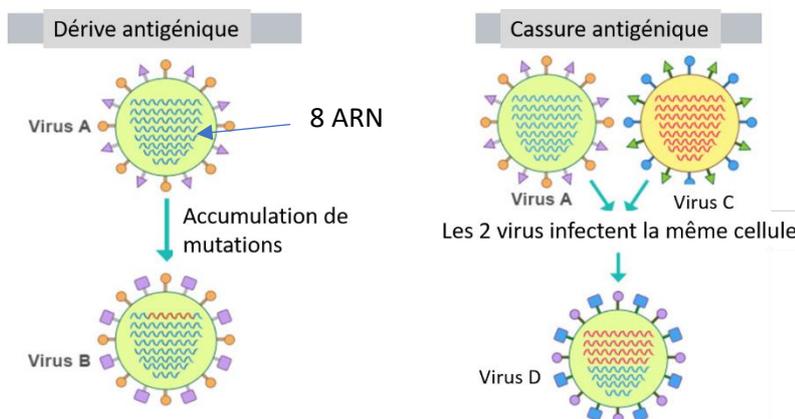


Figure 1 : Variation du virus de la grippe.

Le virus de la grippe (Influenza virus) est un virus à ARN qui n'est **pas capable de corriger ses erreurs** : cela induit des **mutations**, on parle de dérive génétique créant de nouveaux variants.

Ce virus possède aussi **8 ARN** contrairement à 1 seul pour les Coronavirus. Lorsque 2 virus de la

grippe rentrent dans la même cellule, les 8 morceaux d'ARN de chacun (donc 16 au total) vont pouvoir s'échanger et **créer un virus recombinant** (ou chimérique) : on parle de cassure antigénique.

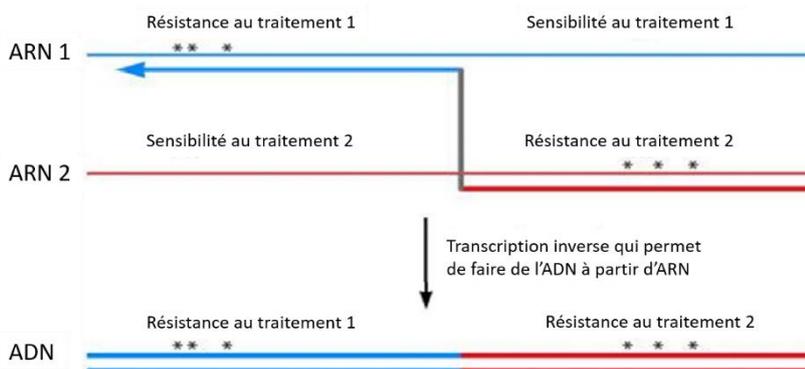


Figure 2 : Variation du virus VIH.

Concernant le VIH (virus du SIDA), il appartient au groupe des rétrovirus. Ces virus ont **2 ARN**, un représenté en bleu sur la figure ci-contre et l'autre en rouge. Il se peut que l'ARN bleu permette au virus d'être résistant au traitement 1 et l'ARN rouge permet la résistance au traitement 2. Les rétrovirus ont la

particularité de **pouvoir fabriquer de l'ADN à partir des 2 ARN qu'ils possèdent**. La protéine qui va faire cela (transcriptase inverse) peut utiliser les ARN bleu et rouge pour faire un ADN qui contient un peu des deux. Suivant comment cela se produit, on peut arriver au cas présenté par la figure ci-contre, où **l'ADN porte maintenant les résistances aux 2 traitements**. Tous les virus qui seront produits à partir de ce moment seront donc résistants aux 2 traitements. Puisque les Coronavirus ne possèdent qu'un ARN et ne peuvent pas s'intégrer dans le génome, ce mécanisme est donc impossible chez ces virus.

¹ **Attention** : un génome qui varie peut avoir des effets bénéfiques pour le virus (apparition de variants plus contagieux, résistants) mais il ne faut pas oublier que **la plupart des mutations (qui arrivent tous les jours) sont délétères pour le virus et l'empêchent de se multiplier**.

Objectif de la vaccination à l'échelle individuelle :

Si la première injection du vaccin permet de préparer notre système immunitaire contre le vrai virus, **pourquoi doit-on avoir plusieurs doses ?** En fait, lorsque l'on rencontre un virus pour la première fois, que ce soit par infection ou vaccination, cela induit une réponse immunitaire qui va **produire seulement quelques cellules mémoires et quelques anticorps**. Par contre, si l'on voit le virus une 2^{ème} fois, notre système immunitaire va le reconnaître à nouveau et va **produire beaucoup plus d'anticorps et de cellules mémoires** (voir figures 1 et 2). Et ce n'est pas tout, les anticorps produits, en plus d'être plus nombreux, sont aussi meilleurs ! C'est-à-dire qu'ils ont une **meilleure capacité à neutraliser le virus**, ils **survivent plus longtemps** et peuvent même rejoindre les muqueuses pour protéger les sites par lesquels le virus entre. Notre système immunitaire c'est un peu comme notre cerveau, si on lui répète les choses, il s'en souvient mieux, plus rapidement et il oublie moins (durée de vie des anticorps !).

