

La course à l'immunisation contre la COVID-19 : un contexte pour enseigner les procédés de fabrication d'un vaccin

Un compte-rendu de la classe de maître « Dix (quatorze) protéines qui ont changé le visage du monde... » animée par Louis-Philippe Hamel, chercheur scientifique et gestionnaire chez Medicago

Geneviève Allaire-Duquette, Université de Tel Aviv

Depuis décembre 2019, quatorze protéines formant le virus SRAS-CoV-21 ont littéralement changé le visage du monde. Depuis la toute première observation d'une nouvelle forme de pneumonie sévère dans la ville de Wuhan (province de Hubei, Chine) jusqu'au séquençage du virus à acide ribonucléique (ARN), il ne s'est passé que quelques semaines. À partir de la séquence génétique du virus, il n'aura ensuite fallu qu'une vingtaine de jours pour voir apparaître les premiers candidats vaccins. Le monde entier est désormais entré dans une course folle pour produire des milliards de doses d'un vaccin contre la COVID-19 à la fois sécuritaire et efficace. Or, bien que le développement des vaccins contre cette maladie ait l'apparence d'un sprint, il n'en demeure pas moins que le processus doit passer par des points de contrôle, de la recherche jusqu'aux essais cliniques. Jamais nous n'avons eu un accès aussi privilégié à ce qui se passe entre les murs des centres de recherche et des compagnies pharmaceutiques qui produisent le vaccin tant attendu. La conjoncture se prête donc bien à la contextualisation de l'enseignement du procédé de fabrication des vaccins en classe de sciences, notamment prévu au Programme de formation de l'école québécoise en troisième secondaire.

En effet, la Progression des apprentissages au secondaire en Science et technologie (ministère de l'Éducation, du Loisir et du Sport, 2011) prévoit que les élèves québécois de troisième secondaire apprennent à « Décrire le procédé de fabrication d'un vaccin ». L'histoire des sciences recèle des exemples fascinants de développement de vaccins (Société historique du Québec,

2020). Au 18^e siècle, le médecin Edward Jenner se serait inspiré d'une technique utilisée en Chine au Moyen-Âge pour inoculer du pus contenant une version bénigne de la variole. Cette maladie portait le nom de « vaccine ». Un siècle plus tard, Louis Pasteur a mis au point un vaccin contre la rage à partir d'une source atténuée du virus et a sauvé la vie d'un enfant de neuf ans, mordu par un chien soupçonné d'être enragé. Certains vaccins attendent malheureusement toujours d'être découverts, par exemple celui du VIH/sida (virus de l'immunodéficience humaine/syndrome d'immunodéficience acquise). Or, alors que les vaccins peuvent parfois sembler chose du passé pour les élèves du secondaire, un processus de développement du vaccin contre la COVID-19 se déroule aujourd'hui sous nos yeux. Ce processus permet de contextualiser les apprentissages relatifs au procédé de fabrication des vaccins. Dans cet article, nous jetons un coup d'œil aux grandes étapes du développement de ce vaccin tant attendu.

Découverte de la pathologie

En décembre 2019, la première description scientifique d'une nouvelle pathologie semblable à une pneumonie sévère et atypique est publiée à partir des 41 premiers cas recensés de la maladie COVID-19 à Wuhan. Le séquençage génétique du SRAS-CoV-2 s'en suit très rapidement. Le virion de SRAS-CoV-2 est identifié comme un coronavirus, le septième étant en mesure d'infecter l'être humain reconnu à ce jour. Il est sphérique et figure parmi les gros virus (100-125 nm). Il a de

plus pour caractéristique d'être enveloppé d'une membrane lipidique. C'est d'ailleurs cette couche lipidique qui le rend vulnérable aux savons et aux solutions hydroalcooliques, qui entraînent sa rupture. La source primaire d'infection demeurera sans doute inconnue, mais un vecteur de propagation semble être le marché de fruits de mer et d'animaux vivants de Wuhan (Wang, Li, Li et al., 2020).

Lorsqu'ils infectent les êtres humains, les coronavirus (figure 1) ciblent principalement les cellules des voies respiratoires et gastro-intestinales pour infecter leurs hôtes. L'humain, mais aussi la chauvesouris, le pangolin et bien d'autres espèces animales peuvent être victimes de ces virus. Le SRAS-CoV-2 infecte les cellules hôtes en reconnaissant un récepteur spécifique nommé ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2/enzyme de conversion de l'angiotensine 2), qui se trouve à la surface de plusieurs de nos cellules, dont les cellules gastriques et pulmonaires. Une fois entré dans nos cellules, le SRAS-CoV-2 produit des milliers de copies de lui-même en utilisant le matériel intracellulaire. Ces nouvelles copies vont éventuellement bourgeonner à partir de la membrane des cellules hôtes pour aller infecter de nouvelles cellules. Ce mécanisme par lequel le virus utilise la machinerie de nos cellules pour se reproduire est un phénomène exponentiel (car chaque exemplaire du virus produit des milliers de nouvelles copies). Si les élèves ont étudié ce type de fonction mathématique, ils comprendront rapidement qu'une fois entamé, le processus d'amplification est difficile à arrêter.

