

[Une percée grâce aux 20 années de travaux préliminaires](#)

L'ARNm marque un tournant dans la pandémie de COVID-19

Dr méd. Urs Widmer

Swiss Reinsurance Company, Zürich

La licorne est une créature fabuleuse rare. Pas moins de trois startups licornes (en anglais: «unicorns») – des entreprises évaluées sur le marché à plus d'un milliard de dollars américains à leur entrée en bourse – ont développé en 2020 des vaccins contre le coronavirus faisant appel à l'ARN messenger (vaccins à ARNm) et pulvérisé tous les records. En collaboration avec Pfizer, l'entreprise de Mayence BioNTech a mis sur le marché, le 2 décembre 2020, un vaccin contre la COVID-19 dont l'efficacité de protection s'élève à 95%. Le géant américain Moderna, du pôle «biotech» de Cambridge aux Etats-Unis, a suivi quelques jours plus tard. D'ailleurs, Moderna a déjà dissimulé «RNA» (l'équivalent anglais d'ARN) dans son nom. Le troisième vaccin à ARNm contre la COVID-19, qui n'est pas encore sur le marché, provient de la société CureVac de Tübingen. CureVac s'est récemment associé au géant Bayer pour des projets communs.

Jamais auparavant des vaccins pour une nouvelle maladie n'avaient été produits dans de si brefs délais. Le développement du vaccin contre les oreillons avait nécessité quatre ans, le processus durant en moyenne 10 ans. Ce tour de force a été uniquement possible grâce aux 20 années de travaux préliminaires sur les plates-formes ARNm, principalement dans le domaine des vaccins contre le cancer. L'étude de la coronavirologie du SARS («severe acute respiratory syndrome») et du MERS («Middle East respiratory syndrome») s'est avérée utile. Mais il a fallu attendre la pandémie de COVID-19 avec des nombres considérables de cas et la crise financière pour motiver la communauté scientifique et les finances publiques à se mobiliser. Des capitaux ont été mis à disposition par les Etats-Unis («Operation Warp Speed»), l'Allemagne et d'autres pays. Pas plus tard qu'en mars dernier, le monde financier critiquait encore l'investissement de sommes élevées dans l'industrie obscure de l'ARN [1]. Le gouvernement allemand a versé une subvention de recherche à hauteur de 375 millions d'euros à BioNTech et 250 millions à CureVac, tandis que le grand groupe Moderna a reçu de la part de l'Etat américain 950 millions de dollars pour la recherche et le développement. Moderna atteint des ca-



Urs Widmer

pacités supplémentaires de production par l'intermédiaire de fabricants à la commande tels que Lonza.

Le succès du vaccin contre la COVID-19 pourra-t-il se répéter lors de la prochaine épidémie avec un nouvel agent pathogène? La «proof of principle» désormais apportée s'avérera utile à condition que le modèle commercial pharmaceutique convienne, que les états lancent des contributions financières et que les taux de mutation du nouveau virus le permettent. Moderna a écrit le code du vaccin à ARNm quatre jours seulement après la publication de la séquence ARN du SARS-CoV-2.

Les fondateurs des entreprises présentent des parcours variés. Ingmar Hoerr et Steve Pascolo sont issus du groupe de Hans-Georg Rammensee à Tübingen et visaient, avec la création de CureVac, l'objectif de la vaccination contre les antigènes tumoraux individuels [2]. Steve Pascolo travaille actuellement à la clinique dermatologique de l'hôpital universitaire de Zurich sur des vaccins personnalisés pour les patientes et patients atteints de mélanome malin et a rédigé un aperçu concernant le traitement par ARNm pour ce numéro du *Forum Médical Suisse* [3]. CureVac tente de synthétiser des médicaments à ARNm stables à température ambiante afin de permettre une logistique sans chaîne du froid pour les pays en voie de développement. Les fondateurs de BioNTech (2008) aux côtés d'Ugur Sahin sont également issus du domaine de l'oncologie [4]. Derrick Rossi, cofondateur de Moderna (2010), s'intéressait à la fabrication de cellules souches pluripotentes induites et à la redifférenciation [5].

Trois problèmes techniques ont rendu difficile le développement de médicaments à ARNm durant les 20 premières années:

1. Les ARN messagers en épingle à cheveux doivent être conditionnés, protégés de la dégradation et adressés. Avec les nanoparticules lipidiques actuelles, cela n'est possible que dans certaines limites et avec des effets indésirables.
2. L'ARN synthétique a pour but de stimuler le système immunitaire par l'intermédiaire de «toll-like receptors» et d'interféron de manière dosée pour les vac-

cinations, mais pas pour des applications telles que la thérapie enzymatique substitutive à ARNm.