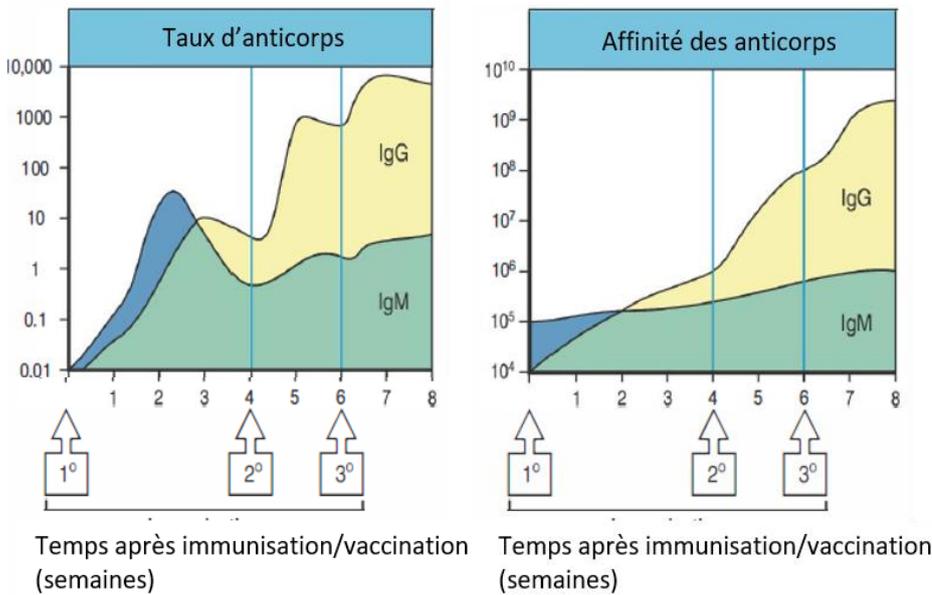


Figure 1 : Augmentation du taux d'anticorps et de leur affinité grâce à la vaccination.

La figure ci-contre montre le taux d'anticorps (appelés IgG et IgM) à gauche et l'affinité des anticorps (à droite) c'est-à-dire leur capacité à reconnaître des fragments du virus.

Dans cette figure on peut voir que 3 injections de vaccin ont été réalisées (chiffres 1, 2 et 3 en bas). Après la 1^{ère} dose, le taux d'anticorps augmente (figure de gauche) mais l'affinité n'augmente guère (droite). Par

contre, après la 2^{ème} dose, le taux d'anticorps et leur affinité augmentent (surtout pour les IgG, cela tombe bien car ce sont les anticorps que l'on souhaite induire pour mieux protéger contre le virus).

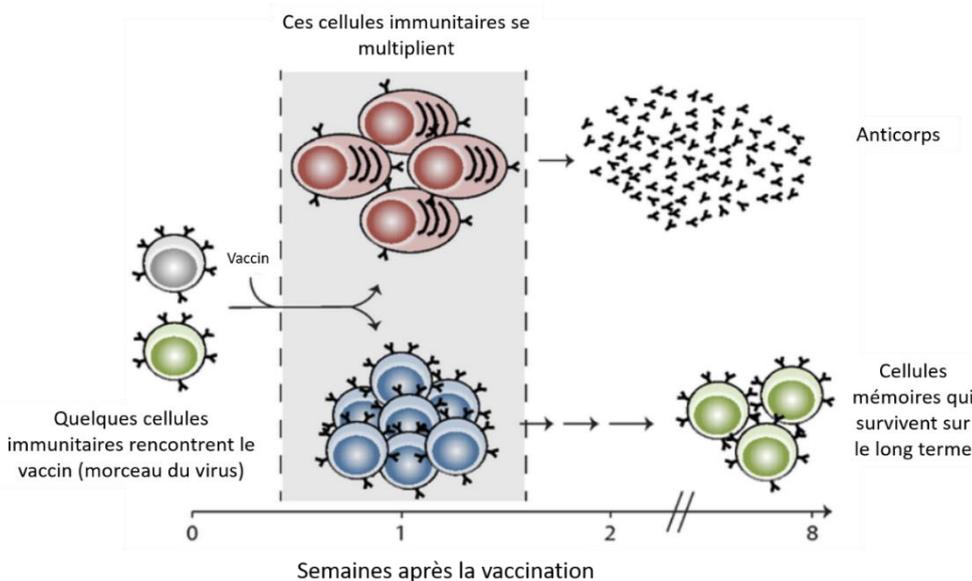


Figure 2 : Développement des cellules mémoires après vaccination.

La figure ci-contre montre qu'après vaccination, certaines cellules immunitaires sont capables de donner des cellules « mémoires » qui survivent sur le long terme.

Aparté sur le choix de la protéine S pour les vaccins : C'est cette protéine qui est exposée à la surface du virus (donc elle est visible par notre système immunitaire) et c'est elle qui est **responsable de l'entrée du virus** dans nos cellules : **si on la bloque, on peut espérer empêcher l'entrée du virus !**

Objectif de la vaccination à l'échelle de la population :

C'est grâce à la vaccination que l'on peut empêcher un virus de circuler. Si le virus n'existe pas chez l'animal, alors, si on arrive à empêcher l'infection chez les êtres humains, ce virus devrait pouvoir être **éradiqué**. C'est ce que l'on a observé avec la variole (voir figure 1). En 1959 l'OMS et l'ONU mettent en place un programme d'éradication du virus de la variole, qui avait déjà disparue aux Etats-Unis et presque en Europe. Ce programme a permis d'éradiquer la variole en 1979 comme le montre le graphe ci-dessous.

