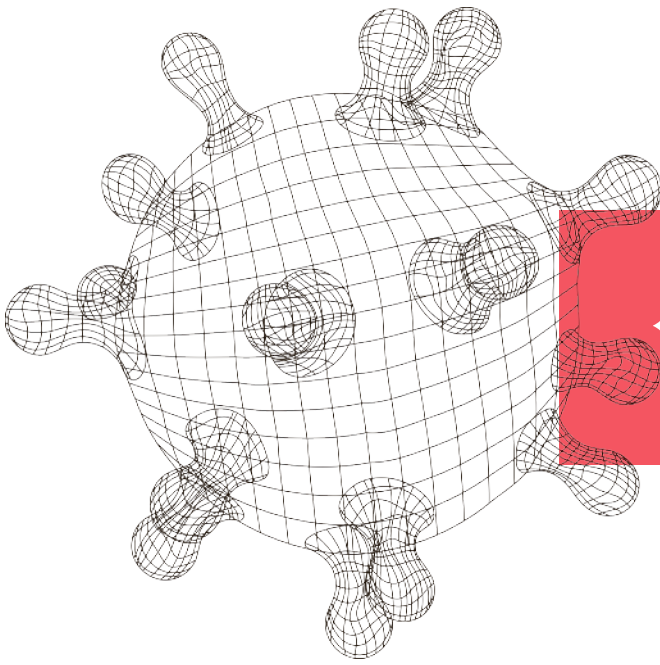




← Le SARS-CoV-2, le coronavirus responsable du Covid-19, est le premier agent infectieux à faire l'objet d'un vaccin à ARN efficace.

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

protéine virale, la protéine S dans le cas du SARS-CoV-2, qui sera détectée par l'organisme comme non physiologique et ciblée par le système immunitaire. De plus, les molécules d'ADN ou d'ARN utilisées dans les vaccins ne comportent pas d'instruction pour s'intégrer au génome. Ce ne sont pas des rétrovirus : ces virus à ARN comme celui du sida portent une séquence qui code une enzyme nommée « intégrase », laquelle, une fois l'ARN viral rétrotranscrit en ADN dans la cellule infectée, intègre cet ADN dans le génome de la cellule. Quand les gens sont infectés par le coronavirus, des millions de particules virales infectent des cellules qui se mettent à produire des centaines de milliers de particules de coronavirus. Celui-ci se distribue dans l'organisme, de nombreuses cellules sont détruites, et l'on ne se pose pas la question de ce qui se passe dans les cellules de toutes ces personnes...

Vous développez par ailleurs d'autres méthodes de vectorisation des acides nucléiques. De quoi s'agit-il ?

Les nanoparticules lipidiques utilisées dans les vaccins à ARN ont été développées pour favoriser une inflammation, afin de créer les conditions d'une réaction immunitaire contre l'antigène codé dans le vaccin. En revanche, si l'on cherche à utiliser des ARN pour faire exprimer par les cellules une protéine d'intérêt thérapeutique – une hormone de croissance, un facteur de coagulation, un anticorps... –, déclencher une inflammation est contreproductif. On se tourne alors vers d'autres systèmes de vectorisation à base de polymères amphiphiles (constitués d'une tête hydrophile et d'une queue hydrophobe), qui ne sont pas du tout inflammatoires.

Pourquoi ces systèmes de vectorisation ne sont pas inflammatoires ?

Dans les cellules, l'ADN est dans le noyau, l'ARN dans le cytoplasme. Et le système de détection des ARN exogènes se trouve non pas dans le cytoplasme (il y détecterait alors tous les ARN cellulaires), mais dans les endosomes, les vésicules *via* lesquelles les cellules se nourrissent (la membrane cellulaire se creuse jusqu'à se refermer sur elle-même, puis la vésicule ainsi formée – un endosome – se détache et poursuit sa route dans le cytoplasme).

La cellule détecte les ARN exogènes ainsi ingérés à l'aide de protéines nommées TLR

nichées dans la membrane interne des endosomes. Lorsqu'elles rencontrent un ARN étranger, les protéines TLR produisent des signaux de danger qui déclenchent l'expression de cytokines, de petites molécules pro-inflammatoires qui activent une réaction immunitaire innée, c'est-à-dire non spécifique de l'ARN exogène rencontré.

Aussi, pour la vaccination, l'idée est d'utiliser des systèmes lipidiques qui font entrer les ARN dans les endosomes, afin que ces derniers stimulent les TLR et déclenchent la production de cytokines, de manière à attirer le système immunitaire sur le site d'injection. De même, le système de détection des ADN étrangers est non pas dans le noyau, mais dans le cytoplasme. Nos vaccins à ADN sont donc conçus pour que l'ADN soit libéré directement dans le cytoplasme afin d'y déclencher une réaction immunitaire.

En revanche, pour les ARN thérapeutiques, on utilise un système de vectorisation à base de polymères qui introduit l'ARN directement dans le cytoplasme. On contourne ainsi tous les commutateurs de l'immunité innée situés dans les endosomes. Par cette méthode, que nous avons brevetée en 2015, nous avons réussi à produire des protéines de façon non inflammatoire chez l'animal. Nous sommes d'ailleurs les seuls à savoir ainsi produire des anticorps monoclonaux d'intérêt thérapeutique directement chez l'individu.

Contre quelles maladies cette méthode serait-elle envisageable ?

Elle est potentiellement applicable dans différentes pathologies, pour exprimer des anticorps soit contre des virus ou des bactéries lors de