

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 Ziphios 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 –, Ziphios 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.

“La polio sauvage est éradiquée en Afrique

26

Francis Delpeyroux

virologue à l'institut Pasteur,
à Paris



Fin août 2020, l'Organisation mondiale de la santé a salué l'éradication, en Afrique, du virus sauvage responsable de la poliomyélite. On observe pourtant une recrudescence de cas de paralysie poliomyélitique. Comment expliquer ce paradoxe ?

En quoi consiste la lutte contre la poliomyélite ?

C'est une lutte vaccinale. La maladie est due au poliovirus, un virus à ARN qui se transmet par voie féco-orale, se réplique dans l'intestin et, dans certains cas, détruit les neurones moteurs du système nerveux central, causant une paralysie flasque. Avant la vaccination, c'était une maladie saisonnière très contagieuse qui touchait à peu près tous les individus d'une population donnée, dont quelques-uns (1 sur 200) avec paralysie. Mais dans les années 1950, deux vaccins ont été mis au point. Utilisés intensivement dans le cadre du programme mondial d'éradication de la poliomyélite décidé à la fin des années 1980, ils ont réduit le nombre de cas à moins de quelques centaines aujourd'hui.

Le premier est un vaccin injectable, constitué de souches du virus sauvage inactivées grâce à des agents chimiques. Son injection induit une bonne immunité générale qui empêche le virus de passer de l'appareil digestif au système nerveux central. Il est donc très efficace pour prévenir la maladie. Le second est un vaccin atténué administré par voie orale, constitué de souches vivantes du virus sélectionnées pour la protection qu'elles conféraient à des singes. Leur atténuation est due à des mutations. Ce vaccin, qui protège contre la maladie, induit de surcroît une forte immunité intestinale qui limite la circulation du virus

entre les humains et est donc capable de faire disparaître les souches sauvages si la couverture vaccinale est suffisante.

Pourquoi n'utilise-t-on pas seulement le premier, comme en France ?

Ce vaccin injectable demande du personnel médical et des rappels. Il est donc utilisé dans les pays qui ont les moyens d'effectuer ces inoculations et de contrôler l'immunité de la population. Dans les pays où le niveau d'hygiène est correct, il suffit pour prévenir la maladie ; mais dans ceux où le virus circule encore – le Pakistan et l'Afghanistan, à cause des conflits qui entravent la couverture vaccinale –, seul le vaccin oral est capable actuellement d'arrêter sa circulation.

Deux vaccins ont été
utilisés intensivement
dans le programme
mondial d'éradication
de la polio

La fin de la variole

L'empereur inca Huayna Capac, Louis XV, Danton, Mozart, Abraham Lincoln, Joseph Staline... toutes ces célébrités ont en commun d'avoir contracté la variole, et certains en sont morts. Ils ont été infectés par un poxvirus, un virus très contagieux qui aurait conquis l'humanité au Néolithique, notamment lors de la domestication des bovins, et serait devenu endémique à la faveur de l'augmentation de la population et de sa densification. La transmission se fait uniquement d'humain à humain, et il n'y a aucun réservoir animal pour ce virus. Jusqu'au XVIII^e siècle, la variole faisait des dizaines de milliers de morts chaque année en Europe (pour une population, par exemple en 1750, de 140 millions d'habitants). Quant aux survivants de l'infection, ils restaient pour la plupart défigurés voire aveugles. À la faveur de la colonisation, le virus s'exporta, gagna le monde entier. Par exemple, on estime que la variole, arrivée dans les bagages

des conquistadors espagnols au XVI^e siècle, tua 17 des 18 millions d'habitants que comptait le Mexique en moins d'un siècle. Plusieurs moyens de lutte contre cette maladie se sont succédé. Le premier, la variolisation, pratiquée très tôt en Chine et en Inde, consistait à infecter un individu à partir de prélèvements effectués sur des malades. La technique arrive en Europe au début du XVIII^e siècle. Puis vient la vaccination, inventée en 1796 par le Britannique Edward Jenner. Cette fois, on inocule le contenu de vésicules de la vaccine, une version bovine de la variole. La méthode est adoptée plus ou moins facilement par la France, puis l'Espagne, qui l'exporte dans tout son empire.

Au début du XX^e siècle, la vaccination contre la variole s'intensifie et en 1958, l'OMS entreprend d'éradiquer la maladie, qui faisait alors 2 millions de victimes par an dans le monde. Dans un premier temps, la vaccination de masse est choisie, mais peu concluante car coûteuse et logistiquement difficile. En 1967, l'idée de surveillance et d'endiguement par confinement et vaccination est privilégiée et mise en œuvre. En Europe, la dernière grande épidémie eut lieu en Yougoslavie en 1972. En 1975, les derniers foyers subsistent en Afrique de l'Est, mais ils seront vaincus et le 9 décembre 1979, un comité d'experts certifie l'éradication globale de la variole.



→ Une des campagnes de vaccination contre la variole, à New York, en 1872.