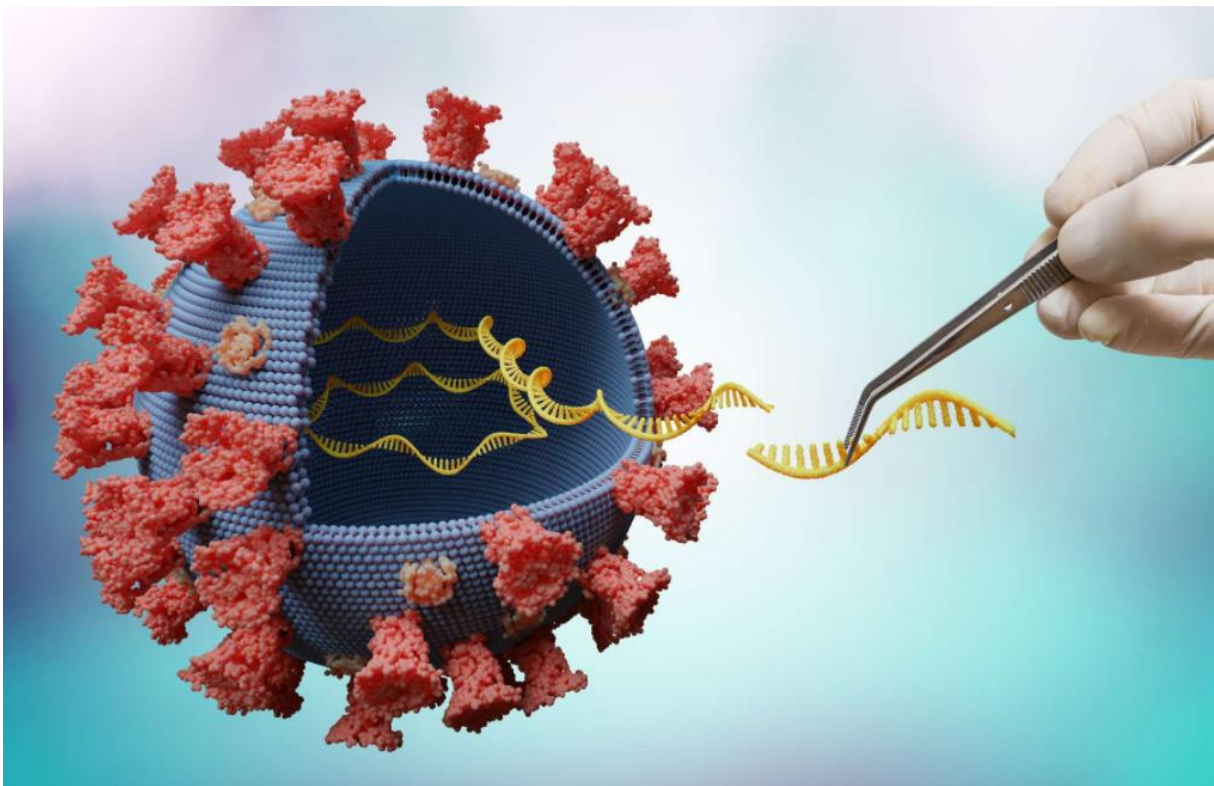


Les Vaccins à ARN

Les vaccins sans aucun agent infectieux sont apparus avec le développement du génie génétique et de la biologie moléculaire. Ils se basent sur l'injection d'une protéine, d'une toxine ou d'une particule pseudo-virale créée de toute pièce.

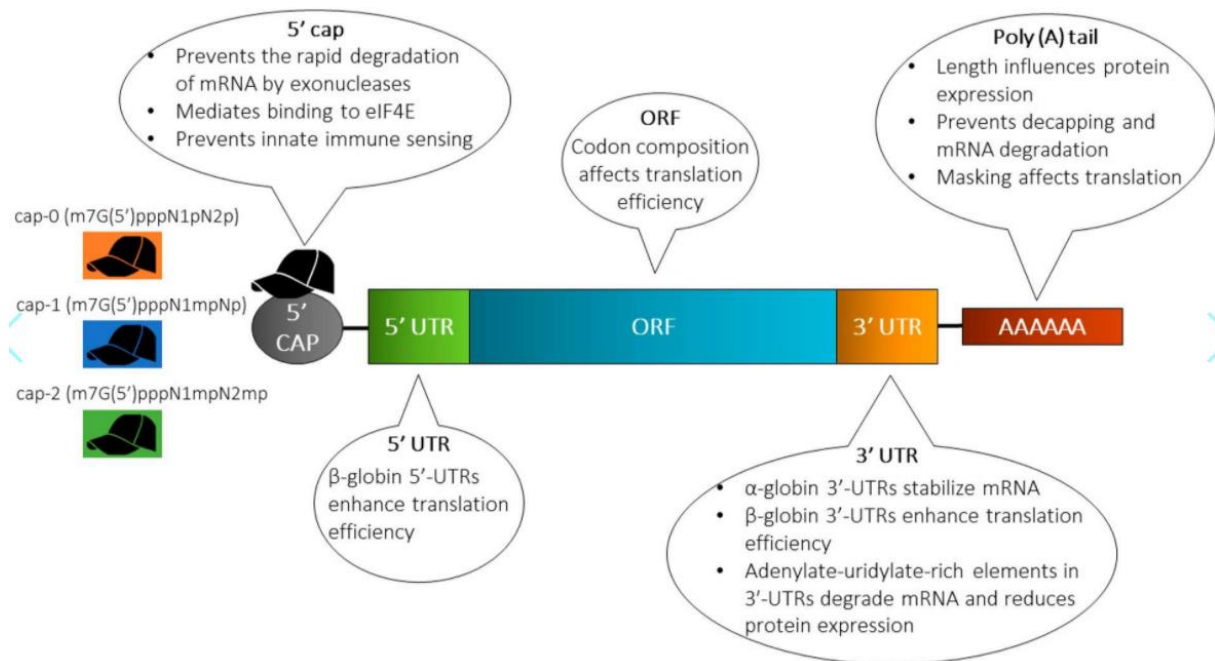
Le vaccin de Pfizer contre la Covid-19 utilise une version très récente des vaccins sans agent infectieux, les vaccins à ARN messenger. Les caractéristiques immunogènes des ARN n'ont été découverts que dans les années 90. Les premières applications de cette technique concernaient le cancer avec le premier essai clinique mené en 2002. Il faudra attendre 2012 pour que les premiers essais pré-cliniques soient conduits sur des agents infectieux



