

Vous avez participé aux travaux sur les vaccins à ARN. Dans quelles circonstances avez-vous rejoint ce domaine de recherche ?

Je travaille sur la vectorisation des acides nucléiques (ADN et ARN), c'est-à-dire la recherche de moyens pour transporter ces molécules dans des cellules, depuis vingt-six ans. J'ai commencé cette activité en 1995. Après des études d'ingénieur et une thèse au CEA et à l'institut Curie, à Paris, j'avais été recruté par la direction scientifique du groupe Rhône-Poulenc – aujourd'hui Sanofi –, qu'animaient à l'époque, entre autres, Pierre-Gilles de Gennes, Prix Nobel de physique, Jean-Marie Lehn, Prix Nobel de chimie, et le biophysicien Claude Hélène. On m'a alors chargé de mettre au point des systèmes synthétiques pour transporter des acides nucléiques dans les cellules.

Déjà à l'époque, l'idée était de trouver un moyen de faire entrer dans les cellules des molécules d'ADN ou d'ARN afin qu'elles synthétisent des protéines d'intérêt thérapeutique ou vaccinal. C'était les tout débuts. Ces molécules n'entrant pas toutes seules dans les cellules, il fallait concevoir des vecteurs – des sortes de capsules traversant la membrane cellulaire. Les particules virales le font très bien – c'est d'ailleurs leur seule activité : mettre les cellules à leur service en y transportant leurs acides nucléiques. Mon projet consistait à obtenir le même résultat, mais de façon entièrement synthétique, avec l'aide de chimistes.

Quelle piste avez-vous suivie ?

Nos premiers transporteurs étaient des lipides : une couche constituée de chaînes d'acides gras pour mimer la membrane cellulaire, auxquelles étaient accrochées des molécules chargées positivement, car les acides nucléiques sont chargés négativement. On s'inspirait de la nature : dans le noyau cellulaire, par exemple, les acides nucléiques sont en interaction avec des molécules chargées positivement. Et dans les spermatozoïdes, des molécules chargées positivement condensent le matériel génétique, ce qui suggérait que nous pourrions aussi condenser nos acides nucléiques par cette méthode.

Nous avons ainsi obtenu nos premiers vecteurs, mais tout restait à faire : établir leur carte d'identité. À quoi ils ressemblent, comment ils entrent dans les cellules, quel chemin suit l'acide nucléique... Une caractérisation qui a nécessité plusieurs années d'études physicochimiques, de microscopie électronique et même d'analyse structurale par diffusion de rayons X. Nous avons ainsi montré en 1997, puis en 1999, que nos transporteurs étaient des structures constituées de multiples lamelles organisées en pelures d'oignon capables d'entrer dans des cellules en culture. Puis nous avons continué à les améliorer, notamment en les stabilisant à l'aide de mélanges de lipides naturels et de lipides portant des chaînes de polyéthylène glycol (PEG), technologie que nous avons brevetée en 1998.

65

D'autres laboratoires ailleurs dans le monde s'intéressaient-ils aussi à ce domaine ?

Oui, dans les années 1990, plusieurs équipes aux États-Unis et en Angleterre s'étaient lancées sur cette voie et d'autres liposomes cationiques avaient été synthétisés, notamment par les Américains Philip Felgner et Lee Huang. En France, Jean-Paul Behr, à la faculté de médecine de l'université de Strasbourg, avait aussi produit ses premiers vecteurs lipidiques dès la fin des années 1980. On commençait par ailleurs à envisager cette technologie pour des vaccins à ADN.

C'est la voie que vous avez suivie...

En effet, à ce moment-là j'ai travaillé sur le programme de vaccination à ADN de Sanofi Pasteur. Quelques années plus tard, en 2005, avec Jean-Marie Lehn, nous avons fondé notre entreprise, In-Cell-Art, pour exploiter nos nouveaux concepts de transport intracellulaire. C'est ainsi qu'en 2011, il y a dix ans, Sanofi, CureVac et In-Cell-Art ont reçu 33 millions de dollars de l'armée américaine pour un projet commun de développement de vaccins à ARN. Nous avons alors mis au point un système de vectorisation d'ARN messenger reposant sur un lipide dérivé d'un sucre naturel (l'ARN messenger étant l'intermédiaire de production des protéines à partir de l'ADN) que nous avons testé en 2019 chez des primates non humains.

Nous avons ainsi montré qu'après injection intramusculaire, l'ARN était pris en charge par les ganglions lymphatiques – les lieux de production des cellules immunitaires – et que les cellules présentatrices d'antigènes (des cellules qui, en présence de molécules étrangères, activent le système immunitaire en les leur présentant) étaient bien les premières cellules qui se mettaient à produire la protéine codée par l'ARN.

C'est aussi au début des années 2010 que Novartis a publié ses propres travaux sur les vaccins à ARN...

L'armée américaine avait en effet financé deux projets à cette époque : le nôtre et celui de Novartis. La technique de Novartis était un peu différente. Alors que nous étions partis d'ARN messagers simples, les chercheurs de Novartis ont exploré la piste d'ARN qui s'autoamplifient : ils ont ajouté à l'ARN messenger la séquence codant une « réplicase », une enzyme que produisent des virus à ARN et dont le rôle est de fabriquer de multiples copies d'un ARN cible. Les deux systèmes fonctionnaient très bien. La piste de la réplicase est d'ailleurs toujours d'actualité pour augmenter l'efficacité des vaccins à ARN.

Pourquoi, alors, Novartis a-t-il interrompu ses travaux sur les vaccins à ARN en 2015 ?

La branche vaccination de Novartis a été rachetée par GlaxoSmithKline, qui a préféré ne pas continuer dans ce secteur, comme d'ailleurs tous les grands groupes pharmaceutiques. Les entreprises qui ont poursuivi – Moderna, CureVac et BioNTech – étaient de petites sociétés.

Les grands groupes ont une gestion du risque un peu différente. Ils évitent d'utiliser des systèmes trop innovants, susceptibles de ternir leur image s'ils ne fonctionnent finalement pas. Par exemple, Sanofi Pasteur a mis vingt ans à développer un vaccin contre la dengue à partir du virus de la fièvre jaune et dépensé 1,5 milliard d'euros entre sa fabrication à grande échelle et ses essais cliniques, pour devoir finalement rabaisser considérablement ses ambitions après la mort de quatorze enfants aux Philippines durant la campagne de vaccination lancée en 2015. En termes d'image, de tels résultats sont catastrophiques et

Les grands groupes ont une gestion du risque telle qu'ils évitent d'utiliser des systèmes trop innovants