3. L'ARNm modifié doit tromper la complexité et la spécificité des ribosomes. Le message des ARNm doit entraîner la synthèse de la protéine souhaitée au bon endroit et en quantité adéquate.

En 20 ans, les «entreprises ARN» ont établi une plateforme technologique qui est protégée par des brevets et prête pour le marché grâce à la production interne. Dans un numéro du *Forum Médical Suisse* paru en 2013, Lothar Stitz avait déjà évoqué les stratégies d'immunoprophylaxie basées sur l'ARNm contre les infections par le virus de la grippe [6]. Les entreprises ARN actuelles travaillent sur des vaccins contre le SARS-CoV-2, le virus Zika, la dengue, la rage, la cytomégalie et la malaria. La production de vaccins personnalisés contre les antigènes tumoraux en quelques semaines reste un objectif principal. Le portefeuille de recherche ambitieux inclut également des troubles héréditaires du métabolisme et des maladies neurodégénératives. Le traitement par ARNm peut remplacer une protéine manquante ou non fonctionnelle: «cystic fibrosis transmembrane conductance regulator» (CFTR) en cas de fibrose kystique (Translate Bio), ornithine transcarbamylase (OTC) en cas de déficit en ornithine transcarbamylase (Arcturus Therapeutics), bilirubine-UDP glucuronosyltransférase en cas de syndrome de Crigler-Najjar (Moderna, actuellement inactif). Un projet encore plus ambitieux consiste à produire au moyen d'ARNm, chez les patientes et patients atteints d'amyloïdose à transthyrétine, la «CRISPR associated protein 9» (Cas9) qui, en sa qualité de ciseaux génétiques spécifiques, coupe le gène défectueux de la transthyrétine (Intellia Therapeutics) [7]. L'approche d'Ugur Sahin, décrite dans le modèle animalier pour la sclérose en

plaques, est également intéressante: elle consiste à créer une tolérance contre les protéines de la gaine de myéline à l'aide d'un traitement par ARNm et à entraîner la rémission des paralysies chez les souris [8].

Le succès de la course aux vaccins anti-COVID-19 à ARNm n'a certes pas résolu de nombreux problèmes du traitement par ARNm de maladies chroniques. Cependant, les vaccins à ARNm protègent mieux que leurs concurrents et des milliards de nanoparticules et de brins d'ARNm ont été produits en peu de temps. Même les investisseurs réticents à prendre des risques peuvent être motivés pour le traitement de maladies chroniques faisant appel à l'ARNm. Les nanoparticules biodégradables et adressables représentent le défi de l'avenir.

Disclosure statement

L'auteur n'a pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

- 1 Dolgin E. How COVID unlocked the power of RNA vaccines. *Nature*. 2021;589(7841):189–91.
- 2 Scheel B, Aulwurm S, Probst J, Stitz L, Hoerr I, Rammensee HG, et al. Therapeutic anti-tumor immunity triggered by injections of immunostimulating single-stranded RNA. *Eur J Immunol*. 2006;36(10):2807–16.
- 3 Pascolo S. Sortir de la pandémie de COVID-19 grâce au vaccin à ARNm. *Forum Med Suisse*. 2021;21(7–8):114–20.
- 4 Kreiter S, Vormehr M, van de Roemer N, Diken M, Löwer M, Diekmann J, et al. Mutant MHC class II epitopes drive therapeutic immune responses to cancer. *Nature*. 2015;520(7549):692–6.
- 5 Warren L, Manos PD, Ahfeldt T, Loh YH, Li H, Lau F, et al. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. *Cell Stem Cell*. 2010;7(5):618–30.
- 6 Stitz L. mRNA-basierte Immunprophylaxe gegen Influenzavirusinfektionen. *Forum Med Suisse*. 2013;13(24):487–89.
- 7 Servick K. mRNA's next challenge: Will it work as a drug? *Science*. 2020;370(6523):1388–9.
- 8 Krienke C, Kolb L, Diken E, Streuber M, Kirchhoff S, Bukur T, et al. A noninflammatory mRNA vaccine for treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Science*. 2021;371(6525):145–53.

Correspondance:
Dr méd. Urs Widmer
Senior Medical Officer
Swiss Reinsurance Company
Mythenquai 50
CH-8021 Zürich
urs1_widmer[at]swissre.com