infOGM

Veille citoyenne d'information sur les OGM et les semences

Biotechnologies médicales à ARN : nouveau Graal ?

Par

Publié le 30/03/2023, modifié le 08/07/2024

Le « *vaccin* » à ARN messager contre la Covid n'a pas fait ses preuves en tant que vaccin. Cependant, il sert de rampe de lancement aux technologies à ARN. Les laboratoires pharmaceutiques proposent dès maintenant de nouveaux produits, soit pour prévenir de maladies infectieuses (comme les vaccins), soit pour soigner des maladies déjà établies (thérapies géniques).

Il existe de nombreuses formes d'ARN, de par la longueur de leur molécule et de par leur rôle connu au sein des cellules. En découvrant l'existence de ces différentes formes depuis quelques dizaines d'années, la science ouvre à notre connaissance ce domaine épigénétique [1]. Dans le même temps, la technologie s'empare de ces données nouvelles pour fabriquer des « *objets* » ARN dans différents domaines du vivant. Pourtant, de nombreuses interactions restent inconnues entre les ARN et leur environnement moléculaire et cellulaire. Les interactions entre les organismes modifiés par ces « *objets* » ARN et leur environnement sont encore moins connues.

ARN, de quoi parle -t-on ?

Les ARN, ou acides ribonucléiques, sont des molécules constituées d'un enchaînement de nucléotides [2] (adénine, uracile, guanine et cytosine) formées d'un seul brin, contrairement à l'ADN, formé de deux brins. Ces molécules, beaucoup moins longues que celles de l'ADN, sont porteuses, comme celles-ci, d'une information génétique [3].

Transcription de l'ADN en ARN message

Vue en microscopie électronique du noyau au moment de la transcription de l'ADN en ARN messager. Les fils très fins de part et d'autre de l'ADN sont les différentes molécules d'ARN en cours de synthèse.

L'ARN messager (ARNm) est une copie inverse (transcrite) d'une séquence génétique de l'ADN. Cet ARN sort ensuite du noyau pour permettre la synthèse d'une protéine, mais il existe aussi des ARN non traduits en protéine, dits non-codants. Ceux-ci sont très nombreux, tels les ARN ribosomaux qui constituent en partie les ribosomes, particules permettant de décoder dans le cytoplasme [4] l'ARN messager pour justement permettre la synthèse des protéines, ou les ARN de transfert, petites molécules impliquées aussi dans la synthèse protéique.

Il existe beaucoup d'autres formes connues d'ARN non-codants, dont certains ont un rôle fondamental dans la régulation de l'expression des gènes.

Les biotechnologies s'intéressent particulièrement aux ARN dits interférents, qui se lient aux ARN messagers et modifient ou empêchent leur traduction en protéines. Ils jouent un rôle majeur dans les régulations métaboliques, la différenciation cellulaire, la mort cellulaire programmée, le fonctionnement du système immunitaire chez les vertébrés et chez les plantes dans leur système de défense contre des éléments étrangers [5] .

Ils sont de deux sortes : les siARN (short interfering ARN) ou miARN (microARN), petits ARN repliés sur eux-mêmes. Les siARN sont spécifiques d'un seul ARNm alors que les miARN ont des cibles sur plusieurs ARNm [6].

D'autres formes d'ARN, appelées oligonucléotides anti-sens (car complémentaires d'une partie d'un ARN messager), peuvent aussi être utilisées pour modifier l'expression d'un gène délétère.

Des molécules copiées sur ces siARn, miARN ou oligonucléotides anti-sens peuvent être reconstruites grâce aux outils des biotechnologies : elles sont synthétiques et... brevetées.

Les ingénieurs du « *vivant* » s'intéressent aussi à l'ARN pour construire des réseaux d'ARN ou mini-ordinateurs dits biologiques, qui pourraient dans le corps humain réaliser différents types de tâches, comme diagnostiquer des maladies [7].

Construire des vaccins à ARN fiables ?

En France, les communications officielles sur les « *vaccins* » anti-Covid à ARN messager, notamment celle du Conseil de défense sanitaire [8] et celle de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), se veulent rassurantes. Cependant, une partie de la société civile, dont des chercheurs et médecins, s'interroge sur sa réglementation, ses effets secondaires et sa distribution au sein de l'organisme, voire son excrétion.
Il est important de se pencher sur les failles ou les non-dits de ce vaccin à ARNm. En effet, d'autres sont déjà en développement, ciblant un nombre important de maladies infectieuses, plus ou moins graves (une quinzaine de produits en préparation à ce jour). Ces vaccins se doivent d'être fiables et efficaces.

