

Un vaccin à ARNm mais comportant un nouveau petit truc - il se copie lui-même - protège contre le COVID-19

La publication limitée de données de la société soutient la promesse d'un nouveau vaccin à faible dose conçu pour être plus facile à distribuer et moins cher

21 AVR 2022 BY JON COHEN

Un troisième vaccin à ARN messager (ARNm) semble avoir fait ses preuves contre le COVID-19. Et bien qu'il ait plus d'un an de retard sur les vaccins Moderna et Pfizer-BioNTech désormais considérés comme des étalons-or, le nouveau vaccin peut présenter des avantages significatifs : un stockage plus facile, ainsi qu'un coût inférieur car sa conception «auto-amplifiante» permet des doses plus faibles.

Arcturus Therapeutics de San Diego, qui a organisé un essai contre placebo de son candidat chez plus de 17 000 participants au Vietnam, a annoncé hier dans un communiqué de presse que le vaccin avait une efficacité de 55 % contre le COVID-19 symptomatique et une efficacité de 95 % contre les maladies graves et la mort. "C'est une énorme réussite que, pour la première fois, un vaccin à ARN auto-amplifié se soit révélé sûr et efficace", déclare Deborah Fuller, vaccinologue à la faculté de médecine de l'Université de Washington et conseillère de HDT Bio, qui a son propre vaccin à ARNm COVID-19 auto-amplifié actuellement à l'étude chez l'homme.

Le succès d'Arcturus pourrait également contribuer à rendre les vaccins à ARNm plus largement accessibles. Son candidat intègre un processus de lyophilisation pour transformer la solution d'ARNm en une poudre qui peut être stockée à température ambiante, puis réhydratée. Cela rend la chaîne du froid beaucoup plus simple que les vaccins à ARNm liquides conventionnellement utilisés. Et Vinbiocare Biotechnology du Vietnam, qui a collaboré avec Arcturus à l'essai et a soumis les données d'efficacité aux régulateurs du pays pour une autorisation d'utilisation d'urgence, espère y fabriquer le produit.

Les vaccins Pfizer-BioNTech et Moderna contiennent de l'ARNm qui code pour la protéine de pointe SARS-CoV-2. Lorsque les vaccins sont injectés, ils délivrent l'ARNm aux cellules, qui font des copies de la pointe, puis éliminent le matériel génétique étranger en quelques jours. Le vaccin auto-amplificateur d'Arcturus et d'autres en développement incluent des enzymes d'alphavirus qui permettent de copier à plusieurs reprises le brin génétique à l'intérieur d'une cellule et rester dans le corps plus de deux fois plus longtemps.

Certains chercheurs ont averti que les vaccins auto-amplifiés ne peuvent pas utiliser une modification de l'ARNm qui est la clé des vaccins Moderna et Pfizer-BioNTech : le remplacement de l'uridine, un élément constitutif de l'ARN naturel, par de la pseudouridine. Des études ont montré que l'échange conduit à des niveaux plus élevés de protéine de pointe et à une production plus faible de produits chimiques immunitaires appelés cytokines qui peuvent provoquer des effets secondaires. Un vaccin à ARNm conventionnel fabriqué par CureVac a échoué lors d'un essai d'efficacité l'année dernière, et certains scientifiques ont suggéré que cela était peut-être dû au fait qu'il n'utilisait pas

de pseudouridine. Mais Arcturus dit que les résultats d'efficacité réfutent ces préoccupations. "C'est un gros plus dans le domaine", déclare Pad Chivukula, directeur scientifique de l'entreprise.

L'essai, qui a débuté en août 2021, a donné aux participants deux doses, chacune contenant 5 microgrammes d'ARNm auto-amplifié, espacées de 28 jours. Les vaccins Pfizer-BioNTech et Moderna utilisent des doses de 30 microgrammes et 100 microgrammes, respectivement, pour les deux premières injections.

Comme la plupart des fabricants de vaccins COVID-19 avec de nouveaux résultats d'essais d'efficacité, Arcturus n'a publié qu'un aperçu des résultats. Les données de base contre l'infection symptomatique - efficacité de 55% - est inférieure aux 90% à 95% observés dans les essais des deux premiers vaccins à ARNm. Mais ces vaccins ont fait face au virus SARS-CoV-2 d'origine. Le candidat Arcturus, basé sur une souche similaire, devait protéger contre les variantes Delta et Omicron qui circulaient au Vietnam pendant l'essai, qui ont considérablement évolué à partir de la souche ancestrale, diminuant la puissance des anticorps déclenchés par le vaccin. Fuller dit que l'efficacité actuelle dans le monde réel des vaccins à ARNm existants pourrait être du même ordre. Sur les 43 cas graves de COVID-19 enregistrés par Arcturus au cours de l'essai, seuls deux faisaient partie du groupe vacciné, et neuf des 10 personnes atteintes de COVID-19 décédées ont reçu le placebo.

"Ce sont en effet des résultats impressionnants", déclare le chimiste Benjamin Pierce, qui aide à mener un essai ougandais d'un vaccin à ARNm auto-amplifié contre le COVID-19 fabriqué par l'Imperial College de Londres. "La faible dose utilisée ici - six à 20 fois inférieure à celle des vaccins à ARN approuvés - indique en outre que la technologie de l'ARN auto-amplifié a un bon potentiel. J'ai hâte de voir plus de données de l'essai.

Fuller dit qu'un vaccin COVID-19 à ARNm auto-amplifié remplacerait idéalement les deux doses primaires, lui donnant un avantage encore plus clair par rapport à ses parents conventionnels. Un rappel des mois plus tard pourrait encore être justifié, comme cela est actuellement encouragé pour les vaccins à ARNm actuels. Mais les ARNm auto-amplifiés pourraient également conduire à des réponses immunitaires plus durables, suggère Fuller.

Lorsque l'essai Arcturus a commencé, moins de 15% de la population vietnamienne éligible avait reçu ne serait-ce qu'une seule injection d'un vaccin COVID-19. Désormais, le chiffre est de 80%, ce qui soulève la question de la performance du vaccin chez la grande majorité des personnes qui ont déjà été vaccinées ou naturellement exposées au SARS-CoV-2. Arcturus espère lancer bientôt un essai sur 2400 personnes pour évaluer sa valeur en tant que rappel. Cet essai visera à montrer que le vaccin stimule les réponses anticorps que d'autres études ont montrées en corrélation avec la protection - bien qu'aucun nouveau vaccin COVID-19 n'ait encore reçu l'autorisation des régulateurs américains ou européens stricts sur la base de données « d'immunobridging ».

Pfizer-BioNTech et Moderna ont été vivement critiquées pour ne pas partager rapidement leurs compétences de fabrication et leur propriété intellectuelle avec les pays en développement, qui ont eu relativement peu d'accès à leurs vaccins à ARNm. Arcturus, en revanche, a conclu en août 2021 un accord de transfert de technologie avec Vinbiocare, qui construit une usine à Hanoï pour fabriquer le vaccin.

Mais avec une grande partie du monde vaccinée, le vaccin Arcturus fait peut-être ses débuts trop tard, du moins pour la primo-vaccination. Chivukula est convaincu qu'il

trouvera un marché dans des pays qui ont des taux de vaccination bien inférieurs à ceux du Vietnam et souligne que ce sera à "un prix que tout le monde peut se permettre".