

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 cytomégalovirus (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 cytomégalovirus – 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.

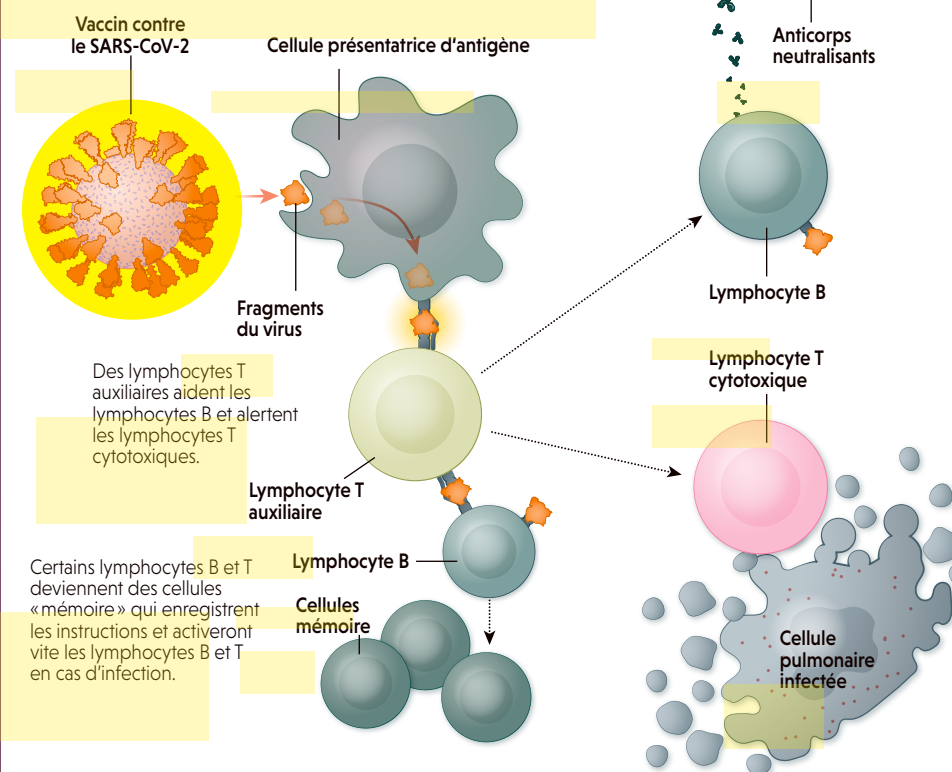
Moderna, par exemple, a accompli ce protocole dans les quatre jours qui ont suivi la réception de la séquence du génome du SARS-CoV-2, le virus responsable du Covid-19. L'entreprise s'est concentrée sur la protéine S (ou *spike*), une

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.

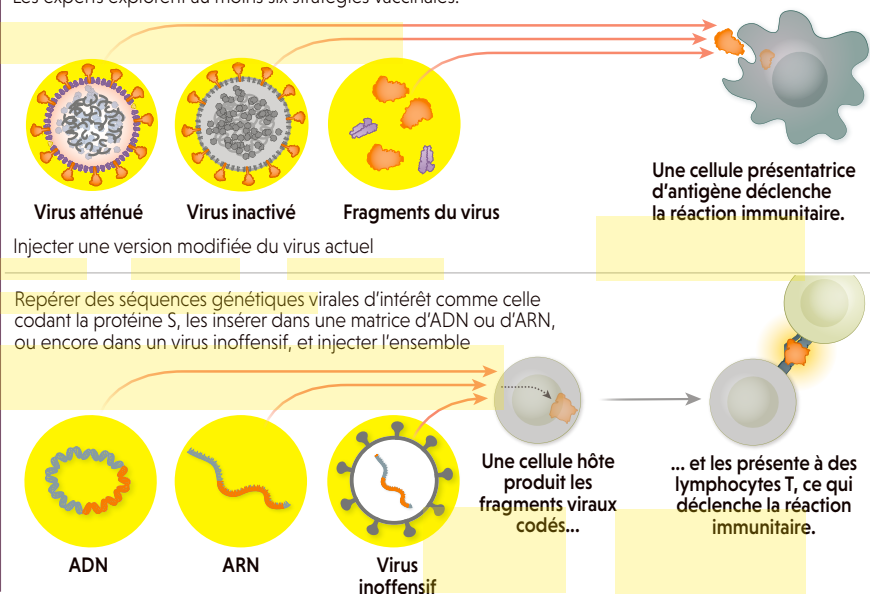
UN MÊME PRINCIPE

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.



> protéine située à la surface des particules virales et que ces dernières utilisent pour entrer dans les cellules. Puis, en seulement deux mois, elle a mené, en collaboration avec les Instituts américains de la santé, des expériences de preuve de concept sur des souris, avant de lancer les premiers tests chez l'humain.

N'importe quel vaccin, en théorie, pourrait être créé de la même manière. « Dans ce sens, il s'agit vraiment d'une plateforme », déclare John Shiver, responsable de la recherche et du développement des vaccins chez Sanofi Pasteur. Avec l'ARN, « vous n'avez pas besoin de recréer tout le processus ».

Les approches classiques pour concevoir des vaccins, en revanche, exigent pour chaque candidat des étapes sur mesure, coûteuses et chronophages. Ces lacunes expliquent pourquoi les autorités sanitaires doivent s'y prendre des mois avant la saison de la grippe pour choisir les souches à inclure dans le vaccin annuel contre cette maladie. Ces choix manquent souvent leur cible, et le temps est trop court pour revenir en arrière et tester un autre cocktail. Par conséquent, les vaccins antigrippaux sont rarement efficaces à plus de 60%.

Avec l'ARN, cependant, les fabricants de vaccins pourraient plus rapidement se réorienter sur un choix efficace d'antigènes. « Théoriquement, on pourrait agir très vite pour ajuster la séquence et régler ce problème

– presque à la volée », explique Ron Renaud, directeur général de Translate Bio, une entreprise de Lexington (Massachusetts) spécialisée dans l'ARN, qui travaille avec Sanofi Pasteur sur des vaccins à ARN contre la grippe, le Covid-19 et plusieurs autres infections virales et bactériennes.

Grâce à leur fonctionnalité prête à l'emploi, les vaccins à ARN pourraient aussi aider la recherche fondamentale. Justin Richner, vaccinologue à la faculté de médecine de l'université de l'Illinois à Chicago, met actuellement au point, dans son laboratoire, un vaccin à ARN contre la dengue. De façon systématique, Justin Richner et ses collègues coupent et modifient le gène codant la protéine que le virus de la dengue utilise pour lancer son attaque sur les cellules humaines – la principale protéine de son enveloppe. En itérant leur conception, les chercheurs ont ainsi testé une quinzaine de vaccins candidats chez la souris. « Il est vraiment facile de manipuler la séquence codante du vaccin pour essayer de nouvelles hypothèses et stratégies susceptibles de l'améliorer », explique Justin Richner.

UN VACCIN UNIVERSEL CONTRE LA GRIPPE ?

Les progrès de la technologie aident à présent les chercheurs à se rapprocher de certains graals du développement vaccinal – par



MUSÉUM
NAT. HIST.
NATURELLE

Van Cleef & Arpels

GRANDE GALERIE
DE L'ÉVOLUTION

Jardin des Plantes
Paris 5^e
#ExpoPierresPrécieuses

**PIERRES
PRÉCIEUSES**

Exposition
16 septembre 2020 — 14 juin 2021

POUR LA SCIENCE