

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 ?

68

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