Séquençage du génome

Le génome du SRAS-CoV-2 a été séquencé le 5 janvier 2020 à Shanghai, environ deux semaines après la découverte de la maladie COVID-19. Le génome comprend 14 gènes codant pour 14 protéines, dont 4 sont importantes, car elles entrent dans la structure du virion : on parle ainsi des protéines S (spike), E (enveloppe), M (membrane) et N (nucleoprotéine). À titre comparatif, on estime que le génome humain comprend de 20 000 à 25 000 gènes, la preuve qu'on n'est jamais trop petit pour faire une différence. Et quelle différence ce virus fait-il dans nos vies! C'est la protéine S qui permet au virus d'infecter les cellules hôtes, puisqu'elle reconnaît le récepteur ACE2 à la surface de nos cellules. S'en suit la fusion des membranes du virion et de la cellule hôte (Wrapp, Wang, Corbett et al., 2020). La protéine S du SRAS-CoV-2 est d'ailleurs extrêmement efficace, car elle présente une affinité pour la protéine ACE2 qui est de 10 à 20 fois plus élevée que celle du SRAS-CoV ayant causé une épidémie de SRAS en 2003 dans 29 pays, faisant plus de 800 morts. Cela expliquerait au moins en partie pourquoi la COVID-19 se répand beaucoup plus facilement que le SRAS.

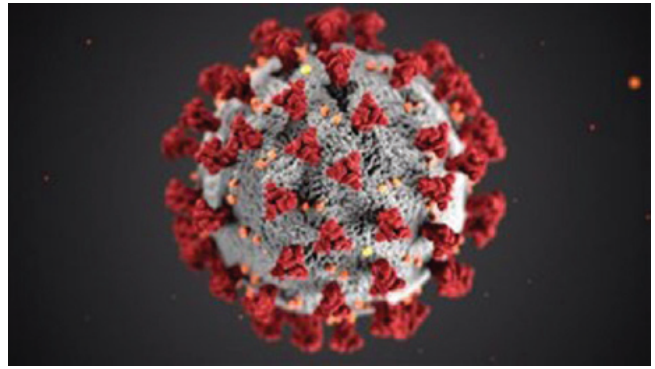


Figure 1. Reconstitution de la structure tridimensionnelle d'un virion de coronavirus. Les pics (ou spicules) rouges entourant le virion correspondent à la protéine S qui permet la reconnaissance des cellules hôtes. Crédit: The Public Health Image Library from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Identification de la cible de la thérapie

Pour développer une thérapie contre la maladie COVID-19, il faut déterminer une cible ou, en d'autres mots, un mécanisme d'action. Par exemple, il est possible d'administrer des anticorps contre la protéine S pour bloquer l'entrée du virus dans les cellules de son hôte. Toutefois, les solutions impliquant un vaccin semblent se résumer à deux options : 1) injecter des fragments de la protéine S pour provoquer une réponse immunitaire ou 2) injecter des particules pseudovirales qui miment la structure du virus et que reconnaît le système immunitaire. Cette deuxième option est d'ailleurs celle retenue par Medicago, une entreprise québécoise mandatée par le gouvernement du Canada pour fournir 76 millions de doses d'un vaccin présentement en développement contre la COVID-19.

Développement du vaccin

Une fois la cible thérapeutique déterminée, le développement du vaccin comme tel peut débuter. Dans le cas des particules pseudovirales, il s'agit de produire des particules ayant la même forme, taille, enveloppe lipidique et le même antigène de surface que le virion SRAS-CoV-2, mais sans le matériel génétique responsable de l'infection à la maladie COVID-19. Pour y arriver, on utilise une bactérie (*Agrobacterium tumefaciens*) qui possède la propriété unique de transférer une portion de son matériel génétique aux cellules végétales. Le gène codant pour la protéine S du SRAS-CoV-2 est ainsi inséré dans la région génétique, qui sera transférée de la bactérie vers les cellules végétales. En utilisant un procédé appelé agroinfiltration, on met ensuite les bactéries vectrices en contact avec les cellules végétales, qui serviront littéralement « d'usines » pour la production massive de protéine S. Durant cette phase, dite d'incubation, les protéines S s'assembleront dans la membrane

des cellules végétales pour former des particules pseudovirales. On récolte par la suite les tissus foliaires des plants pour extraire les particules pseudovirales qu'on purifie pour obtenir le produit final, c'est-à-dire des pseudovirus sans matériel génétique. Il peut paraître surprenant d'utiliser des plantes pour développer les particules pseudovirales qui serviront de vaccins. Néanmoins, les plantes produisent rapidement une grande quantité de biomasse utilisable, et cette dernière est composée de cellules eucaryotes capables de produire une importante quantité de protéines complexes. Tout comme nous, les plantes sont constamment soumises à des stress (environnement, insectes, agents pathogènes, etc.) et elles ont développé un système immunitaire complexe et sophistiqué que l'on peut mettre à profit dans le développement de vaccins.