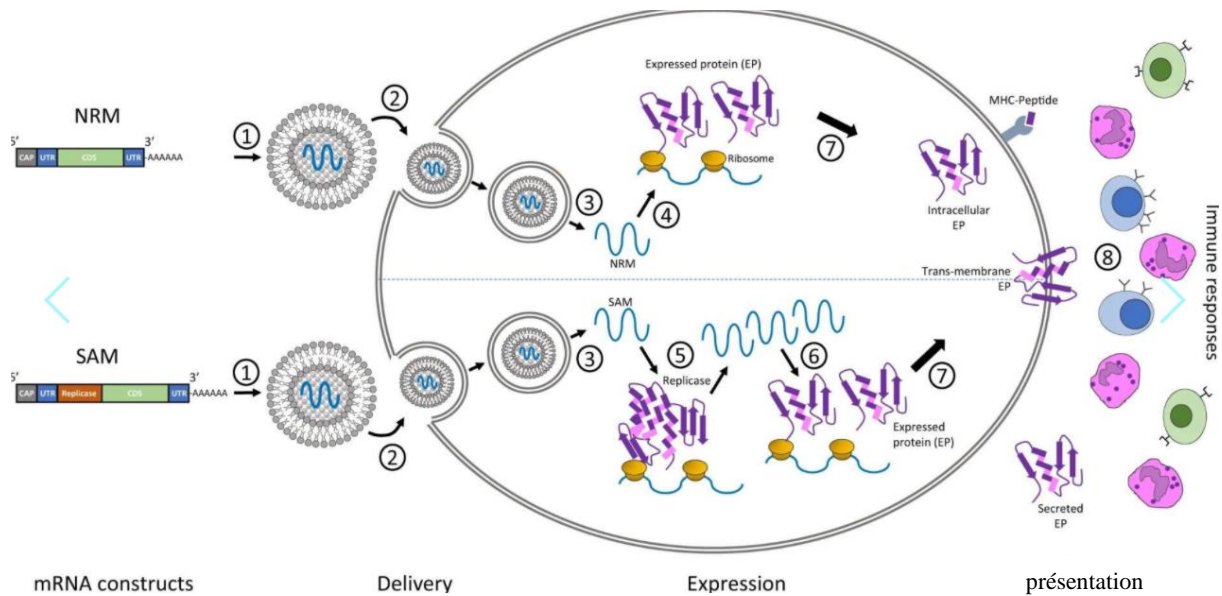
Le Vaccin de Pfizer contient l'ARN de la protéine S (Spike en rouge sur le schéma) du virus SARS-COV2

Les vaccins à ARN messenger se basent, comme leur nom l'indique, 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'.

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



Structure classique des ARNm utilisés dans les préparations vaccinales. L'extrémité 5' est protégée par une coiffe qui prévient la dégradation par les exonucléases. Cette coiffe peut être de différentes natures. Viennent ensuite des protéines non-structurales qui favorisent la traduction (5' UTR). L'ORF contient la séquence de l'antigène protéique désiré. L'extrémité 3'UTR code aussi pour des protéines non-structurales qui protègent et stabilisent l'ARNm. Enfin, l'ARNm se termine par une queue poly-A qui limite la dégradation et permet le recrutement du ribosome, l'effecteur de la traduction. © Abishek Wadhwa et al. *Pharmaceutics* 2020



De nombreux types cellulaires sont capables d'internaliser ces ARN qui sont ensuite traduits en protéine. Ce processus imite ce qu'il se passe dans une infection naturelle, la cellule « infectée » par les antigènes issus de l'ARNm les présente *via* son CMH aux cellules de l'immunité. Il a été démontré que les vaccins à ARN messager 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).

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.

Les vaccins à ARNm sont capables d'activer les deux volets de la réponse immunitaire assez intensément pour se passer d'adjuvant.

Pour améliorer leur stabilité, les chercheurs les encapsulent dans des bulles lipidiques, des liposomes, dans lesquelles l'ARN est stabilisé par des polymères cationiques (l'ARN étant chargé). Cela les protège des ribonucléases présentes dans les tissus et le sang, et améliore leur pénétration dans les cellules.

L'intérêt et les risques des vaccins à ARN

Ils possèdent des avantages non négligeables. Premièrement, leur production à grande échelle et à faible coût ne pose pas de problème. Chaque dose vaccinale est extrêmement pure et ne contient que l'ARN d'intérêt encapsulé dans sa bulle lipidique et rien d'autre. Leur composition est donc sûre.

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 à un autre type de vaccin en développement, les vaccins à ADN.

Cette technologie présente des inconvénients qui sont surtout liés à un manque de recul scientifique sur son 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.

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.

Enfin, la fragilité des ARN messenger est aussi 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 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.