La première de ces failles est évidente : il ne vaccine pas (sur le long terme, comme tout autre vaccin). Les personnes ayant reçu plusieurs doses d'ARNm anti-Covid ont pu être infectées et la propagation de la maladie n'a pas été stoppée. Il a été établi que la présence d'anticorps, stimulée par une injection d'ARNm, s'estompe entre trois à dix semaines après la seconde dose, et c'est pourquoi des rappels à intervalles réguliers et rapprochés ont été recommandés. Une étude de 2022 a comparé l'immunité humorale (anticorps) et cellulaire (lymphocytes) vis-à-vis du Sars-CoV-2 après une infection Covid-19 et après vaccination. Elle conclut que : « *la mémoire sérologique à la suite d'une infection naturelle est plus robuste que celle à la suite d'une vaccination* » [9]. Il faudrait donc explorer les capacités de l'immunité naturelle avant la mise en place de ce type de vaccin.

Une deuxième faille concerne la durée de vie de l'ARN vaccinal dans l'organisme. Ce dernier est un ARN messager qui code pour la protéine Spike, protéine de surface du virus Sars-CoV-2. Cet ARNm n'est pas naturel : il a été remodelé de façon synthétique pour être à la fois stabilisé, optimisé et humanisé. Il fait aussi appel aux nano-technologies puisqu'il est enveloppé dans une nanoparticule lipidique construite pour permettre au système immunitaire de ne pas détruire l'ARNm et pour que ce dernier puisse entrer dans les cellules dont cette nanoparticule mime la membrane [10].
Dans le dossier Inserm [11], on lit, en parlant de l'ARNm : « *Cette photocopie est destinée à être lue par la machinerie de synthèse des protéines, puis à être détruite. Ainsi, la durée de vie d'un ARNm est courte, allant de seulement quelques minutes à quelques jours tout au plus, selon la présence de molécules stabilisatrices qui peuvent prolonger son existence* ». Ce discours simplificateur, mécaniste et déterministe cache cependant une erreur en faisant croire que l'organisme se débarrasse de l'ARNm vaccinal. Or, il est scientifiquement établi que plus un ARN est traduit en protéines, plus il persiste, ce qui est le cas ici puisque ce vaccin a été optimisé pour cela ; de plus il a été stabilisé. De l'ARNm vaccinal peut sortir des cellules sous forme de vésicules d'excrétion, être distribué dans les organes [12]. L' excrétion de l'ARNm hors du corps humain n'a pas été étudiée dans la phase d'essais des vaccins. Les documents de Pfizer révélés par l'IFOA montrent que seule l'excrétion de deux composants des nanoparticules a été étudiée dans l'urine et les fèces de rats vaccinés [13].
L'excrétion de l'ARN vaccinal poserait cependant le problème d'une possible contamination des non-vaccinés par les vaccinés, par exemple par les muqueuses : risque très faible mais non nul.

Cette étude devrait être exigée pour les vaccins actuellement en préparation.
La protéine Spike vaccinale produite en grande quantité est aussi excrétée des cellules du lieu d'injection, soit nue (non-neutralisée par des anticorps), soit dans des vésicules et distribuée dans de nombreux organes. Cette protéine, présente là où elle ne devrait pas, est responsable des effets secondaires observés suite à la vaccination. Cela est déjà bien documenté mais demande encore des études approfondies [14]. Un risque important est celui d'un repliement anormal de cette protéine soumise à des conditions nouvelles : cette nouvelle configuration pourrait lui donner une grande stabilité, comme observé pour les prions pathogènes [15].

Une autre faille concerne la possibilité de rétro-transcription de l'ARN vaccinal en ADN. Cela a été démontré pour l'ARNm du vaccin Pfizer dans certaines cellules humaines avec l'éventualité de l' intégration dans le génome [16]. Pour l'ARN viral, cette intégration a été démontrée et n'est pas étonnante au vu de l'évolution conjointe des virus et du génome de leurs hôtes [17].

Enfin, ces nouveaux vaccins à ARN contre les maladies infectieuses échappent à toute législation claire aux niveaux international et européen [18]. Sous couvert d'urgence, le vaccin à ARNm contre le Sars-cov-2 a bénéficié d'une dérogation d'évaluation des risques des OGM [19]. Qu'en sera-t-il des prochains ?

