

## Les vaccins à ARNm

**Principe d'un vaccin** : confronter l'organisme à un pathogène non virulent, afin que son système immunitaire développe une défense spécifique qui sera mémorisée. Lors d'un second contact, le système immunitaire sera alors plus rapidement efficace.

### Stratégies

Le vaccin doit avoir les caractéristiques du pathogène mais sans virulence. Dans le cas de la Covid19, il peut s'agir :

- d'un virus inactivé par traitement chimique à la  $\beta$ -propiolactone (vaccins chinois de Sinovac et Sinopharm) ou atténué (Cogedenix, Inde) ;
- de protéines S isolées et injectées (avec adjuvant) comme la tentative de Sanofi-Pasteur-GSK ;
- de protéines produites par l'organisme lui-même, à partir de l'injection d'ARNm comme Pfizer BioNTech ou Moderna ou à partir de virus modifiés produisant la protéine S (Oxford-Astrazeneca, avec un adénovirus de Chimpanzé modifié).

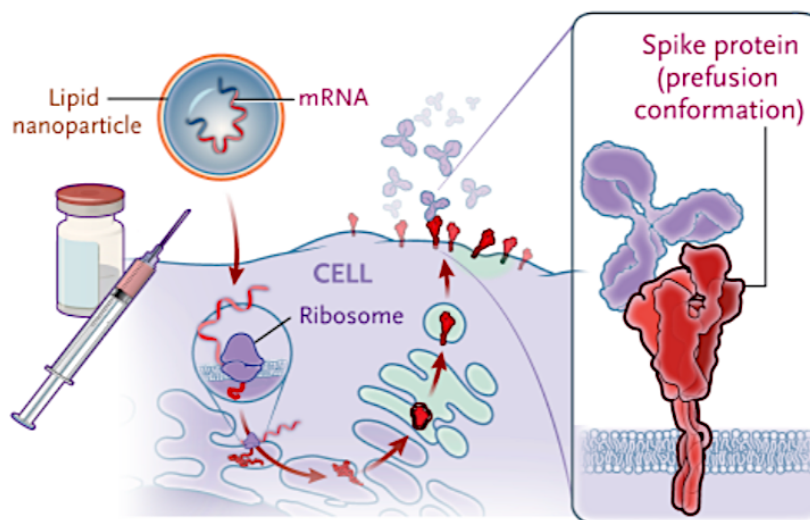
Complément et infographie sur :

[https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2020/12/04/comment-fonctionnent-les-futurs-vaccins-contre-le-covid-19\\_6062151\\_4355770.html](https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2020/12/04/comment-fonctionnent-les-futurs-vaccins-contre-le-covid-19_6062151_4355770.html)

### Exemple du vaccin à ARNm

#### Principe de ce mode de vaccination

Le principe est de fournir à l'organisme des nanoparticules renfermant l'ARNm codant pour la protéine S dans sa conformation S2, au moment de l'intégration virale. L'avantage de l'ARNm est qu'il ne s'introduit pas dans le noyau des cellules et n'a donc pas de conséquences sur le génome de l'hôte. Les cellules qui vont internaliser l'ARNm du vaccin vont produire et afficher en surface la protéine S, stimulant le système immunitaire de l'organisme receveur.