Essais précliniques et cliniques

Après des efforts considérables de recherche et développement, le candidat vaccin passe en phase d'essais précliniques et cliniques. Le stade préclinique comporte les études chez les animaux afin de notamment valider les mécanismes immunitaires causés par le vaccin, sa toxicité et la protection qu'il offre, en plus de la tolérance au vaccin des personnes qui le recevront. Le développement clinique se déroule quant à lui traditionnellement en trois phases qui peuvent se résumer ainsi : phase I- Étude des effets indésirables et de l'immunité; phase II- Étude de la dose et de l'efficacité dans la population cible; et phase III- Essai d'efficacité en situation réelle d'exposition au pathogène à plus grande échelle. Il est à noter que moins de 2 % des vaccins candidats atteignent la phase clinique III. De nombreuses difficultés émergent donc en cours de route. Voilà pourquoi il est préférable de démarrer avec des centaines, voire des milliers de candidats dans la course au vaccin.



Figure 2. Une dose du vaccin contre le virus Influenza ayant passé toutes les étapes de développement d'un vaccin et prête à être administrée. Crédit: The Public Health Image Library from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

En conclusion, avec un taux de mortalité au moins sept fois plus élevé (3 % contre 0,4 %) que la grippe saisonnière malgré les vaccins disponibles pour lutter contre le virus Influenza (figure 2), la maladie à COVID-19 s'avère très dangereuse, puisqu'elle est fortement contagieuse. L'un des outils les plus efficaces dont nous disposons pour lutter contre la pandémie actuelle est la vaccination. Le monde a donc les yeux rivés sur les scientifiques. Nous avons plus que jamais accès à la démarche scientifique en temps réel. Parions que cette nouvelle fenêtre qui s'ouvre sur un processus scientifique fascinant suscitera grandement l'intérêt des élèves du secondaire pour les procédés de fabrication des vaccins. Les enseignantes et enseignants de sciences pourraient vouloir profiter de cet intérêt et de l'abondance d'informations sur la fabrication des vaccins pour aborder l'épistémologie des sciences. En effet, il est souhaitable que les élèves acquièrent non seulement des connaissances quant à la discipline elle-même (ses concepts, lois et modèles et leurs relations), mais aussi qu'ils comprennent mieux comment sont produits les savoirs portant sur cette discipline. Par exemple, comment la pensée scientifique évolue-t-elle? Qu'est-ce qui est considéré comme un savoir scientifique? Enseigner la nature des sciences dans le contexte de la vaccination permet donc l'apprentissage de la démarche scientifique comme processus et non pas comme technique. Des repères pour penser la démarche scientifique en classe en termes de posture plutôt que de procédure sont publiés par le Centre de recherche sur l'enseignement et l'apprentissage des sciences (Hasni, Belletête et Potvin, 2018).

Enfin, le développement du vaccin contre la COVID-19 devient potentiellement aussi un contexte intéressant pour aborder plusieurs savoirs en génétique. Les élèves seront sans doute étonnés de constater qu'avec seulement 14 protéines, le SRAS-CoV-2 peut causer la mort d'organismes génétiquement plus complexe que lui. Ce que l'humain a gagné en complexité, il l'a possiblement perdu en efficacité génétique, un domaine dans lequel le SRAS-CoV-2 excelle. Gageons toutefois que nous gagnerons la partie, l'humanité ayant déjoué à plusieurs reprises ces dangereux organismes.

Références

Hasni, A., Belletête, V. et Potvin, P. (2018). Les démarches d'investigation scientifique à l'école : Un outil de réflexion sur les pratiques de classe. Sherbrooke : Centre de recherche sur l'enseignement et l'apprentissage des sciences (CREAS) et Chaire de recherche sur l'intérêt des jeunes à l'égard des sciences et de la technologie (CRIJEST). Repéré à : https://www.usherbrooke.ca/creas/fileadmin/sites/creas/documents/Publications/Demarches_Investigation_Hasni_Belletete_Potvin_2018.pdf

Ministère de l'Éducation, du Loisir et du Sport. (2011). Progression des apprentissages au secondaire en science et technologie. Repéré à : http://www.education.gouv.qc.ca/fileadmin/site_web/documents/education/jeunes/pfeq/PDA_PFEQ_science-technologie-secondaire_2011.pdf

Société historique de Québec. (2020). Voici un survol de la grande histoire des vaccins. Journal de Québec, 7 juin. Repéré à <https://www.journaldequebec.com/2020/06/07/photos-voici-un-survol-de-la-grande-histoire-des-vaccins>

Wang, H., Li, X., Li, T. et al. (2020). The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 1.

Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K.S. et al. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483), 1260-1263.

¹SRAS-CoV-2 : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère causé par le Coronavirus 2.



Geneviève Allaire-Duquette,
Université de Tel Aviv