

> 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

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.

L'autre était Moderna, qui s'est appuyée sur les travaux financés par la Darpa pour, fin 2015, mener jusqu'aux essais cliniques un vaccin à ARN contre une nouvelle souche de grippe aviaire. Ce vaccin a produit des réponses immunitaires suffisamment fortes pour que l'entreprise embraye sur des essais cliniques de vaccins à ARN contre le cytomégalo-virus (cause fréquente d'anomalies congénitales), deux virus transmis par des moustiques (Zika et le virus du chikungunya) et trois virus responsables de maladies respiratoires chez les enfants.

Et en 2019, GlaxoSmithKline, qui avait acquis la plupart des actifs de Novartis dans le domaine des vaccins, a également commencé à évaluer un vaccin antirabique à ARN. Telle était l'étendue du développement clinique des vaccins à ARN début 2020: une dizaine de candidats avaient été testés chez l'humain, quatre avaient été rapidement abandonnés après les premiers essais et un seul – contre le cytomégalo-virus – avait progressé vers une étude de suivi plus importante.

Puis est arrivé le coronavirus – et avec lui, «il y a eu cet énorme coup de projecteur», explique Kristie Bloom, chercheuse en thérapie génique à l'université du Witwatersrand, à Johannesburg, en Afrique du Sud. Rien qu'au cours des dix derniers mois, au moins six vaccins à ARN contre le Covid-19 ont été testés chez l'humain. Plusieurs autres sont en cours d'évaluation.

UNE FABRICATION EXPRESS

Les vaccins à ARN semblent faits pour la vitesse. À partir de la séquence génétique d'un agent pathogène, les chercheurs peuvent rapidement extraire un fragment codant un antigène potentiel, insérer cette séquence dans une matrice d'ADN et ensuite synthétiser l'ARN correspondant avant de finaliser le vaccin.

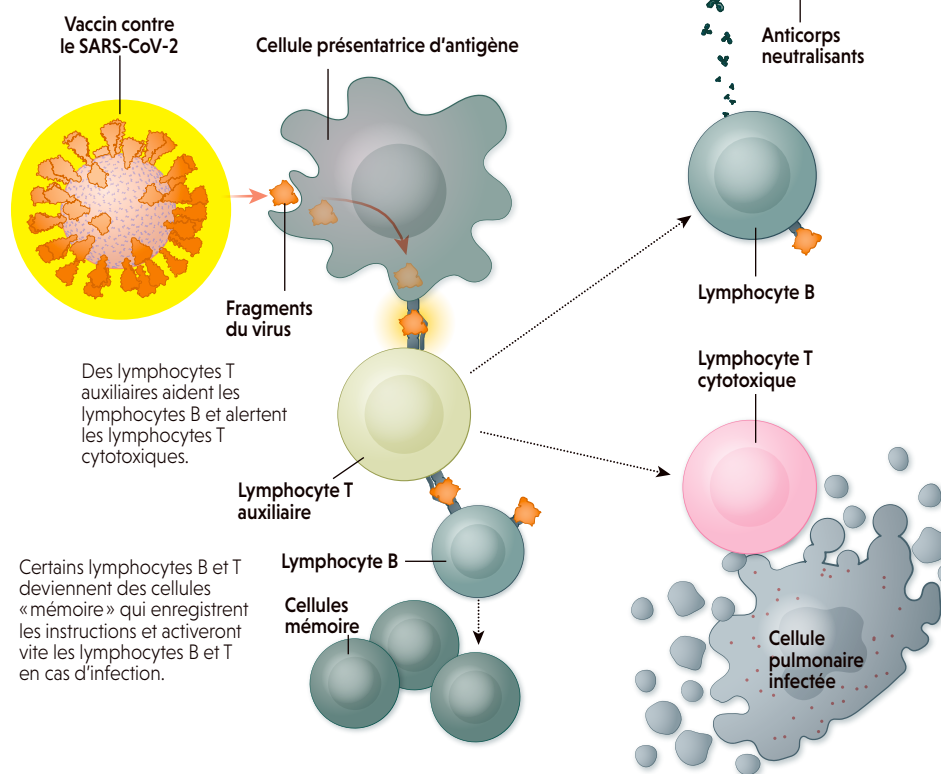
Moderna, par exemple, a accompli ce protocole dans les quatre jours qui ont suivi la réception de la séquence du génome du SARS-CoV-2, le virus responsable du Covid-19. L'entreprise s'est concentrée sur la protéine S (ou *spike*), une

LES PISTES DE VACCIN

Un vaccin expose le système immunitaire à une version inoffensive d'un virus pour l'entraîner à produire des anticorps capables de stopper cet agent pathogène et à mémoriser les motifs rencontrés afin d'être prêt à s'activer lors d'une réelle attaque du virus. Les fabricants de vaccins testent de multiples stratégies pour les concevoir et les produire en masse.

UN MÊME PRINCIPE

Un vaccin contre le SARS-CoV-2 porte différentes molécules virales nommées «antigènes». Des cellules les récupèrent et les présentent à des cellules immunitaires – des lymphocytes T et B – lesquelles se mettent à produire des anticorps contre le virus. Des lymphocytes T dits «auxiliaires» disent aussi à des lymphocytes T «cytotoxiques» de détruire les cellules pulmonaires infectées.



DIFFÉRENTES STRATÉGIES

Les experts explorent au moins six stratégies vaccinales.