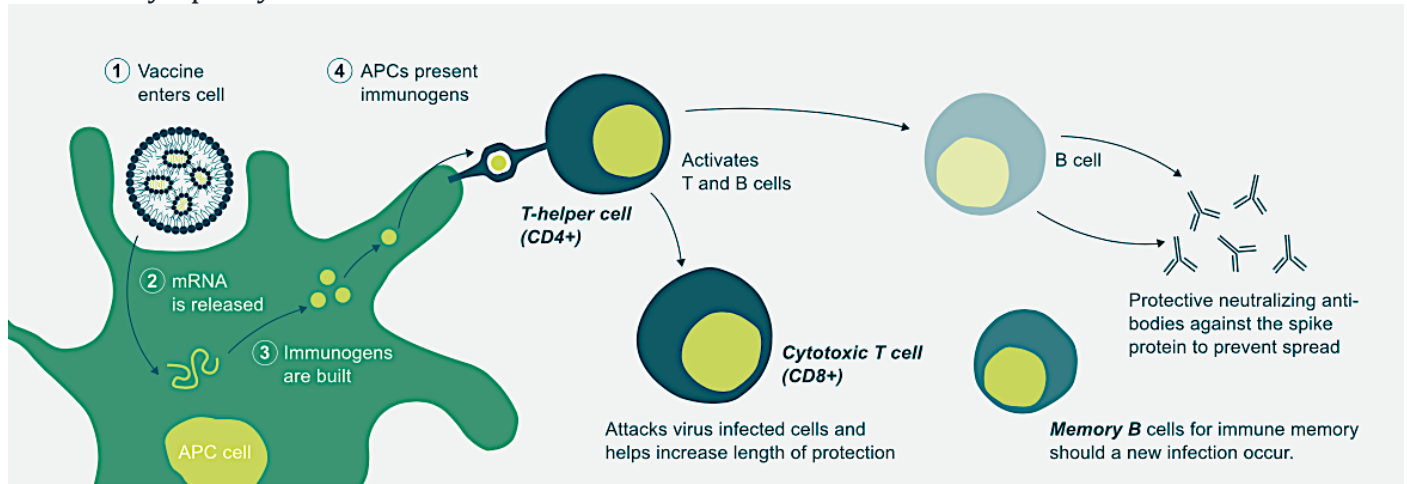


source : Polack et collaborateurs, *The New England Journal of Medicine*, déc. 2020.

#### Que se passe-t-il après injection d'un vaccin à ARN messager ?

Une étude sur la souris, publiée en 2015 dans la revue *Immunology*, a montré qu'après injection intramusculaire d'un ARNm auto-répliquatif, l'antigène pouvait être exprimé par des cellules musculaires puis être capté par des cellules présentatrices d'antigène qui migrent vers elles. Certaines cellules dendritiques disposent d'une capacité unique, nommée « *cross-presentation* », qui leur permet de capturer un antigène d'origine extracellulaire (provenant donc des cellules musculaires) et de le présenter sur leur surface. L'antigène recruté localement par les cellules dendritiques serait alors reconnu par le système immunitaire, en l'occurrence par des lymphocytes T CD8 dont il provoquerait l'activation.

Cela dit, quand bien même l'ARN messager parviendrait à pénétrer dans des cellules musculaires, il semble bien que le mode d'action d'un vaccin à ARN messager repose principalement, sinon essentiellement, sur les cellules dendritiques dont le rôle clé est de présenter l'antigène au système immunitaire, et qui ont de surcroît la capacité de migrer du site d'injection vers les ganglions lymphatiques situés à proximité (ganglions lymphatiques drainants). Ces ganglions sont extrêmement riches en lymphocytes B et T.



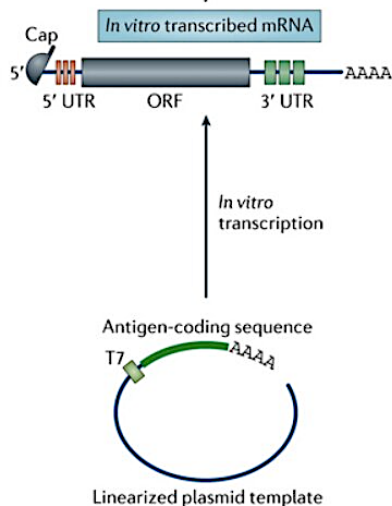
source : site <https://biontech.de/covid-19>

### Fabrication du vaccin : synthèse de l'ARNm

L'ARNm est construit par assemblage artificiel de séquences.

Il est produit *in vitro* à partir de la transcription d'une séquence d'ADN intégrée dans un plasmide linéarisé. Cette séquence correspond à celle de la protéine S en forme pré-fusion. Une succession de nombreux T est ajoutée de façon à donner naissance à la queue polyA. Après transcription en ARNm par une ARN-polymérase, une coiffe synthétique est ajoutée *in vitro*.

Les ARNm ainsi synthétisés sont alors purifiés par chromatographie, pour éliminer les éventuelles formes anormales et les réactifs de la synthèse *in vitro*.

