

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...

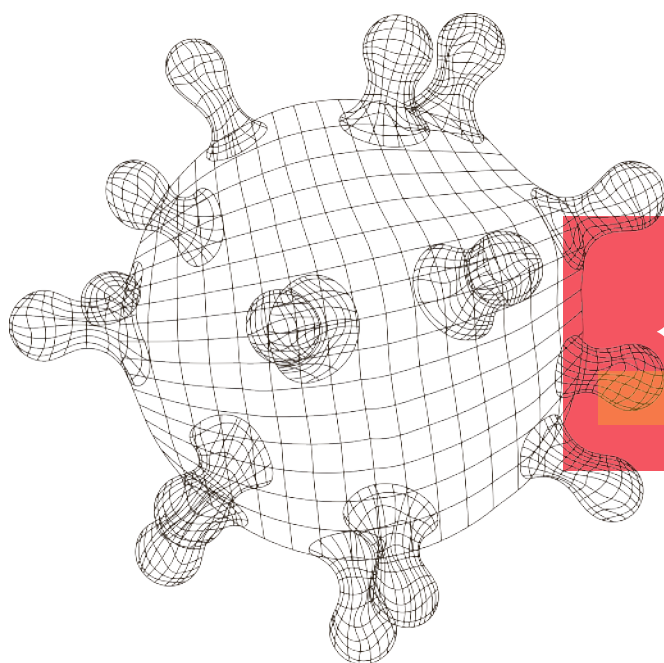
L'armée américaine avait en effet financé deux projets à cette époque : le nôtre et celui de Novartis. La technique de Novartis était un peu différente. Alors que nous étions partis d'ARN messagers simples, les chercheurs de Novartis ont exploré la piste d'ARN qui s'autoamplifient : ils ont ajouté à 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



← Le SARS-CoV-2, le coronavirus responsable du Covid-19, est le premier agent infectieux à faire l'objet d'un vaccin à ARN efficace.

n'encouragent pas les grands groupes à investir dans des innovations trop importantes.

Finalement, les vaccins à ARN contre le Covid-19 de Moderna et Pfizer-BioNTech sont-ils proches de ceux que vous aviez élaborés ?

Ils sont conçus sur le même modèle : les ARN messagers sont toujours transportés par un mélange de lipides stabilisés au moyen de chaînes de polyéthylène glycol, comme dans notre brevet de 1998. Il ne s'agit pas exactement de notre formulation, mais ces vecteurs sont le fruit de l'émergence d'un domaine – le transport lipidique synthétique d'acides nucléiques – à laquelle nous avons largement contribué. D'ailleurs, en 2020, avec notre plateforme de synthèse, nous avons conçu un vaccin à ADN contre le SARS-CoV-2 qui a protégé avec succès des souris contre la souche virale initiale.

Pourquoi un vaccin à ADN et non à ARN ?

L'ADN est plus stable que l'ARN. De plus, nous avions déjà suivi un développement préclinique réglementaire sur un vaccin à ADN contre le cancer du foie. Nous avons donc adapté la plateforme de synthèse de ce vaccin au SARS-CoV-2. Nous avons ainsi obtenu un vaccin stable à 25 °C pendant plus de six mois sous une forme lyophilisée.

Allez-vous lancer des essais cliniques ?

Notre vaccin est prêt pour des essais cliniques, mais à l'heure actuelle nous n'avons pas encore les financements nécessaires pour les mettre en

œuvre. Néanmoins, compte tenu des très bons résultats que notre vaccin a obtenus contre la souche initiale, nous allons pouvoir le faire évoluer pour qu'il protège contre les variants actuels. Même si les vaccins à ARN de Moderna et Pfizer-BioNTech sont désormais largement utilisés, il y a toujours un intérêt fort à développer un vaccin stable à température ambiante.

Pourquoi s'intéresser plus à des vaccins à ARN qu'à des vaccins à ADN si ces derniers sont plus stables ?

Parce que les molécules d'ARN s'arrêtent dans le cytoplasme. Il y a eu, au départ, énormément de levées de boucliers contre les vaccins à ARN. On s'inquiétait que l'ARN entre dans le noyau et modifie le patrimoine génétique des personnes vaccinées. Or si, dans les cellules, les ARN messagers sortent bien du noyau, il est très rare qu'ils y entrent. C'est d'ailleurs assez curieux que les médias et les personnes antivaccins n'aient pas plus réagi lorsqu'on a commencé à utiliser le vaccin d'AstraZeneca, un vaccin construit à l'aide d'un virus à ADN qui transporte une molécule d'ARN, laquelle va dans le noyau pour que la cellule exprime la protéine S du SARS-CoV-2 (la protéine par laquelle le virus s'amarre aux cellules).

Concrètement, le vaccin à ADN est-il plus dangereux ?

Dans un cas comme dans l'autre, les cellules qui exprimeront l'antigène, soit *via* un ARN, soit *via* un ADN, seront détruites par le système immunitaire, car elles vont produire des fragments d'une