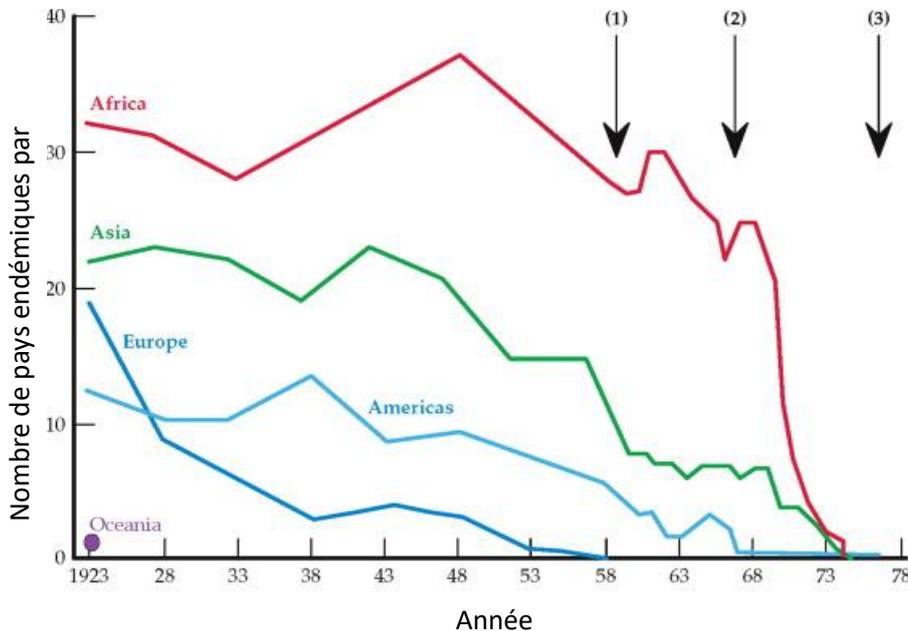


Figure 1 : Graphique montrant l'évolution du nombre de pays endémiques pour la variole, jusqu'à éradication.

D'autres virus pourraient être éradiqués de la planète, comme c'est le cas de la poliomyélite, dont l'objectif était une éradication en 2008 mais le virus circule toujours actuellement (mais bien moins qu'en 1988 puis que le nombre de cas a diminué de 99,9%).

Les pionniers pour éradiquer les maladies sont les Nord-Américains. **Aux Etats-Unis, 5 maladies ont été éradiquées en plus de la variole : Poliomyélite, Diphtérie, Oreillons, Rougeole, Rubéole**. Le vaccin ROR est celui qui a permis d'éradiquer 3 de ces 5 maladies. Malheureusement, en Europe, puisque la rougeole, les oreillons et la rubéole circulent peu (grâce à nos prédécesseurs qui se sont fait vacciner), la **population actuelle ne voit plus l'intérêt de vacciner les enfants** contre ce virus... Le résultat inévitable est déjà constaté : une ré augmentation du nombre de cas de rougeole, comme présenté par la figure 2 ci-dessous.

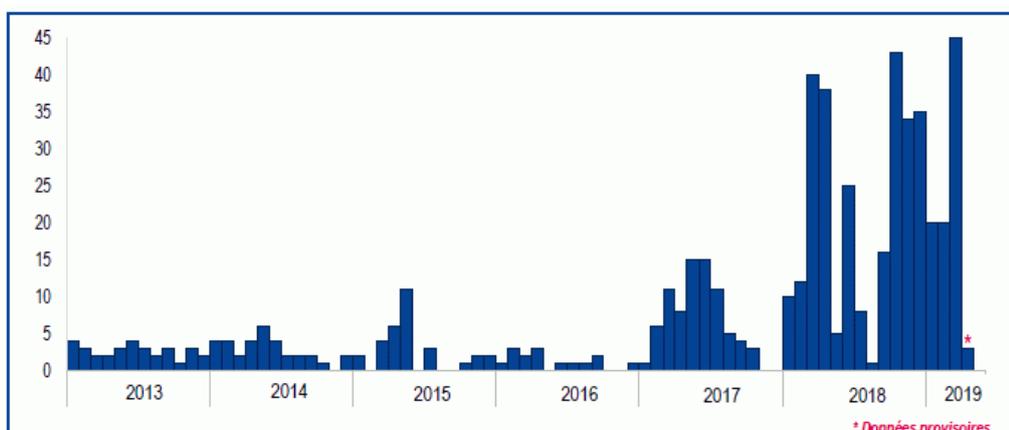


Figure 2 : Evolution du nombre de cas de rougeole déclarés par mois en Ile de France entre le 1^{er} janvier 2013 et le 7 avril 2019 (Source : Santé Publique France).

Comme montré par le poster 3, le laboratoire produisant le vaccin consacre **70% de son temps à des contrôles de qualité et sécurité** sur son produit. Le texte suivant relate plutôt les contrôles qualités et réglementation pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) par les autorités compétentes.

La réglementation européenne classe les vaccins dans les médicaments immunologiques. Leur commercialisation, ou mise sur le marché, obéit donc aux mêmes règles que celles qui sont appliquées aux médicaments. Il existe **deux types de procédures : celle centralisée et celle décentralisée**. La **procédure centralisée** est gérée et coordonnée par **l'Agence européenne des médicaments (EMA)** via un comité spécialisé : le Comité des médicaments à usage humain (CHMP). Deux États désignés comme rapporteurs par le comité évaluent le dossier et transmettent leur rapport aux autres États pour commentaires. Le CHMP émet alors un avis qu'il transmet ensuite à la **Commission européenne**. C'est elle qui prend la **décision administrative (accord ou refus d'AMM)**. La **procédure décentralisée** est gérée au niveau national. Ce sont les **autorités nationales compétentes (en France l'ANSM)** qui délivrent les AMM. En France, la procédure nationale concerne des médicaments autorisés uniquement en France.

