

# TOUT S'EXPLIQUE

PAR SYLVIE RIVIÈRE,  
EN COLLABORATION AVEC MICHEL  
LEONETTI (CEA-JOLIOT) ET  
FRÉDÉRIC MARTINON (CEA-JACOB)



## Vacciner avec de l'ARN messenger

ARN messenger... Cette petite molécule, que notre organisme produit en permanence, a fait une entrée remarquée dans la panoplie des vaccins.

Moins d'un an après l'apparition de la pandémie de Covid-19, Pfizer-BioNTech, puis Moderna, annonçaient la mise au point d'un vaccin à ARN messenger à haute efficacité. Une première, puisque cette stratégie n'avait jamais été déployée chez l'humain. C'est l'aboutissement de près de trente ans de R&D, initiés en 1993 avec une preuve de concept établie par une équipe française (Inserm, Institut Cochin et Pasteur-Mérieux). Jusqu'alors, tous les vaccins consistaient à introduire chez l'humain l'agent infectieux (bactérie, virus) sous une forme atténuée ou inactivée, ou l'un de ses composants (souvent une protéine inoffensive), directement ou *via* un autre virus (*voir zoom*). Le principe consiste

à activer la réponse immunitaire sans déclencher la maladie, de manière à fabriquer des cellules « mémoires ». Celles-ci seront alors capables de reconnaître le germe entier en cas d'infection ultérieure pour immédiatement lancer son processus de destruction.

### Donner une instruction génétique

Dans le cas du vaccin à ARN messenger (ARNm), on n'incorpore plus l'agent infectieux ou l'un de ses fragments, mais une instruction génétique. Ce sont les cellules de l'individu vacciné qui produisent directement la protéine, en « lisant » cet ARNm.

Parmi les avantages de cette nouvelle approche, citons la production rapide et à grande échelle. Seuls quelques jours sont en effet nécessaires pour synthétiser des brins d'ARN, contre plusieurs semaines dans toutes les autres voies. Les vaccins à ARNm, mais aussi à ADN, représentent aujourd'hui un arsenal supplémentaire dans les stratégies vaccinales. Plusieurs développements sont en cours : Zika, mononucléose, grippe, etc.

### ZOOM

#### La grande famille des vaccins

**Vaccin atténué :** contient l'agent pathogène vivant, devenu non pathogène à la suite d'une série de sélections.

**Vaccin inactivé :** contient l'agent pathogène tué (par la chaleur ou des traitements chimiques) et incapable de se multiplier.

**Vaccin protéique :** contient une protéine de l'agent pathogène produite en laboratoire, le plus souvent par culture de cellules modifiées par génie génétique pour pouvoir fabriquer la protéine d'intérêt. On parle alors de protéine recombinante.

**Vaccin à vecteur viral :** contient un virus vivant inoffensif et incapable de se multiplier (par exemple dérivé d'un adénovirus ou du virus de la rougeole) portant le gène qui permettra la fabrication de la protéine vaccinale directement dans l'organisme.

À cette liste viennent désormais s'ajouter les vaccins à acide nucléique (ARN et ADN).

### À SAVOIR

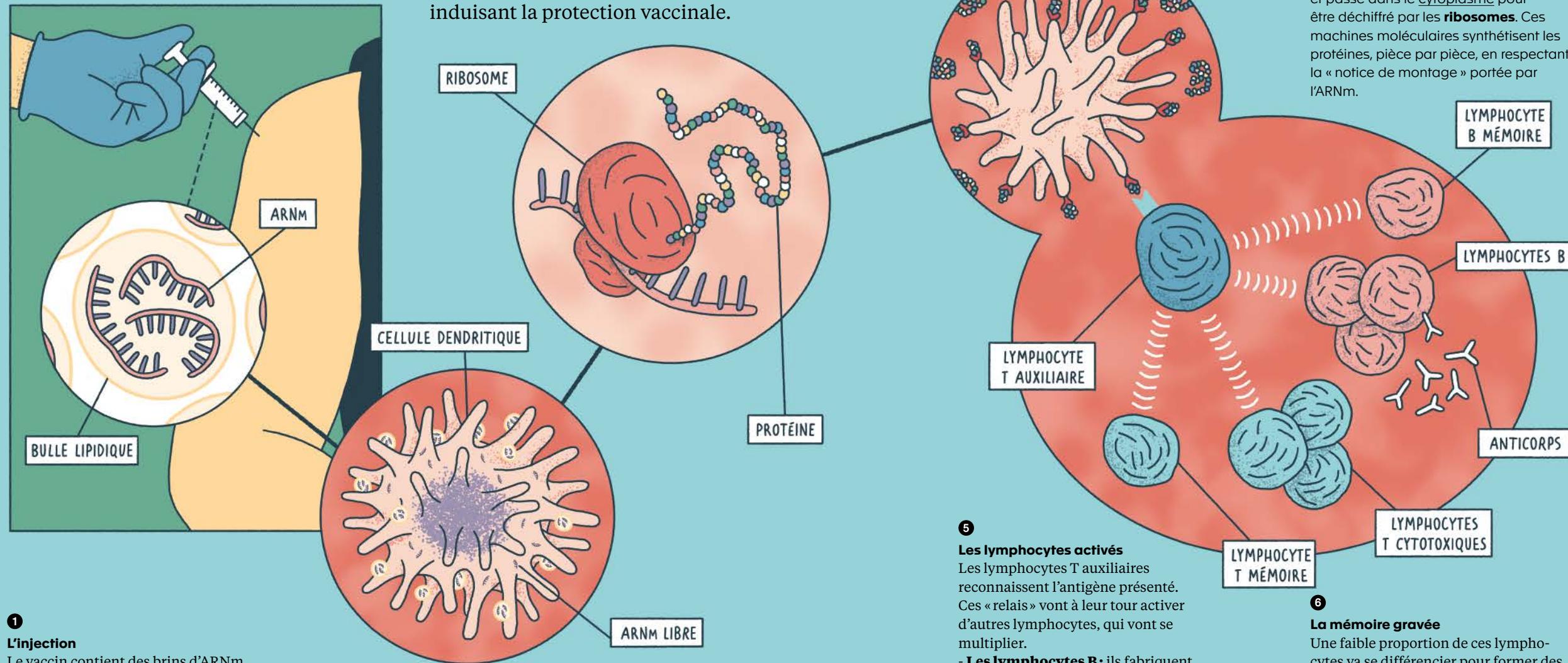
#### Quel recul sur les vaccins à ARNm ?