Pourtant, l'ARNm est une chaîne de nucléotides comme l'ADN (qui a permis sa synthèse), il est génétiquement modifié et procède d'une ingénierie du vivant. Cette non application de la réglementation OGM, si elle se confirme, pourrait bien expliquer la déferlante des technologies à ARN.

Les promesses de l'ARN médicament

L'idée d'utiliser des molécules d'ARN à visée médicale remonte aux années 1990.
De nombreux ARN thérapeutiques (dits parfois ARN médicament) sont actuellement à l'étude pour soigner certaines maladies infectieuses. Ainsi, des siARN sont en cours de développement pour traiter l'hépatite B ou pour lutter contre la résistance aux antibiotiques de certaines bactéries du tube digestif, comme *Escherichia coli*.

Des médicaments à base de siARN synthétiques sont déjà sur le marché pour soigner, par exemple, des maladies sévères du foie (exemple : le Patisiran). D'autres, à base d'oligonucléotides anti-sens, sont construits pour soigner des atteintes de la rétine, dont la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Mais c'est dans le domaine du cancer où les espoirs portés par l'ARN thérapeutique sont les plus grands, en témoignent les appels à projets de la Ligue contre le cancer [20].
.
D'après l'Inserm : « *[à] terme, les chercheurs espèrent qu'il sera possible de produire des cocktails d'oligonucléotides antisens (pour cibler plusieurs ARNm codant pour différentes protéines impliquées dans le processus tumoral.) Leur administration pourrait éventuellement être combinée à celle de traitements plus classiques : chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie…* » [21].
Cependant, les protéines ne sont pas des pièces de Lego, elles sont en interrelation. Peut-on maîtriser cela ?
L'Inserm évoque aussi une autre voie : « *[u]ne autre stratégie antitumorale qui met en jeu des ARN est la vaccination destinée à stimuler l'immunité contre la tumeur* ». Il s'agit ici de « *vacciner* » les individus malades pour déclencher des réponses immunitaires. Glissement sémantique pour le mot vaccin qui perd de son sens préventif et se limite à la production d'anticorps ou/et de lymphocytes ?

Dans ce même dossier, on lit que tous les cancers connus sont concernés et que « *[l]a société BioNTech a notamment développé une plateforme de production d'ARN messagers codant les antigènes tumoraux fréquemment rencontrés* ».
L'ARN médicament est promu aussi pour soulager les maladies auto-immunes, les allergies et traiter les maladies génétiques héréditaires.

Des freins et des risques à ces technologies ARN ?

Ces technologies à ARN demanderont, comme celles à ADN, une étude approfondie des risques. A-t-on toutes les connaissances biologiques indispensables ?
Appliquées aux plantes, les technologies à ARN seront-elles réalisées avec la même rigueur que pour l'espèce humaine ?

Concrètement, derrière la bienveillance affichée envers les malades ou futurs malades, un gigantesque marché pharmaceutique se met en place avec ces technologies à ARN et, comme vu lors de la crise Covid, l'enjeu est bien celui des droits de propriétés [22].

Les prix de ces technologies sont exorbitants et posent le problème de l'inégalité sociale, à condition que ces médicaments soient désirables, efficaces sur le long terme et inoffensifs [23].

La technologie en ce domaine n'est-elle pas plutôt un emplâtre sur une jambe de bois ? Car nous sommes devant un problème récurrent. Alors qu'il ne fait plus de doute que la plupart de ces maladies (infectieuses ou pas) ont pour origine l'activité humaine, les autorités sanitaires et politiques traînent la patte pour mettre en place de réelles études de causalités [24]. Seront-elles un jour reconnues responsables des morts qui auraient pu être évitées en prenant les mesures environnementales et agricoles nécessaires [25] ?

Et, au-delà de ces technologies médicales petit à petit proposées à notre entendement comme incontournables, la question essentielle n'est-elle pas celle de notre liberté de choix face à la maladie ? En ce sens, c'est bien dans cet esprit qu'a été écrit l'article 1 de la Convention d'Oviedo [26], ratifiée par la France.

---

[1] L'épigénétique étudie non pas les gènes, c'est-à-dire leur séquence, mais leur activité, dont l'ARN messager fait partie.