Les conditions de mise sur le marché des vaccins sont renforcées par rapport à celles des autres médicaments. Les **vaccins ont la particularité de faire l'objet d'un double contrôle** (par l'industriel et par une autorité indépendante) et ce pour **100% des lots de vaccin** avant leur mise sur le marché (réglementation européenne). À **chaque étape de fabrication**, l'industriel réalise de nombreux **contrôles** relatifs à la qualité, l'efficacité et la **sécurité** du produit (présence de la substance active dans les quantités attendues, pureté, vérification de l'élimination des produits intervenant dans la fabrication, etc.) Quant à la procédure de contrôle par l'autorité indépendante, elle consiste en la **revue complète du dossier de fabrication des lots et en un contrôle (identité, activité et sécurité) de chaque lot par les laboratoires de l'ANSM**. Les éléments de contrôle sont établis par la Direction européenne de la qualité du médicament (EDQM). Lorsque les contrôles sont conformes, un certificat de libération de lot est délivré. Ce certificat permet de faire circuler le lot sur l'ensemble du marché européen.

Le contrôle de libération de chaque lot par une autorité indépendante, en parallèle du contrôle effectué par le fabricant, est une **garantie supplémentaire de la sécurité et de la qualité pharmaceutique** des vaccins au cours du temps.

Les **laboratoires de l'ANSM**, en qualité de laboratoire national officiel de contrôle en France, **constituent le centre le plus important de libération de lots de vaccins en Europe**. Près de **40% des lots de vaccins utilisés en Europe et environ 50% des doses de vaccins administrées en France** chaque année sont libérées par l'Agence française. L'ANSM contrôle et libère également des lots pour les programmes de vaccination sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Lors des contrôles qualité, il s'agit principalement de tester les paramètres suivants :

- identité, c'est-à-dire l'adéquation du produit fini avec ce qui est attendu ;
- activité du vaccin en laboratoire ou chez l'animal ;
- stabilité des composants du produit ;
- sécurité microbiologique, c'est-à-dire absence de contamination par des micro-organismes étrangers.

Indispensable pour comprendre la biologie moléculaire : de l'ADN à la protéine en passant par l'ARNm

- **ADN : acide désoxyribonucléique** : information génétique (**génome**) qui, chez les cellules humaines, est contenue dans le noyau. L'ADN est transmis à la descendance, il dicte le développement et le fonctionnement de nos cellules.

- **ARN : acide ribonucléique**. Il en existe de **différentes sortes** : ARNm, ARNt, ARNr, ARNnc, etc. Ils remplissent tous des fonctions différentes.

- **L'ARNm (ARN messenger)** est une **photocopie d'une région de l'ADN** qu'on appelle **un gène**. Un gène est une région de l'ADN qui code une protéine, c'est-à-dire qu'il contient une **information précisant la protéine qui doit être produite** à partir de ce morceau d'ADN. Pour pouvoir donner une protéine, l'ADN doit d'abord **être recopié (on dit transcrit) en ARNm**. Puis cet **ARNm sert de modèle pour produire (dit traduire) une protéine**.

- **Protéine** : molécule qui est **codée par l'ADN, produite à partir d'ARNm**, et qui remplit diverses fonction dans les cellules, permettant leur bon fonctionnement.

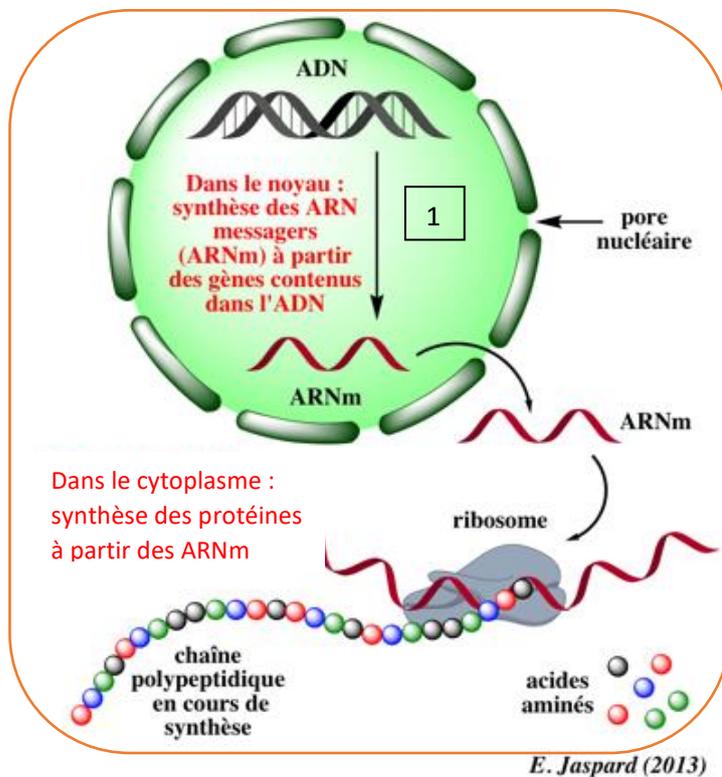


Figure 1 : La cellule humaine est **délimitée par une « membrane »**, c'est le contour en **orange**. Dans cette cellule, en vert est représenté le **noyau qui contient le génome**, c'est-à-dire l'ADN.

1. Une région de l'ADN (**un gène**) sert de **modèle pour faire de l'ARNm**.

2. **L'ARNm sort du noyau** pour aller dans ce qu'on appelle le cytoplasme, là où on trouve les « machines » qui permettent de produire les protéines.

3. Ces machines sont appelées ribosomes et **l'ARNm en rouge sert de modèle** pour que le ribosome produise la **protéine** (dite chaîne polypeptidique) faite des petites boules de couleur successives. Une fois la protéine entièrement produite, cette dernière va pouvoir remplir sa fonction dans la cellule.