La durée de persistance des anticorps et de la réponse mémoire restent à évaluer, tout comme les effets secondaires à long terme. Ce dernier point est surveillé en assurant un suivi de la population vaccinée. C'est la phase 4 de tout développement clinique.



# ARNm contre agent pathogène

Un vaccin à ARN messenger (ARNm) contient une copie synthétique d'une petite partie du génome d'un agent infectieux, sous forme d'ARNm. Celui-ci va permettre à nos cellules de fabriquer elles-mêmes et de manière temporaire une protéine de cet agent. Cette dernière est un intrus pour notre organisme. Notre système immunitaire va donc l'éliminer mais aussi en garder la mémoire, induisant la protection vaccinale.



1

## L'injection

Le vaccin contient des brins d'ARNm portant le « plan de construction » d'une protéine (appelée antigène) de l'agent infectieux. Ces brins sont encapsulés dans de petites bulles lipidiques qui les protègent d'une destruction immédiate. En effet, l'ARNm n'existe normalement qu'à l'intérieur des cellules. « Nu » et à l'extérieur, il serait dégradé très rapidement.

2

## L'ARNm libéré

Au niveau du point d'injection, les capsules lipidiques sont ingérées par des cellules du système immunitaire (cellules dendritiques et macrophages) et l'ARNm est libéré dans leur cytoplasme.

3

## L'antigène fabriqué

L'ARNm rencontre les ribosomes, qui vont lire le plan de construction et fabriquer la protéine à l'intérieur des cellules. Une fois lu, l'ARNm est rapidement détruit.

4

## L'antigène présenté

La protéine est libérée à l'extérieur des cellules. Elle est captée par les macrophages et les cellules dendritiques, qui vont la « présenter » au système immunitaire. L'idée est de le stimuler avec un vrai antigène mais faux pathogène.

5

## Les lymphocytes activés

Les lymphocytes T auxiliaires reconnaissent l'antigène présenté. Ces « relais » vont à leur tour activer d'autres lymphocytes, qui vont se multiplier.

- **Les lymphocytes B** : ils fabriquent des anticorps spécifiques capables de se lier à l'antigène et de neutraliser le pathogène.  
- **Les lymphocytes T cytotoxiques (ou tueurs)** : ils sont capables d'éliminer des cellules infectées en créant des trous dans leurs membranes. C'est la réaction commune à toute primo-infection.

MODE D'EMPLOI

## Fabriquer des protéines

Les gènes contenus dans notre ADN sont les « cahiers d'instruction » de la fabrication de toutes nos protéines. Pour fabriquer une protéine, le gène correspondant est d'abord copié sous forme d'un brin d'**ARN messenger**. Ce brin quitte alors le noyau de la cellule et passe dans le **cytoplasme** pour être déchiffré par les **ribosomes**. Ces machines moléculaires synthétisent les protéines, pièce par pièce, en respectant la « notice de montage » portée par l'ARNm.

ALLER + LOIN

## Strike sur le Spike

Pour lutter contre le virus SARS-CoV-2 responsable de la Covid-19, la protéine choisie pour le vaccin est Spike (spicule en français). Tapissant la surface du virus, Spike est une sorte de clé permettant au virus de s'accrocher aux cellules humaines et d'y pénétrer pour pouvoir se multiplier.

## L'ARNm du vaccin peut-il intégrer le génome humain ?

Un ARN ne peut pas s'intégrer à de l'ADN. Il faudrait pour cela une enzyme spécifique, la transcriptase inverse, qui permet de fabriquer de l'ADN à partir d'ARN. Cette enzyme n'existe pas chez l'homme. Les rétrovirus en disposent, mais la **séquence** d'ARN des vaccins ne permet pas son action.

## L'ARNm, une molécule fragile

Les molécules d'ARN sont particulièrement instables et peuvent se « casser » au-delà d'une certaine température. C'est pourquoi il est essentiel de préparer et de conserver les vaccins à ARN à des températures très basses.

LEXIQUE

### ARN (acide ribonucléique)

Molécule chimiquement proche de l'ADN (la base thymine de l'ADN est remplacée par la base uracile). C'est une copie linéaire simple brin d'une portion d'ADN.

### Génome

Ensemble de l'information génétique, porté par l'ADN.

### Cytoplasme

Intérieur de la cellule, situé entre la membrane externe et le noyau.

### Séquence

Ordre des composants, appelés bases, d'un fragment d'ADN ou d'ARN.