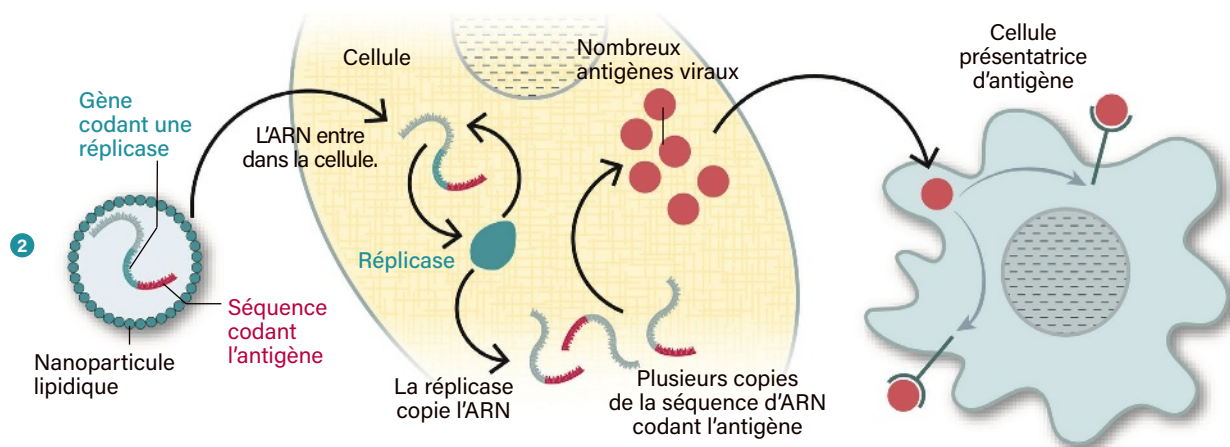




CureVac, qui utilise les mêmes nanoparticules lipidiques que Pfizer-BioNTech, plie son ARN en structures 3D compactes autorisant un stockage à des températures d'un réfrigérateur pendant plusieurs mois, explique Mariola Fotin-Mleczek, directrice technique de la société. Et Suzhou Abogen Biosciences, 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 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.

## 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

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

une efficacité moindre. Mais des entreprises telles qu'Arcturus Therapeutics, à San Diego, en Californie, et VaxEquity, à Londres, ont trouvé des solutions en construisant, pour leurs vaccins contre le Covid-19, des ARN qui s'autoamplifient (voir la figure page ci-contre). De quelle façon ?

## AMPLIFIER L'ARN

Les vaccins à ARN contre le Covid-19 aujourd'hui autorisés ne contiennent guère plus que la séquence codante de la protéine S (voir la figure page 23) du coronavirus flanquée de régions régulatrices. Les vaccins dont l'ARN s'autoamplifie comportent, en plus, la séquence d'une enzyme, une réplicase, qui reproduit l'ARN : celui-ci se copie lui-même.

La construction du vaccin est alors un peu plus délicate, car elle nécessite une plus grande optimisation de la séquence et un plus grand savoir-faire. Mais elle permet de réduire la dose. Et l'ARN qui se réplique ressemble davantage à une infection virale naturelle, et déclenche une réaction immunitaire plus forte et plus large, susceptible d'autoriser une inoculation à dose unique.

Récemment, BioNTech a amélioré la technologie d'amplification de l'ARN. Avant le Covid-19, l'entreprise se concentrait principalement sur les vaccins contre le cancer. Mais sa réputation désormais bien établie, sa capacité de production accrue et le flux substantiel de trésorerie attendu des ventes du vaccin contre le Covid-19 rendent confiant Uğur Şahin, cofondateur et directeur général de l'entreprise qui déclare : « Nous allons pouvoir développer beaucoup plus rapidement notre plateforme contre les maladies infectieuses ».

À Oostkamp, en Belgique, l'entreprise Ziphys Vaccines a également tenté de tirer parti de la dynamique du coronavirus. Fondée en mai 2019 – initialement pour développer des traitements à base d'ARN contre des maladies rares telles que la myopathie de Duchenne et la mucoviscidose –, Ziphys a revu ses plans de développement l'année dernière après avoir commencé à travailler sur un vaccin à ARN autoamplifié contre le Covid-19. Son directeur général, Chris Cardon, a déclaré que la jeune pousse tente à présent de réunir 30 millions d'euros pour faire avancer quatorze programmes précliniques contre diverses maladies infectieuses.

Pourtant, les vaccins à ARN pourraient se heurter à des obstacles financiers. De nombreux acteurs de l'industrie pensent que l'intérêt

actuel pour les vaccins à ARN ne durera pas une fois la pandémie calmée.

« Il est assez difficile de convaincre les gens de parier sur ce type de technologie vaccinale contre les maladies infectieuses », explique Nathaniel Wang, directeur général de Replicate Bioscience, à San Diego, en Californie, une entreprise qu'il a cofondée l'année dernière avec Andy Geall pour développer des traitements à base d'ARN contre le cancer. Et, selon lui, même si Replicate a monté quelques partenariats universitaires et commerciaux autour des vaccins à ARN contre le Covid-19 et le virus Zika, ce n'est pas ce que la plupart des sociétés de capital-risque veulent financer.

Pour autant, alors que les vaccins à ARN font la une des journaux, Andy Geall et nombre de ses anciens collègues se remémorent leurs années chez Novartis. Si l'entreprise avait conservé sa branche vaccinale, auraient-ils pu contribuer à éradiquer les épidémies d'Ebola ou de Zika au cours de la dernière décennie ?

« C'est toujours un peu triste de regarder en arrière », constate Christian Mandl, ancien responsable de la recherche et des premiers développements cliniques de la branche vaccinale chez Novartis. Mais le succès des vaccins contre le Covid-19 le reconforte aujourd'hui : « Je suis très fier de la contribution précieuse que nous avons apportée. »

### — L'auteur —

#### Elie Dolgin

est docteur en génétique des populations et journaliste scientifique. Installé à Somerville, dans le Massachusetts, aux États-Unis, il publie dans *Nature*, *New Scientist*...

Cet article est la traduction de *How Covid unlocked the power of RNA vaccines*, publié sur *Nature.com* le 12 janvier 2021.

### — À lire —

#### T. Beissert et al.,

A trans-amplifying RNA vaccine strategy for induction of potent protective immunity, *Mol. Ther.*, vol. 28, pp. 119-128, 2020.

#### N.-N. Zhang et al.,

A thermostable mRNA vaccine against Covid-19, *Cell*, vol. 182, pp. 1271-1283, 2020.

#### A. W. Freyn et al.,

A multi-targeting, nucleoside-modified mRNA influenza virus vaccine provides broad protection in mice, *Mol. Ther.*, vol. 28, pp. 1569-1584, 2020.