

mener jusqu'aux essais cliniques un vaccin à ARN contre une nouvelle souche de grippe aviaire. Ce vaccin a produit des réponses immunitaires suffisamment fortes pour que l'entreprise embraye sur des essais cliniques de vaccins à ARN contre le cytomégalovirus (cause fréquente d'anomalies congénitales), deux virus transmis par des moustiques (Zika et l'agent du chikungunya) et trois virus responsables de maladies respiratoires chez les enfants.

Et en 2019, GlaxoSmithKline, qui avait acquis la plupart des actifs de Novartis dans le domaine des vaccins, a également commencé à évaluer un vaccin antirabique à ARN. Telle était l'étendue du développement clinique des vaccins à ARN début 2020 : une dizaine de candidats avaient été testés chez l'humain, quatre avaient été rapidement abandonnés après les premiers essais et un seul – contre le cytomégalovirus – avait progressé vers une étude de suivi plus importante.

UNE FABRICATION EXPRESS

22

Puis est arrivé le coronavirus – et «cet énorme coup de projecteur», explique Kristie Bloom, de l'université du Witwatersrand, à Johannesburg, en Afrique du Sud. Rien qu'au cours de la dernière année, au moins six vaccins à ARN contre le Covid-19 ont été testés chez l'humain. Plusieurs autres sont en cours d'évaluation.

Les vaccins à ARN semblent faits pour la vitesse. À partir de la séquence génétique d'un agent pathogène, les chercheurs peuvent rapidement extraire un fragment codant un antigène potentiel, insérer cette séquence dans une

matrice d'ADN et ensuite synthétiser l'ARN correspondant avant de finaliser le vaccin.

Moderna, par exemple, a accompli ce protocole dans les quatre jours qui ont suivi la réception de la séquence du génome du SARS-CoV-2, le virus responsable du Covid-19. L'entreprise s'est concentrée sur la protéine S (ou *spike*), une protéine située à la surface des particules virales et que ces dernières utilisent pour entrer dans les cellules. Puis, en seulement deux mois, elle a mené, en collaboration avec les Instituts américains de la santé, des expériences de preuve de concept sur des souris, avant de lancer les premiers tests chez l'humain.

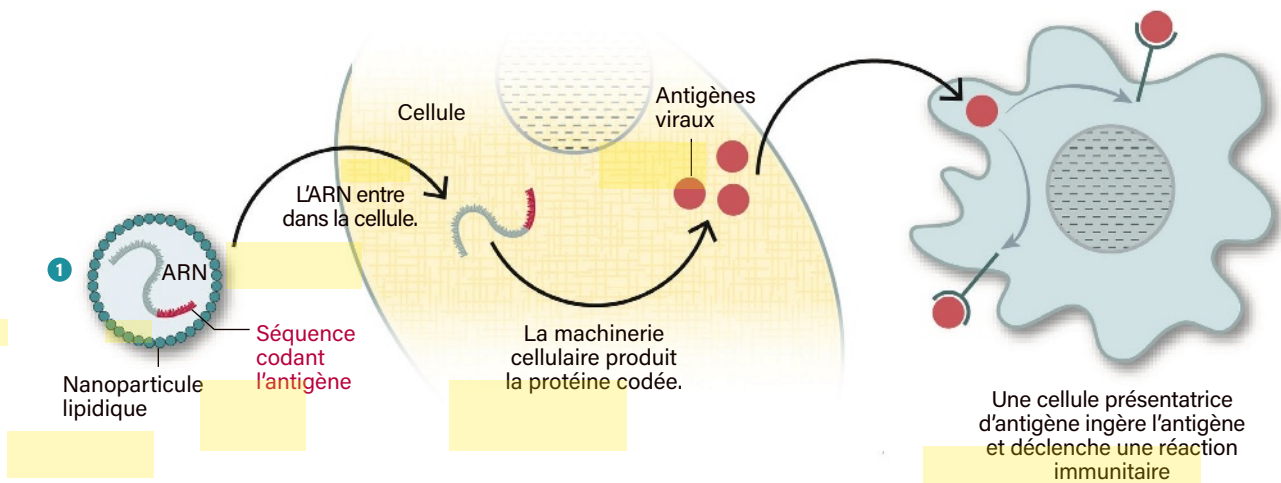
N'importe quel vaccin, en théorie, pourrait être créé de la même manière. «Dans ce sens, il s'agit vraiment d'une plateforme», déclare John Shiver, responsable de la recherche et du développement des vaccins chez Sanofi Pasteur. Avec l'ARN, «vous n'avez pas besoin de recréer tout le processus».

