

exemple un vaccin antigrippal universel qui fonctionnerait contre n'importe quelle souche du virus sans nécessiter une nouvelle conception chaque année. D'autres chercheurs s'attaquent au sida et à d'autres maladies mortelles dans les pays à faible revenu. Jusqu'à présent, les scientifiques ne sont pas parvenus à produire de vaccins contre ces maladies, souvent parce que les agents responsables de ces pathologies modifient systématiquement leurs protéines de surface et échappent ainsi au système immunitaire. Certains agents infectieux, comme celui du paludisme, ont également des cycles de vie complexes qui compliquent encore le choix des antigènes.

Les vaccins à ARN pourraient inclure des instructions pour produire plusieurs antigènes, soit rassemblées sur un seul brin d'ARN soit sous la forme de plusieurs brins d'ARN enchâssés dans une même nanoparticule. Norbert Pardi, scientifique spécialisé dans les vaccins à la faculté de médecine Perelman de l'université de Pennsylvanie à Philadelphie, a adopté cette dernière approche pour concevoir son vaccin expérimental contre la grippe. Constitué de quatre brins d'ARN, chacun codant une protéine différente du virus de la grippe, ce vaccin multiplex a réussi à protéger des souris contre l'infection par un sous-type particulier de virus de la grippe.

Aujourd'hui, avec ses collègues de la faculté de médecine Icahn du Mont-Sinaï, à New York, Norbert Pardi espère répéter l'exercice pour les deux autres principaux sous-types du virus avant de tout rassembler en un vaccin antigrippal à douze brins qui pourrait remplacer la vaccination annuelle. « Si vous touchez le virus en plusieurs points, explique Norbert Pardi, vous induisez des réponses immunitaires largement protectrices. »

Malgré ses nombreux avantages potentiels, la technologie actuelle des vaccins à ARN demeure perfectible. « Cette technologie est encore très précoce, commente Robin Shattock, immunologiste à l'Imperial College

de Londres, et je pense que nous allons assister à de nombreuses créations et améliorations au cours des prochaines années. »

DES PISTES POUR DES VACCINS PLUS PERFORMANTS

Tout d'abord, il y a la question du stockage. Les vaccins de Pfizer-BioNTech et de Moderna nécessitent tous deux des températures très basses pour maintenir l'intégrité de leur ARN. Mais au moins deux entreprises prétendent avoir des vaccins à ARN contre le Covid-19 stables pendant des mois à des températures plus élevées.

CureVac, qui utilise les mêmes nanoparticules lipidiques que Pfizer-BioNTech, plie son ARN en structures 3D compactes, ce qui permet un stockage à des températures d'un réfrigérateur pendant plusieurs mois, explique Mariola Fotin-Mleczek, directrice technique de CureVac. Et Suzhou Abogen Biosciences, une entreprise chinoise dont le vaccin à ARN contre le Covid-19 est actuellement testé chez l'humain, s'est concentrée sur la qualité et la pureté des nanoparticules lipidiques pour créer un produit qui, selon les informations disponibles, conserverait son efficacité jusqu'à une semaine à température ambiante.

Un autre défi est à relever : jusqu'à présent, les vaccins à ARN testés chez l'humain contre une maladie, qu'il s'agisse du Covid-19 ou d'une autre, ont généralement nécessité une double dose pour être efficaces. Or, à en juger par le peu d'assiduité pour les rappels vaccinaux, de nombreuses personnes ayant reçu la première dose ne recevront probablement pas la seconde.

De nouveaux systèmes d'inoculation pourraient y remédier. Chez Vaxess Technologies, à Cambridge, dans le Massachusetts, par exemple, des chercheurs ont mis au point un patch cutané portable, parsemé de minuscules microaiguilles à pointe de soie qui, en se dissolvant, laissent lentement s'écouler le vaccin dans l'organisme.

Administrer le vaccin au goutte-à-goutte plutôt que d'un seul coup pourrait aider à résoudre un troisième inconvénient : les effets secondaires. Bien que transitoires, les réactions fortes semblent plus fréquentes avec les vaccins contre le Covid-19 qu'avec d'autres – plus de 80% des personnes ayant reçu le vaccin Moderna lors des essais cliniques ont eu une réaction systémique au vaccin, avec des accès de fatigue, des douleurs musculaires et d'autres problèmes qui se sont souvent révélés temporairement invalidants.

