

## DURÉE LIBRE

## L'ESSENTIEL

> L'idée de la vaccination à ARN remonte aux années 1990, quand des chercheurs français ont tenté de vacciner des souris contre la grippe à l'aide d'un ARN codant un fragment du virus.

> Alors trop toxique pour une utilisation chez l'humain, la technologie n'a pas pris dans les grandes entreprises pharmaceutiques, mais s'est peu à peu améliorée grâce à des start-up.

> La pandémie de Covid-19 a suscité un nouvel engouement pour les vaccins à ARN. Rapides à concevoir, modulables au gré des besoins, ils offrent une flexibilité qui ouvre des perspectives contre d'autres maladies comme la grippe, le sida ou le cancer.

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

## L'AUTEUR



**ELIE DOLGIN**  
journaliste scientifique canadien  
travaillant à Somerville,  
dans le Massachusetts, aux États-Unis

Cet article est la traduction de E. Dolgin,  
*How Covid unlocked the power of RNA vaccines*,  
*Nature*, vol. 589, pp. 189-191, 14 janvier 2021.

# La révolution des vaccins à ARN

Pour la première fois autorisés chez l'humain dans la lutte contre le Covid-19, les vaccins à ARN offrent des perspectives beaucoup plus larges contre des maladies telles que la grippe, mais aussi le sida, le paludisme ou les cancers.

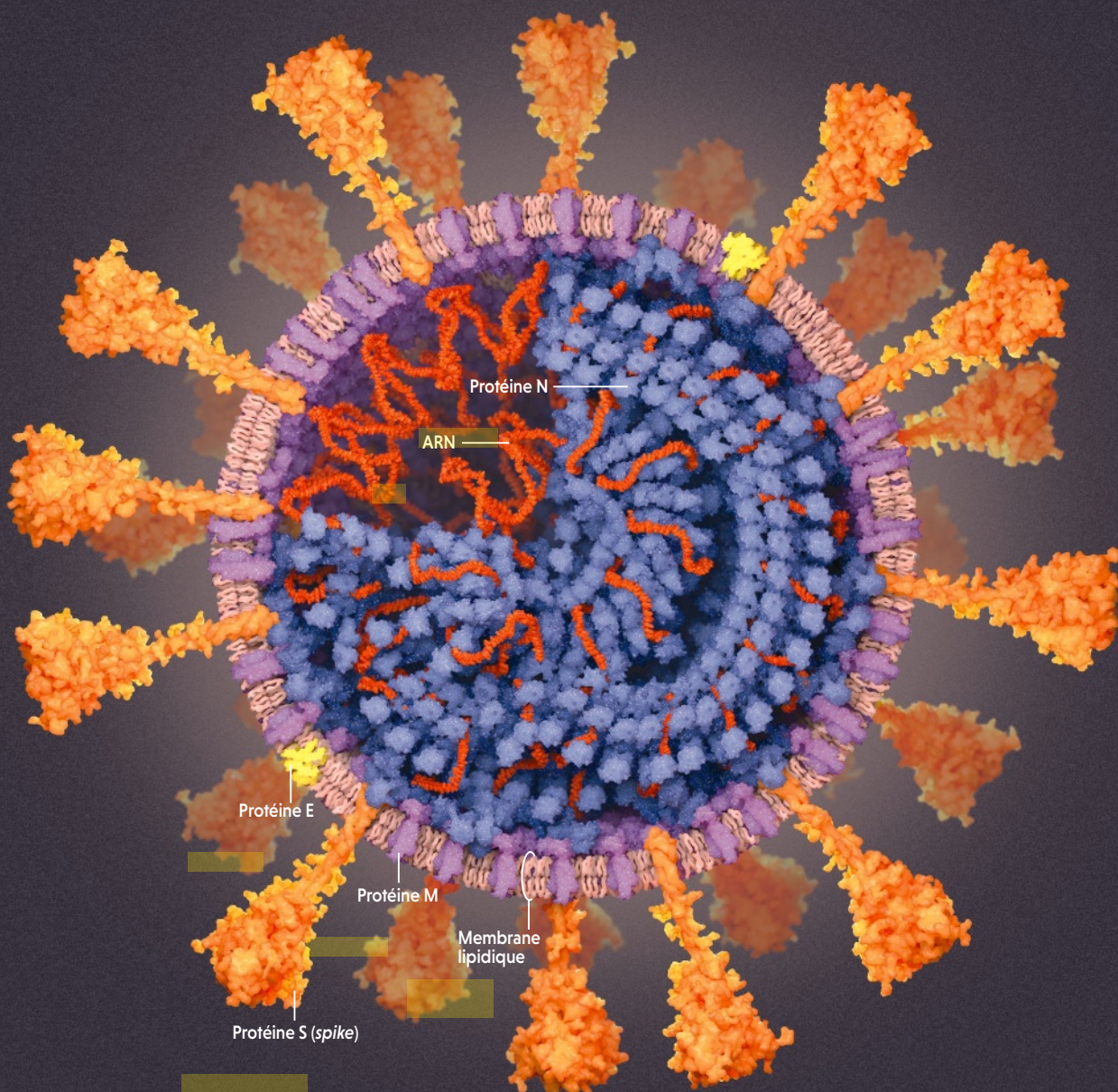
C'est un vendredi après-midi, en mars 2013, qu'Andy Geall a reçu l'appel. Une nouvelle souche de grippe aviaire venait d'infecter trois personnes en Chine. Le responsable mondial de la recherche sur les vaccins alors chez Novartis, Rino Rappuoli, voulait savoir si ses collègues et lui étaient prêts à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