Les approches classiques pour concevoir des vaccins, en revanche, exigent pour chaque candidat des étapes sur mesure, coûteuses et chronophages. Ce protocole explique pourquoi les autorités sanitaires doivent s'y prendre des mois avant la saison de la grippe pour choisir les souches à inclure dans le vaccin annuel contre cette maladie. Ces choix manquent souvent leur cible, et le temps est trop court pour revenir en arrière et tester un autre cocktail. Par conséquent, les vaccins antigrippaux sont rarement efficaces à plus de 60%.

Avec l'ARN, cependant, les fabricants de vaccins pourraient plus rapidement se réorienter sur un choix efficace d'antigènes. «Théoriquement, on pourrait agir très vite pour ajuster la séquence et régler ce problème – presque à la volée», explique Ron Renaud, de Translate Bio, une entreprise spécialisée dans l'ARN, qui travaille avec Sanofi Pasteur sur des vaccins à ARN contre la grippe, le Covid-19 et plusieurs autres infections virales et bactériennes.

Grâce à leur fonctionnalité prête à l'emploi, les vaccins à ARN aideront aussi la recherche fondamentale. Justin Richner, de l'université de l'Illinois, à Chicago, met actuellement au point un vaccin à ARN contre la dengue. De façon systématique, son équipe coupe et modifie le gène codant la protéine (la principale de son enveloppe) que le virus de cette maladie utilise pour lancer son attaque sur les cellules humaines. En itérant le procédé, les chercheurs ont testé une

Avec l'ARN,
on n'a pas besoin
de recréer tout
le processus pour
adapter un vaccin à
une nouvelle souche



↑ Un vaccin à ARN consiste à injecter, *via* une nanogouttelette lipidique, un ARN messager codant un antigène dans une cellule. Celle-ci produit alors l'antigène et déclenche une réaction immunitaire.

quinzaine de vaccins candidats chez la souris. «Il est vraiment facile de manipuler la séquence codante du vaccin pour essayer de nouvelles hypothèses et stratégies susceptibles de l'améliorer», explique Justin Richner.

Les progrès de la technologie aident à présent les chercheurs à se rapprocher de certains graals du développement vaccinal, par exemple un vaccin antigrippal universel qui fonctionnerait contre n'importe quelle souche du virus sans nécessiter une nouvelle conception chaque année. D'autres s'attaquent au sida et à d'autres maladies mortelles dans les pays à faible revenu. Jusqu'à présent, les scientifiques ne sont pas parvenus à produire de vaccins contre ces maladies, souvent parce que les agents responsables de ces pathologies modifient systématiquement leurs protéines de surface et échappent ainsi au système immunitaire. Certains agents infectieux, comme celui du paludisme, ont également des cycles de vie complexes qui compliquent encore le choix des antigènes.

Les vaccins à ARN pourraient inclure des instructions pour produire plusieurs antigènes, soit rassemblées sur un seul brin d'ARN soit sous

la forme de plusieurs brins d'ARN enchâssés dans une même nanoparticule. Norbert Pardi, de l'université de Pennsylvanie, à Philadelphie, a adopté cette dernière approche pour concevoir son vaccin expérimental contre la grippe. Constitué de quatre brins d'ARN, chacun codant une protéine virale différente, ce vaccin multiplex a protégé des souris contre l'infection par un sous-type particulier de virus de la grippe.

Aujourd'hui, avec ses collègues de la faculté de médecine Icahn du Mont-Sinaï, à New York, Norbert Pardi espère répéter l'exercice pour les deux autres principaux sous-types du virus avant de tout rassembler en un vaccin antigrippal à douze brins qui remplacerait alors la vaccination annuelle. «Si vous touchez le virus en plusieurs points, explique Norbert Pardi, vous induisez des réponses immunitaires largement protectrices.»

DES VACCINS PLUS PERFORMANTS

Malgré ses nombreux avantages potentiels, la technologie actuelle des vaccins à ARN demeure perfectible. «Cette technologie est encore très précoce, commente Robin Shattock, de l'Imperial College de Londres, et je pense que nous allons assister à de nombreuses créations et améliorations au cours des prochaines années.»

Tout d'abord, il y a la question du stockage. Les vaccins de Pfizer-BioNTech et de Moderna nécessitent tous deux des températures très basses pour maintenir l'intégrité de leur ARN. Mais au moins deux entreprises prétendent avoir des vaccins à ARN contre le Covid-19 stables pendant des mois à des températures plus élevées.