Pour le vaccinologue Stanley Plotkin, consultant pour de nombreux fabricants de vaccins, ce désagrément est acceptable dans le cadre d'une pandémie mondiale mortelle. En revanche, les gens pourraient se plaindre s'il >

Avec l'ARN, on n'a pas besoin de recréer tout le processus pour adapter un vaccin à une nouvelle souche

> survenait régulièrement, par exemple lors de leur vaccination annuelle contre la grippe. Et pour tout vaccin destiné aux nourrissons, «on voudrait certainement avoir quelque chose de moins réactogène».

On considère que les contaminants introduits lors la synthèse des vaccins et les nanoparticules lipidiques sont deux des principales sources de réactogénicité. Les systèmes de purification ne sont pas parfaits et les nanoparticules lipidiques ne sont optimisables que partiellement. Pour ces raisons, les fabricants de vaccins administrent souvent des doses plus faibles afin de limiter l'exposition à ces deux éléments. Avec un vaccin à ARN classique, des doses plus faibles signifient 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 ci-contre).

RÉDUIRE LA DOSE

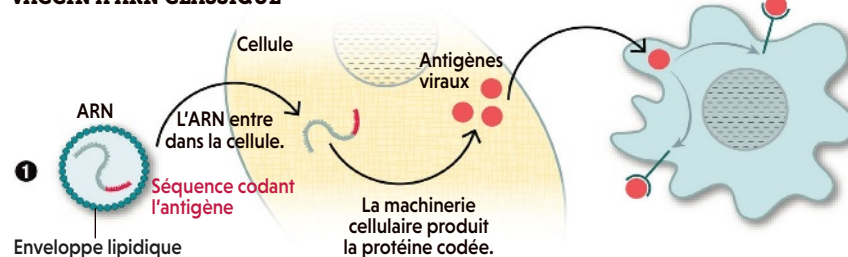
Les vaccins à ARN contre le Covid-19 en tête de course ne contiennent guère plus que la séquence codante de la protéine S du coronavirus flanquée de régions régulatrices. Ces vaccins candidats dont l'ARN s'autoamplifie comportent, en plus, des instructions qui permettent à l'ARN de se copier lui-même.

La construction du vaccin est alors un peu plus ingrate, car elle nécessite une plus grande optimisation de la séquence et un plus grand savoir-faire. Mais elle permet aux entreprises 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.

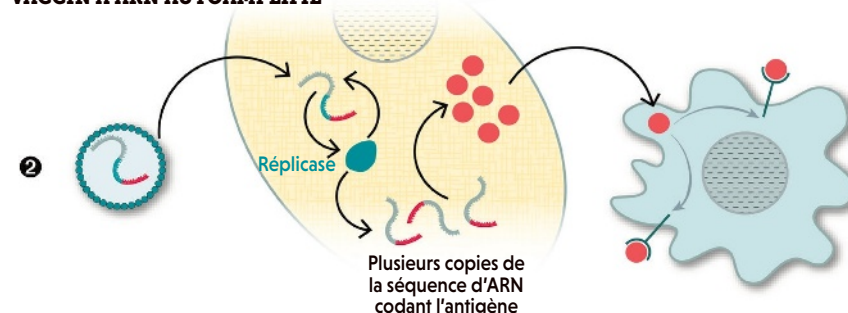
Récemment, BioNTech a amélioré la technologie d'amplification de l'ARN. Avant le Covid-19, l'entreprise se concentrait principalement sur les vaccins contre le cancer. Mais avec sa réputation désormais bien établie, sa capacité de production accrue et le flux substantiel de trésorerie attendu des ventes du vaccin contre le Covid-19, «nous allons pouvoir développer beaucoup plus rapidement notre plateforme contre les maladies infectieuses», déclare Ugur Şahin, cofondateur et directeur général de BioNTech.

À Oostkamp, en Belgique, l'entreprise Ziphys 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 –, Ziphys a revu ses plans de développement l'année dernière après avoir commencé à travailler sur un vaccin à ARN autoamplifié contre le

VACCIN À ARN CLASSIQUE



VACCIN À ARN AUTOAMPLIFIÉ



Une stratégie afin de diminuer le nombre de doses nécessaires de vaccin à ARN pour protéger une personne est d'augmenter l'efficacité du vaccin en incorporant, dans le brin d'ARN, la séquence codant une répliqueuse, une enzyme qui produit de nombreuses copies de l'ARN ciblé (celui du vaccin en l'occurrence). Le nombre d'antigènes produits est ainsi amplifié.

Covid-19. Son directeur général, Chris Cardon, a déclaré que la start-up 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 mettre fin aux 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.» ■

BIBLIOGRAPHIE

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. J. Geall et al., **Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines**, *PNAS*, vol. 109, pp. 14604-14609, 2012.

F. Martinon et al., **Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA**, *Eur. J. Immunol.*, vol. 23, pp. 1719-1722, 1993.