Les Vaccins (dont à ARNm) pour traiter les cancers ?

Les vaccins sont souvent présentés comme arme **prophylactique** (anticipatrice) permettant d'éviter de contracter une maladie potentiellement grave. C'est donc ce qui les oppose principalement aux « traitements » anaphylactiques (après avoir contracté la maladie), bien que les vaccins et les traitements soient très différents sur plein d'autres aspects, notamment le mécanisme d'action.

Mais alors, est-il possible que des vaccins soient **utilisés comme traitement**, c'est-à-dire après le début de la maladie ? Un immense champ d'application des **vaccins « thérapeutiques »** est la **cancérologie**.

Le grand problème qui se pose quand on veut faire un vaccin pour soigner un cancer c'est que normalement le **vaccin permet de préparer notre système immunitaire contre quelque chose d'étranger**, que les immunologistes appellent le « non-soi ». Mais alors, puisque les **cellules tumorales sont nos propres cellules**, elles doivent donc être considérées comme le « soi » par le système immunitaire qui ne peut donc pas attaquer ces cellules ? En réalité, les **cellules cancéreuses présentent tellement d'aberrations (mutations) que les molécules qu'elles possèdent ne sont pas vraiment du « soi »**.

Ainsi, l'idée derrière l'utilisation des vaccins en oncologie est de trouver des molécules qui sont uniquement présentes sur les cellules tumorales et de les incorporer dans une stratégie vaccinale pour aider le système immunitaire à combattre la tumeur. Les vaccins en oncologie rentrent donc dans la grande catégorie thérapeutique qu'est **« l'immunothérapie »²**.

Certains vaccins sont constitués de fragments de cellules tumorales, d'autres sont constitués uniquement des **molécules spécifiques de la tumeur (appelées TSA ou TAA** pour Antigènes Spécifiques à la Tumeur, en anglais). Aujourd'hui, un vaccin est autorisé, le Sipuleucel-T (Provenge), pour le traitement des cancers de la prostate hormono-indépendants, dont le fonctionnement est présenté en figure 1 (au dos de la page).

Et ce n'est pas tout puisqu'actuellement, **183 essais cliniques sont en cours pour des vaccins contre les tumeurs et 356 essais sont en phase de recrutement pour bientôt commencer**.

Parmi les essais en cours, certains, au lieu d'utiliser les protéines comme antigènes, utilisent l'ARNm ! En effet, des équipes de l'Université de Mayence en partenariat avec les laboratoires BioNTech, ont publié les conclusions de leur essai de phase I utilisant un **vaccin ARNm pour traiter le mélanome**. Les résultats obtenus sont encourageants : **certains patients présentent une diminution du volume tumorale voire une régression totale**.

Enfin, le groupe du Pr. Sahin (BioNTech) a récemment montré chez la souris qu'un **vaccin ARNm était capable de stopper voire inverser la progression d'un modèle murin (souris) de sclérose en plaque** ! Les vaccins ARNm pourraient donc offrir une alternative thérapeutique dans les pathologies auto-immunes ? Le chemin est encore long, puisque ces résultats ont été montrés chez la souris, animal très différent de l'être humain.

Ressources : <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2020/asco-gu-2020-prostate-cancer/119334-asco-gu-2020-a-comparison-of-sipuleucel-t-product-parameters-from-two-phase-iii-studies-provent-in-active-surveillance-postate-cancer-and-impact-in-metastatic-castrate-resistant-prostate-cancer.html>

Et : An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma, Ugur Sahin et al., Nature, Vol 585, Sept. 2020.

² **L'immunothérapie** est la grande avancée en oncologie de ces dernières années. Les cellules cancéreuses possèdent des molécules qui vont empêcher le système immunitaire d'éliminer la tumeur. L'immunothérapie vise à « lever l'inhibition », c'est-à-dire empêcher la tumeur de rendre le système immunitaire inactif. L'immunothérapie peut être efficace seule ou en combinaison. L'avantage est qu'elle présente beaucoup moins d'effets secondaires que la chimiothérapie.

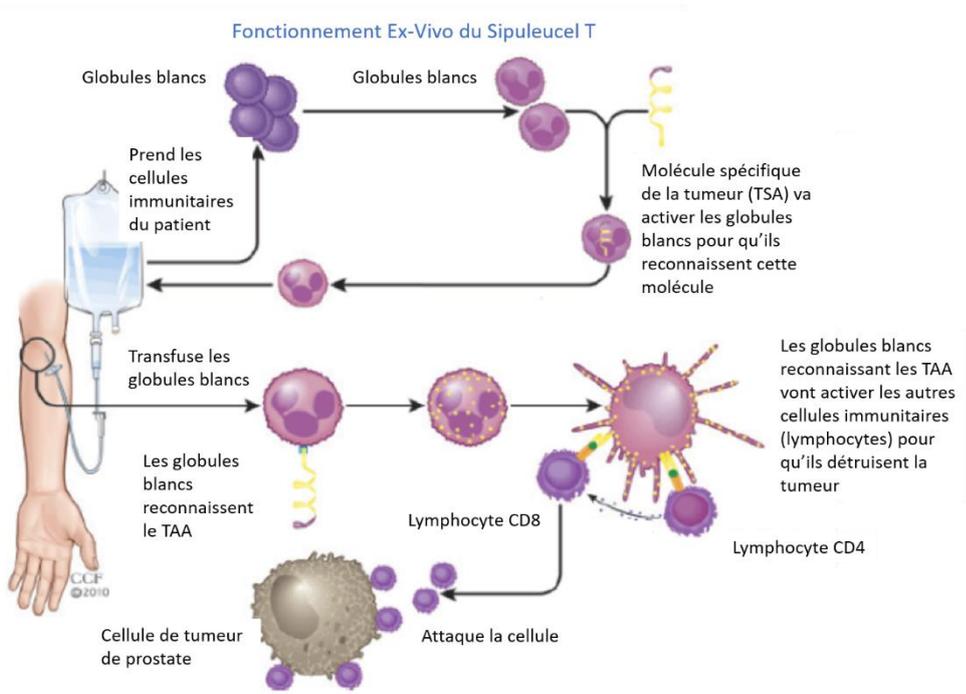


Figure 1 : Fonctionnement du Sipuleucel T.