Andy Geall, chef du groupe ARN, se rappelle sa réponse: «Oui, bien sûr. Envoyez-nous juste la séquence.» 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, en général, 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. >



Une particule du virus SARS-CoV-2 (agent du Covid-19), d'environ 100 nanomètres de diamètre, est constituée d'un brin d'ARN qui porte son code génétique, enveloppé dans une capsule constituée de lipides et de protéines, telles que la protéine S, qui l'aide à entrer dans les cellules humaines en s'ancrant à leur membrane. Dans les vaccins à ARN contre ce virus, l'ARN code des fragments de la protéine S afin que le système immunitaire apprenne à les reconnaître et détruit le virus quand il le rencontre.

> Aujourd'hui, cinq ans et une pandémie mondiale plus tard, les vaccins à ARN sont en train de faire leurs preuves. En décembre, deux vaccins à ARN – l'un du géant pharmaceutique américain Pfizer et de BioNTech, à Mayence, en Allemagne, l'autre de Moderna, à Cambridge, dans le Massachusetts – ont obtenu l'approbation d'urgence des autorités réglementaires de plusieurs pays pour lutter contre le Covid-19.

L'ère des vaccins à ARN est arrivée – et des dizaines d'entreprises entrent en jeu. «Toutes les grandes sociétés pharmaceutiques sont, d'une manière ou d'une autre, en train de tester la technique», explique Jeffrey Ulmer, ancien directeur de la recherche et du développement précliniques de la division vaccins de GlaxoSmithKline à Rockville, Maryland, et auparavant membre de l'équipe d'Andy Geall chez Novartis.

L'idée d'utiliser l'ARN dans les vaccins est dans l'air depuis près de trois décennies. Plus rationnelle que les approches classiques, la technologie génétique permet aux chercheurs d'accélérer de nombreuses étapes de la recherche et du développement des vaccins. L'intérêt intense suscité aujourd'hui pourrait déboucher sur des solutions contre des maladies particulièrement 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 -70°C. L'urgence du Covid-19 devrait accélérer la résolution de certains de ces problèmes, mais de nombreuses entreprises pourraient abandonner cette stratégie lorsque la crise actuelle sera passée. La question reste entière: jusqu'où irons-nous?

«La technologie des vaccins à ARN a fait ses preuves, mais tout n'est pas encore terminé», déclare Philip Dormitzer, responsable de la recherche sur les vaccins à base de virus chez 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.»

## PETITES PARTICULES, GRANDE AVANCÉE

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 l'encadré page ci-contre). 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'une personne et conduisent ces dernières à produire les antigènes, transformant ainsi le corps en sa propre usine d'inoculation.

L'idée de la vaccination à ARN remonte aux années 1990, lorsque des chercheurs français (de l'entreprise pharmaceutique 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

# Rien qu'au cours des dix derniers mois, au moins six vaccins à ARN contre le Covid-19 ont été testés chez l'humain

rendu possibles les vaccins actuels contre le Covid-19 (voir l'encadré page 26).

«Enfin, la percée a eu lieu», déclare Nick Jackson, responsable des programmes et technologies innovantes 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 le tournant qui a permis l'application de l'ARN messager à toute une série de maladies différentes.»

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