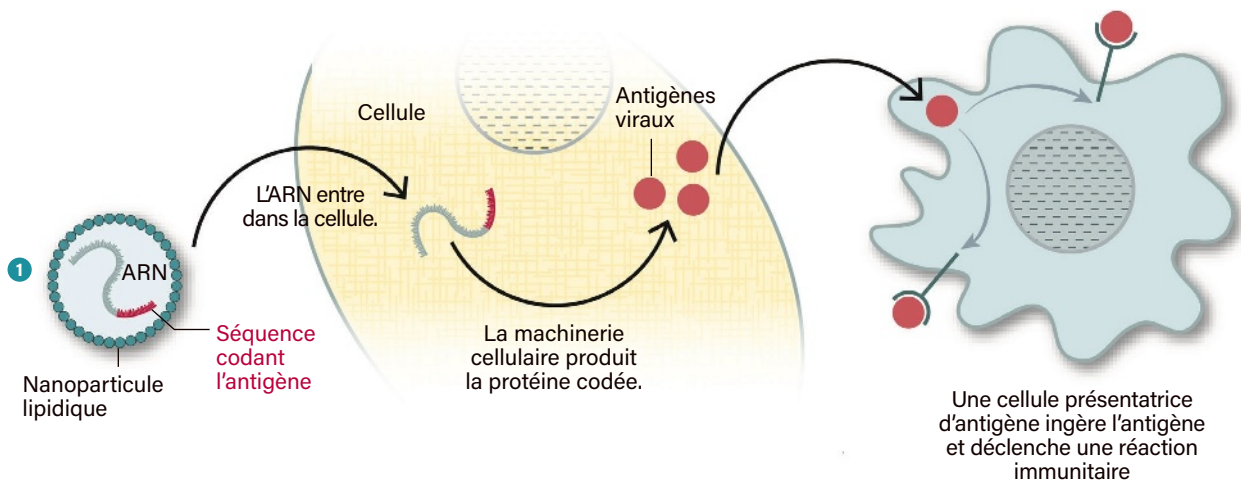




Un vaccin à ARN consiste à injecter, *via* une nanogouttelette lipidique, un ARN messager codant un antigène dans une cellule. Celle-ci produit alors l'antigène et déclenche une réaction immunitaire.

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 présenter 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

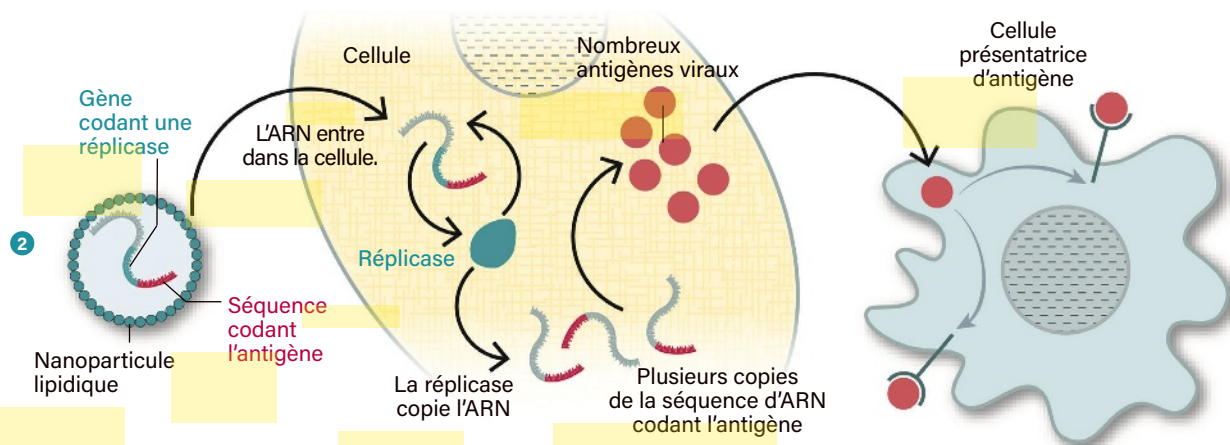
la forme de plusieurs brins d'ARN enchâssés dans une même nanoparticule. Norbert Pardi, de l'université de Pennsylvanie, à Philadelphie, a adopté cette dernière approche pour concevoir son vaccin expérimental contre la grippe. Constitué de quatre brins d'ARN, chacun codant une protéine virale différente, 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.



CureVac, qui utilise les mêmes nanoparticules lipidiques que Pfizer-BioNTech, plie son ARN en structures 3D compactes autorisant un stockage à des températures d'un réfrigérateur pendant plusieurs mois, explique Mariola Fotin-Mleczek, directrice technique de la société. Et Suzhou Abogen Biosciences, une entreprise chinoise dont le vaccin à ARN contre le Covid-19 est actuellement testé chez l'humain en phase III, s'est concentrée sur la qualité et la pureté des nanoparticules lipidiques pour créer un produit qui, selon les informations disponibles, conserverait son efficacité jusqu'à une semaine à température ambiante.

UNE OU DEUX DOSES ?

Un autre défi est à relever : jusqu'à présent, les vaccins à ARN testés chez l'humain contre une maladie, qu'il s'agisse du Covid-19 ou d'une autre, ont généralement nécessité une double dose pour être efficaces. Or, à en juger par le peu d'assiduité pour les rappels vaccinaux, de nombreuses personnes ayant reçu la première dose ne recevront probablement pas la seconde.

De nouveaux systèmes d'inoculation pourraient y remédier. Chez Vaxess Technologies, à Cambridge, dans le Massachusetts, par exemple, des chercheurs ont mis au point un patch cutané portable, parsemé de minuscules microaiguilles à pointe de soie qui, en se dissolvant, laissent lentement s'écouler le vaccin dans l'organisme.

Administrer le vaccin au goutte-à-goutte aiderait à résoudre un troisième inconvénient : les effets secondaires. Bien que transitoires, les réactions fortes semblent plus fréquentes avec les vaccins contre le Covid-19 qu'avec d'autres – plus de

↑ Une stratégie pour augmenter l'efficacité d'un vaccin à ARN consiste à incorporer, dans le brin d'ARN, la séquence codant une réplicase, une enzyme qui produit de nombreuses copies de l'ARN ciblé (celui du vaccin en l'occurrence). Le nombre d'antigènes produits est ainsi amplifié.

80% des personnes ayant reçu le vaccin Moderna lors des essais cliniques ont eu une réaction systémique au vaccin, avec des accès de fatigue, des douleurs musculaires et d'autres problèmes qui se sont souvent révélés temporairement invalidants.

Pour le vaccinologue Stanley Plotkin, ce désagrément est acceptable dans le cadre d'une pandémie mondiale mortelle. En revanche, les gens pourraient se plaindre s'il survenait régulièrement, par exemple lors de leur vaccination annuelle contre la grippe. Et pour tout vaccin destiné aux nourrissons, « on voudrait certainement avoir quelque chose de moins réactogène ».

On considère que les contaminants introduits lors de la synthèse des vaccins et les nanoparticules lipidiques sont parmi les principales sources de réactogénicité. Les systèmes de purification ne sont pas parfaits et les nanoparticules lipidiques ne sont optimisables que partiellement. Pour ces raisons, les fabricants de vaccins administrent souvent des doses plus faibles afin de limiter l'exposition à ces impuretés. Avec un vaccin à ARN classique, des doses plus faibles signifient