Qu'est-ce que la thérapie génique ?

Comme nous l'avons déjà dit (dans : *Les Coronavirus, virus à ARN peu variables : uniques en leur genre ?*), les mutations affectant les ARNm de nos cellules ne sont pas importantes puisque les ARNm sont renouvelés. En revanche, les **mutations « graves » sont celles qui touchent le gène** car tous les ARNm et protéines issus de ce gène seront mutants. C'est pourquoi, chez les personnes souffrant de **mutations dans des gènes très importants**, on va devoir aller **remplacer ce gène par un qui ne contient pas de mutation** afin de pouvoir produire des ARNm et protéines normales. C'est dans ce cadre que l'on parle de **thérapie génique**.

Prenons l'exemple des premiers essais de thérapie génique chez l'être humain. Il s'agit d'essais pour traiter la maladie DICS ou **Déficit Immunitaire Combiné Sévère**, plus connu sous le nom des « **enfants bulles** ». Les mutations peuvent survenir dans différents gènes, dont le **gène appelé ADA**, que nous utiliserons par la suite. Les patients qui ont cette mutation n'ont **aucun lymphocyte B et T (cellules de l'immunité)** et succomberaient donc à la moindre infection. Les **pistes de traitements avant la thérapie génique étaient :**

- **Injection d'ADA-PEG** : la protéine ADA (stabilisée par du polyéthylène glycol, PEG) est donnée aux enfants. Puisque la protéine a une vie courte, il faut faire des piqûres une fois par semaine.
- **Greffe de moelle osseuse**. Cela nécessite un **donneur compatible**, sinon la greffe est rejetée. Des effets graves, mortels, peuvent survenir (rejet de l'hôte par le greffon, réactivation de virus latents).

Ainsi, remplacer le gène muté par un gène « normal » paraît la solution optimale : pas de soucis de rejet immunitaire et traitement en une seule injection.

Les premiers essais cliniques datent des années 1990. Il y eut **premièrement des échecs** bien-sûr, puisque les connaissances en 1990 n'étaient pas les mêmes qu'aujourd'hui. Par exemple, le traitement était **efficace 1 an** puis il fallait recommencer, ou alors certains patients (enfants) ont **développé des cancers** (la plupart guéris). Maintenant la thérapie génique a été extrêmement **améliorée et sécurisée** grâce à la prise en considération de plusieurs observations.

Ainsi, la thérapie génique d'aujourd'hui (voir figure 1) vise à isoler les **cellules souches hématopoïétiques (immunitaires) à partir du sang des enfants**. Ensuite, ces cellules sont infectées par **des virus inoffensifs** qui vont **amener le gène dans le noyau**. L'une des seules familles de virus à pouvoir **rentrer dans le noyau et s'intégrer dans notre ADN** est la famille des **Rétrovirus** (celle contenant le VIH). Les rétrovirus que l'on utilise sont **hautement sécurisés** : ils sont appelés **SIN pour self inactivating (auto-inactivateurs)**. C'est-à-dire que dès lors qu'ils s'intègrent dans notre génome ils ne sont plus fonctionnels.

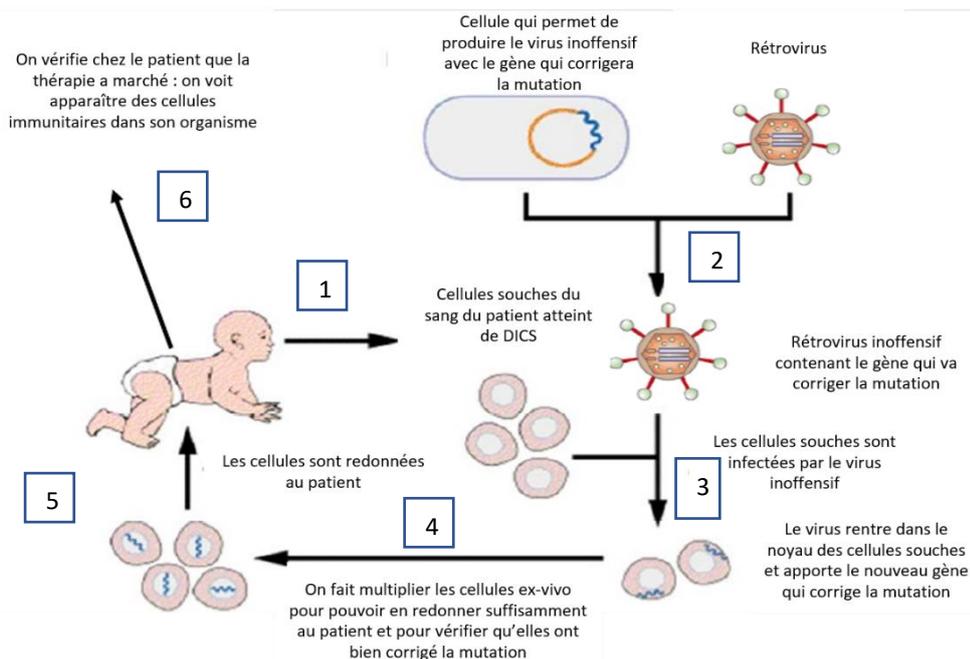


Figure 1 :
Fonctionnement de
la thérapie génique.

