

C'est un vendredi après-midi, en mars 2013, qu'Andy Geall a reçu l'appel. Une nouvelle souche de grippe aviaire venait d'infecter trois personnes en Chine. Le responsable mondial de la recherche sur les vaccins alors chez Novartis, Rino Rappuoli, voulait savoir si ses collègues et lui étaient prêts à tester leur nouvelle technique de vaccination.

Un an auparavant, Andy Geall, alors au centre de recherche américain de Novartis, à Cambridge, dans le Massachusetts, et son équipe avaient enfermé des molécules d'ARN dans des gouttelettes de graisse nommées «nanoparticules lipidiques» et les avaient utilisées pour vacciner – avec succès – des rats contre un virus respiratoire. Pouvaient-ils faire de même pour la nouvelle souche de grippe, et si possible assez vite ?

Le lundi suivant, l'équipe commençait à synthétiser l'ARN. Le mercredi, elle assemblait le vaccin. Le week-end, elle le testait dans des cellules et, une semaine plus tard, sur des souris.

Le développement s'est fait à une vitesse fulgurante. L'équipe de Novartis a réalisé en un mois ce qui, généralement, prenait un an ou plus. Mais à l'époque, la capacité à fabriquer de l'ARN de qualité clinique était limitée. Et Andy Geall et ses collègues ignoreront toujours si ce vaccin, et plusieurs autres qu'ils avaient mis au point, auraient fonctionné chez l'humain : en 2015, Novartis a vendu ses activités de recherche sur les vaccins.

Aujourd'hui, six ans et une pandémie mondiale plus tard, les vaccins à ARN ont fait leurs preuves. En décembre 2020, deux vaccins à ARN – l'un de Pfizer et de BioNTech, l'autre de Moderna – ont obtenu l'approbation d'urgence

— En bref —

> L'idée de la vaccination à ARN remonte aux années 1990, quand des chercheurs français ont tenté de vacciner des souris contre la grippe.

> Alors trop toxique, la technologie n'a pas pris dans les grandes entreprises pharmaceutiques, mais s'est peu à peu améliorée grâce à de jeunes pousses.

> Le Covid-19 a suscité un nouvel engouement pour les vaccins à ARN. Rapides à concevoir et modulables, ils offrent une flexibilité qui ouvre des perspectives contre d'autres maladies.

> Diverses pistes sont aussi explorées pour faciliter leur stockage, augmenter leur efficacité et limiter leurs effets secondaires.

des autorités réglementaires de plusieurs pays pour lutter contre le Covid-19.

L'ère des vaccins à ARN est advenue – et des dizaines d'entreprises veulent en être. «Toutes les grandes sociétés pharmaceutiques sont, d'une manière ou d'une autre, en train de tester la technique», explique Jeffrey Ulmer, auparavant membre de l'équipe d'Andy Geall chez Novartis.

UNE IDÉE ANCIENNE

L'idée d'utiliser l'ARN, une molécule cousine de l'ADN (voir les Repères, page 6), dans les vaccins est dans l'air depuis trente ans. Plus rationnelle que les approches classiques, la méthode accélère de nombreuses étapes de la recherche et du développement des vaccins. Le fort intérêt suscité aujourd'hui pourrait déboucher sur des solutions contre des maladies récalcitrantes comme la tuberculose, le sida et le paludisme. Et la rapidité de leur mise au point offre une piste pour améliorer les vaccins contre la grippe saisonnière.

Mais les applications futures de cette technologie se heurteront à certains défis. Les matières premières sont chères. Les effets secondaires peuvent être perturbants. Et la distribution nécessite actuellement une chaîne du froid coûteuse – le vaccin contre le Covid-19 de Pfizer-BioNTech, par exemple, doit être stocké à des températures comprises entre -25 et -15 °C. L'urgence du Covid-19 a accéléré la résolution de certains de ces problèmes, mais de nombreuses entreprises risquent d'abandonner cette stratégie lorsque la crise actuelle sera passée. La question reste entière : jusqu'où irons-nous ?

Rien qu'au cours de la dernière année, au moins six vaccins à ARN contre le Covid-19 ont été testés chez l'humain

«La technologie des vaccins à ARN a fait ses preuves, mais tout n'est pas encore terminé», déclare Philip Dormitzer, de Pfizer et ancien collègue d'Andy Geall chez Novartis. «Et maintenant que nous l'avons vue fonctionner pour le Covid-19, il est tentant de vouloir en faire plus.»

Les vaccins apprennent à l'organisme à reconnaître les agents pathogènes et à les détruire. Généralement, pour entraîner le système immunitaire à reconnaître un intrus, on injecte des agents pathogènes affaiblis ou des fragments de protéines ou de sucres présents à leur surface, nommés «antigènes» (voir les Repères, page 6). Mais les vaccins à ARN ne portent que les instructions pour produire les protéines de ces envahisseurs. L'objectif est que ces instructions se glissent dans les cellules d'un individu et conduisent ces dernières à produire les antigènes, transformant ainsi le corps en sa propre usine d'inoculation.

PETITES PARTICULES, GRANDE AVANCÉE

L'idée de la vaccination à ARN remonte aux années 1990, lorsque des chercheurs français (de l'entreprise aujourd'hui connue sous le nom de Sanofi Pasteur) ont utilisé pour la première fois chez la souris un ARN codant un antigène de la grippe. Cela a produit une réponse, mais le système lipidique de libération de l'ARN s'est révélé trop toxique pour une utilisation chez l'humain. Il a fallu encore une décennie avant que les entreprises qui s'intéressaient aux thérapies par interférence à ARN – lesquelles reposent sur la capacité de l'ARN à bloquer sélectivement la production de protéines

spécifiques – ne découvrent les technologies des nanoparticules lipidiques, qui ont rendu possibles les vaccins actuels contre le Covid-19.

«Enfin, la percée a eu lieu», déclare Nick Jackson, de la Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies, à Oslo – un partenariat mondial visant à accélérer le développement de vaccins. «Ce fut vraiment un tournant.»

En 2012, à peu près au moment où Andy Geall et ses collègues ont décrit le premier vaccin à ARN encapsulé dans une nanoparticule lipidique, l'Agence américaine pour les projets de recherche avancée (la Darpa) a commencé à financer des groupes chez Novartis, Pfizer, AstraZeneca, Sanofi Pasteur et ailleurs pour travailler sur des vaccins et des produits thérapeutiques à ARN. Mais aucune des grandes entreprises n'a poursuivi dans cette voie. «Elles étaient réticentes à prendre des risques vis-à-vis d'une réglementation sur les vaccins nouvellement en vigueur, même si les données semblaient bonnes», explique Dan Wattendorf, ancien directeur de programme à la Darpa.

En revanche, deux petites entreprises liées au programme de la Darpa ont continué à travailler sur cette approche. L'une d'elles est CureVac, à Tübingen, en Allemagne, qui a commencé à tester un vaccin antirabique sur des humains en 2013. CureVac dispose également d'un vaccin contre le Covid-19 en phase finale de test, mais des résultats intermédiaires publiés en juin 2021 ne sont pas à la hauteur des espérances avec seulement 47% d'efficacité.

L'autre était Moderna, qui s'est appuyée sur les travaux financés par la Darpa pour, fin 2015,