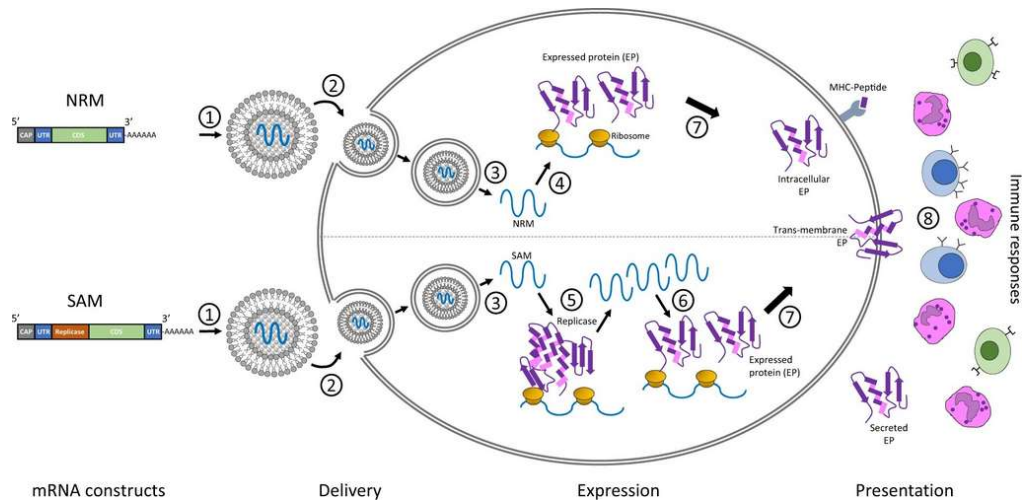


L'ARN messager provient de la transcription *in vitro* d'un ADN circulaire (ADN plasmidique codant la protéine S), préalablement linéarisé. Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. *Nat Rev Drug Discov.* 2014 Oct;13(10):759-80.

<https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/12/14/laventure-scientifique-des-vaccins-a-arn-messenger/>

Il existe :

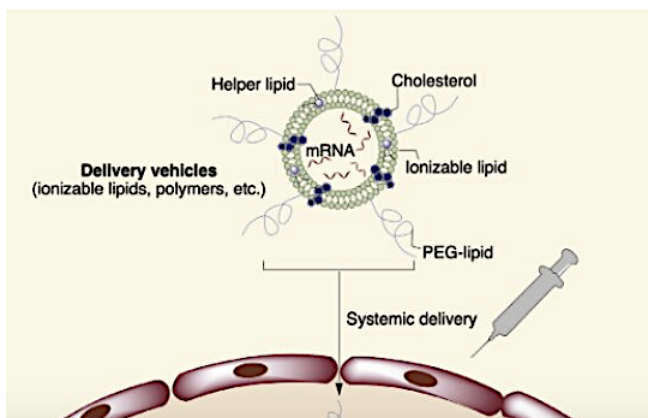
- des vaccins à ARN non répliquants (= conventionnels) : l'ARNm est traduit dans la cellule receveuse ;
- des vaccins capables de répliquer l'ARNm et donc d'augmenter la durée de traduction, donc de présentation de la protéine en surface. Le vaccin BioNTech, mis au point en avril 2020, est auto-répliquant : la séquence d'ARNm code aussi pour une réplicase.



### Fabrication du vaccin : envelopper l'ARNm

Une molécule d'ARNm dans le milieu extracellulaire est instantanément dégradée par des ribonucléases.

L'ARNm est encapsulé dans une particule lipidique (LNP) nécessaire à la fusion de la particule avec la membrane cellulaire. En effet, la membrane de la cellule constitue un obstacle physique majeur à l'entrée d'une grosse molécule d'ARNm dans le milieu intracellulaire. Le potentiel membranaire des cellules maintient une charge électrique négative dans le cytoplasme, ce qui constitue une barrière au passage des molécules d'ARN elles-mêmes chargées négativement.



*Représentation schématique de l'injection intracellulaire d'un ARN messenger (ARNm) encapsulé dans une nanoparticule lipidique composée de lipides ionisables, de lipides helper (co-lipides) et de cholestérol. Kowalski PS, et al. Mol Ther. 2019 Apr 10;27(4):710-728.*

Le vaccin est donc un assemblage entre une particule lipidique et un ARNm de synthèse. Cette association moléculaire est très fragile si bien qu'il faut conserver le vaccin à  $-80^{\circ}\text{C}$  (ou au mieux  $-20^{\circ}\text{C}$ ).

### Sources

[https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2020/12/04/comment-fonctionnent-les-futurs-vaccins-contre-le-covid-19\\_6062151\\_4355770.html](https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2020/12/04/comment-fonctionnent-les-futurs-vaccins-contre-le-covid-19_6062151_4355770.html)

Société d'Infectiologie : compte-rendu du 15 février 2021.

<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-prevention/covid-19/vaccins-covid-19-questions-et-reponses-spilf-24dec2020.pdf>

<https://biontech.de/covid-19>

<https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/coronavirus-fonctionne-vaccin-arn-84148/>