Les avancées sur la thérapie génique ont permis de commercialiser plusieurs médicaments :

- Glybera (1^{ère} autorisation en Europe, 2012) pour le traitement des hypertriglycémies dues à une déficience en LPL.
- Imlygic (2016, USA), pour le traitement de certains cancers.
- Strimvelis (2016, Europe) pour le traitement de ADA-DICS.
- Luxturna (2018, Europe) pour le traitement des dystrophies rétiniennes héréditaires.
- Zolgensma (2019, USA, 2020 Europe) pour le traitement d'amyotrophie spinale. Ce dernier est le traitement le plus cher du monde, avec un prix compris entre 2 et 5 millions de dollars. Cependant, puisqu'utilisé en une seule injection, il reste « moins cher » que le traitement à vie des patients n'ayant pas pu bénéficier du Zolgensma (coût à vie : 4,2 à 6,6 millions de dollars).

Explications et données en plus sur les essais cliniques :

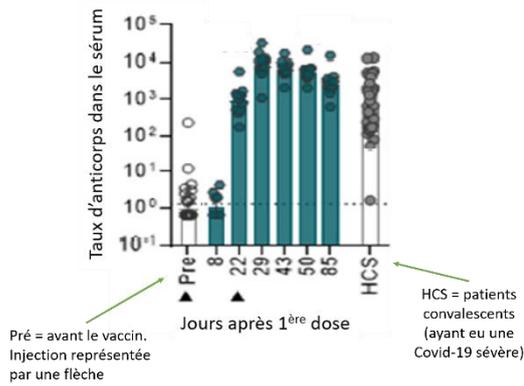


Figure 1 : On voit que le **taux d'anticorps** chez les patients avant d'être vaccinés (barre blanche « pre » à gauche) est faible. Huit jours après la 1^{ère} dose, le taux d'anticorps est toujours très faible : c'est normal car il faut une dizaine de jour pour commencer à produire des anticorps lorsque l'on rencontre un morceau de virus pour la première fois. Au 22^{ème} jours, juste après la 2^{ème} dose, on voit que les anticorps ont augmenté : la deuxième barre verte est plus haute que la première. 7 jours après la 2^{ème} dose (29 jours), le taux d'anticorps atteint un maximum et semble rester élevé au moins 85 jours après le début de la vaccination. On peut également voir que la vaccination induit plus d'anticorps que la contamination par le virus (la barre blanche à droite, appelée HCS pour les patients convalescents, est moins haute que les barres vertes).

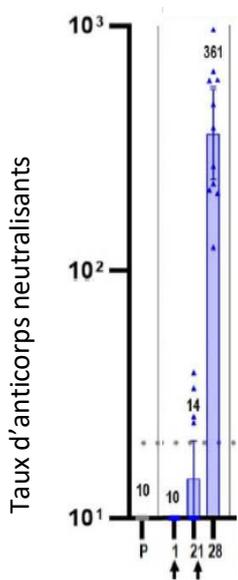


Figure 2 : Les barres bleues représentent le **taux d'anticorps neutralisants**. Chez les personnes **non vaccinées** (indiquées par un P à gauche), ce **taux est très faible**. Cela en va de **même pour les patients 1 jour après vaccination** (indiqués par un 1 et une flèche). Par contre à **21 jours après la vaccination** on observe une **augmentation légère du taux d'anticorps neutralisants**. La **2^{ème} dose** permet **d'augmenter considérablement ces anticorps neutralisants** : la barre bleue de droite (indiquée par le jour 28) est bien plus haute que les autres barres. Cela est expliqué par le fait que le rappel du vaccin permet d'améliorer l'affinité des anticorps, c'est-à-dire leur capacité à reconnaître le virus.

Figure 3

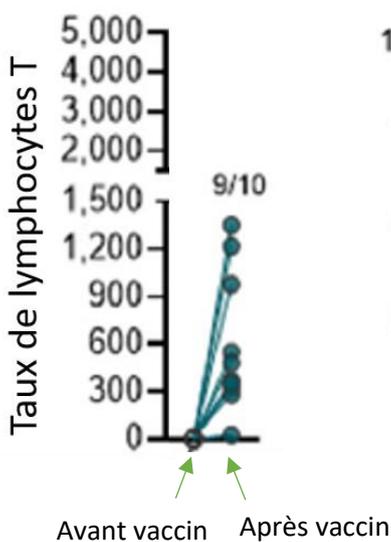


Figure 4

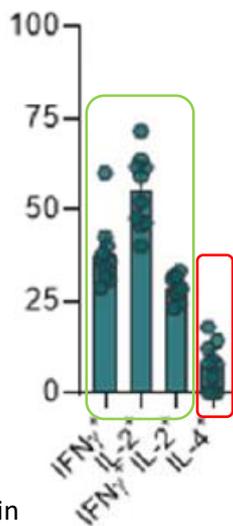


Figure 3 : Les lymphocytes T sont également très importants pour protéger notre corps contre les microbes. **Un bon vaccin induit des anticorps mais aussi des lymphocytes T**. Sur cette figure on peut voir qu'avant le vaccin le taux de lymphocytes T reconnaissant le virus SARS-CoV-2 est nul (il est à 0, à gauche). Après vaccination par le vaccin de Pfizer BioNTech, ce taux **augmente de 300 à 1500 fois !** De plus, comme le montre la **figure 4**, le vaccin induit une **augmentation des bonnes molécules de l'immunité**, c'est-à-dire celle qui sont protectrices (**encadrées en vert**), et pas des mauvaises molécules (**encadrée en rouge**).