[2] Un nucléotide est l'unité de base de l'ADN ou de l'ARN (4 différents).

[3] Ordre dans lequel ces nucléotides s'alignent.

[4] Le cytoplasme est la partie de la cellule entre son noyau et sa membrane.

[5] Frédéric JACQUEMART, « Un tournant théorique pour les OGM », *Inf'OGM*, 17 novembre 2011.

[6] Inserm, « Thérapies à ARN Un domaine thérapeutique en pleine expansion », 2022.

[7] Nist (Institut national des normes et de la technologie aux USA), « Revamped Design Could Take Powerful Biological Computers From the Test Tube to the Cell », 23 mars 2022.

[8] Conseil de défense sanitaire : ce terme ne figure dans aucun des grands textes qui régissent l'organisation de l'État. Il est cousin du Conseil de défense et de sécurité nationale, organe figurant dans les textes officiels et frappé secret Défense. En savoir plus : https://www.elysee.fr/la-presidence/le-conseil-de-defense-sanitaire et https://www.elysee.fr/emmanuel-

macron/coronavirus-covid-19

[9] Eyran, T. *et al.*, « Longitudinal kinetics of RBD+ antibodies in COVID-19 recovered patients over 14 months », *PLOS Pathogens* 18(6) : e1010569, 2022.

[10] Annick Bossu, « Vaccination contre la Covid-19 : des zones d'ombre », *Inf'OGM*, 12 septembre 2021.

[11] Inserm (2022), *op. cit.*

[12] EMA, « Assessment report : Comirnaty, COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified) » (page 54), 19 février 2021.

[13] Documents obtenus suite à une requête selon la loi américaine qui permet à tout citoyen de demander des documents officiels. Ce document a été archivé ici : https://archive.org/details/pfizer-confidential-translated/

[14] Lei Y, *et al.*, « SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2 », *Circ Res* ;128(9):1323-1326, 2021.

[15] Exemple de maladie à prions : la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

[16] Annick Bossu, « Vaccins à ARN messager : un peu de lumière sur l'ombre », *Inf'OGM*, 21 avril 2022.

[17] Aldén, M. *et al.*, « Intracellular Reverse Transcription of Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 In Vitro in Human Liver Cell Line », *Curr. Issues Mol. Biol*, 44, 1115-1126, 2022.

[18] Guerriaud, M. *et al.*, « RNA-based drugs and regulation : Toward a necessary evolution of the definitions issued from the European union legislation », *Frontiers in Medicine*, vol. 9, 2022.

[19] Zoé JACQUINOT, « Des vaccins génétiquement modifiés bientôt sur le marché ? », *Inf'OGM*, 12 octobre 2020.

[20] Ligue contre le cancer, « Notre soutien à la recherche : l'ARN médicament, quel espoir pour le traitement du cancer ? » , 13 janvier 2023.

[21] Inserm, 2022, *op. cit.*

[22] Denis MESHAKA, « Brevets Covid-19 : les « pharmas » soignent leurs contentieux », *Inf'OGM*, 22 septembre 2022.

[23] À titre d'exemple, un flacon de 5 ml de Patisiran (siARN) coûte 7 500 € et il faut plusieurs flacons pour le traitement. Cf. David Paitraud, « Amylose à transthyrétine héréditaire : dispensation possible d'ONPATTRO en pharmacie de ville », Vidal, 4 janvier 2021.

[24] Exemple récent : apparition de leucémies infantiles liées aux traitements chimiques viticole.
Cf. Weiler, N., « Leucémies des enfants : le traitement des vignes aux pesticides est bien un facteur aggravant », *Basta Mag*, 22 février 2022.

[25] Pour les maladies infectieuses de type zoonose, voir :
Inf'OGM, « Covid-19 : pas de solution miracle avec les biotechnologies », *Inf'OGM*, 30 juin 2020
et
Inf'OGM, « Réduction de la biodiversité : augmentation des pandémies ! », *Inf'OGM*, 9 septembre 2021.

[26] Convention d'Oviedo, article 1 : "*Les Parties à la présente Convention protègent l'être humain dans sa dignité et son identité et garantissent à toute personne, sans discrimination, le respect de son intégrité et de ses autres droits et libertés fondamentales à l'égard des applications de la biologie et de la médecine*".

Adresse de cet article : https://infogm.org/biotechnologies-medicales-a-arn-nouveau-graal/