

> 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

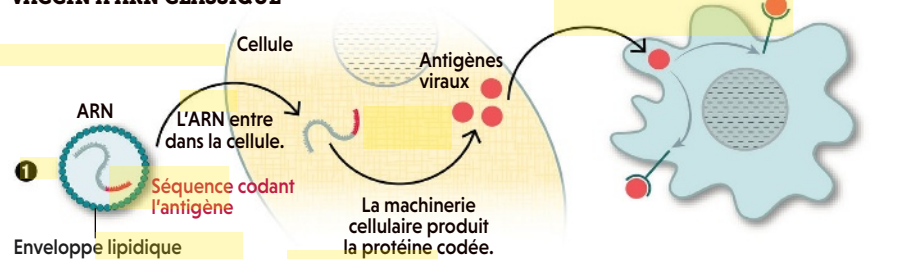
Les vaccins à ARN contre le Covid-19 en tête de course ne contiennent guère plus que la séquence codante de la protéine S du coronavirus flanquée de régions régulatrices. Ces vaccins candidats dont l'ARN s'autoamplifie comportent, en plus, des instructions qui permettent à l'ARN de se copier lui-même.

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.

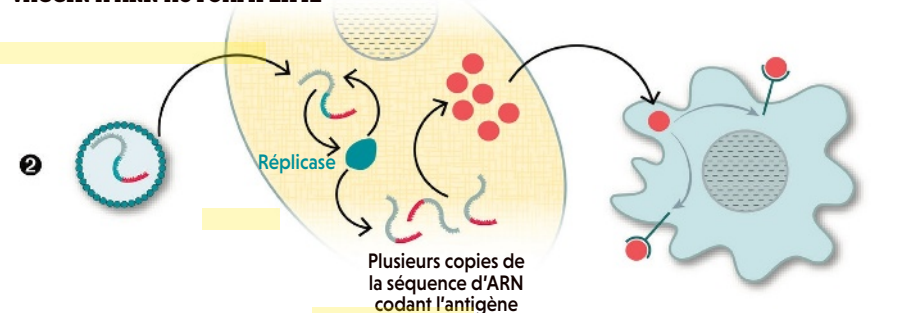
Récemment, BioNTech a amélioré la technologie d'amplification de l'ARN. Avant le Covid-19, l'entreprise se concentrait principalement sur les vaccins contre le cancer. Mais avec sa réputation désormais bien établie, sa capacité de production accrue et le flux substantiel de trésorerie attendu des ventes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