Qu'est-ce qu'un anticorps monoclonal ? (sources : site Vidal).

Les anticorps monoclonaux sont des **anticorps fabriqués par des cellules que l'on cultive en laboratoire**. Monoclonal veut dire que tous les anticorps sont **issus du même parent ou lymphocyte B** (à l'inverse de polyclonal). Ainsi, **ils reconnaîtront tous le même endroit d'une protéine**.

Plus de **30 anticorps monoclonaux sont commercialisés** aujourd'hui en France pour le traitement de **maladies inflammatoires chroniques** (telles que la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, etc.), **de cancers et du rejet de greffe**.

Dans **les maladies inflammatoires**, le plus souvent auto-immunes, le **système immunitaire réagit de manière anormale** en s'attaquant à des cellules du corps auxquelles il ne devrait pas être sensible. Les anticorps monoclonaux développés pour traiter ces maladies ont pour cible des protéines qui sont impliquées dans cette réaction immunitaire anormale. En neutralisant ces protéines, il est possible de réduire voire de bloquer l'aspect auto-immun de la maladie.

Les anticorps monoclonaux utilisés dans le **traitement des cancers ont divers modes d'action**. Certains visent à **neutraliser** des substances nécessaires à la **croissance des tumeurs**, d'autres se fixent sur des récepteurs membranaires et **bloquent la prolifération** de ces cellules cancéreuses et, enfin, certains **empêchent la formation des nouveaux vaisseaux** sanguins dont la tumeur a besoin pour grossir. Il est également possible **d'attacher une molécule de chimiothérapie sur un anticorps** qui reconnaît les cellules cancéreuses. Ainsi, la chimiothérapie est amenée au plus près de sa cible. On parle alors d'« **anticorps conjugués** ».

Les anticorps monoclonaux sont aujourd'hui injectés en voie intraveineuse, donc **nécessitent une hospitalisation**. Les anticorps monoclonaux qui interfèrent avec le système immunitaire peuvent augmenter la vulnérabilité à certaines maladies et justifient une surveillance rapprochée.

Figure 1 : Comment fonctionnent les anticorps monoclonaux contre la Covid-19 ?

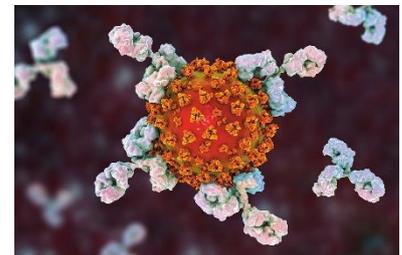
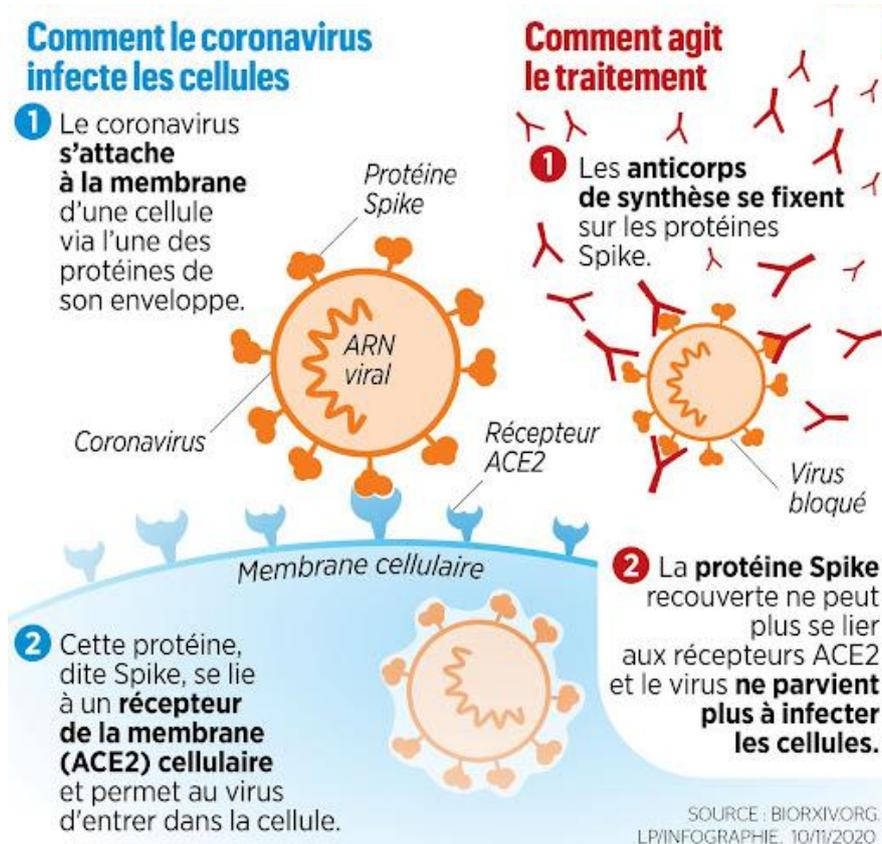


Figure 2 : anticorps sur le virus SARS-CoV-2

Pourquoi utiliser plusieurs anticorps monoclonaux en combinaison ? Car cela permet de **limiter les risques d'apparitions de variants**. Dans ce sens, les anticorps générés par les vaccins, puisqu'ils reconnaissent différents endroits de la protéine S, sont peu susceptibles de favoriser l'émergence de variants.