

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'étaient les tout débuts. Ces molécules n'entrant pas toutes seules dans les cellules, il fallait concevoir des vecteurs – des sortes de capsules leur permettant de traverser 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 ?

Les premiers transporteurs que nous avons synthétisés étaient des lipides : une couche constituée de chaînes d'acides gras pour mimer la membrane cellulaire, auxquelles on avait accroché 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 il restait encore tout à faire : établir leur carte d'identité. À quoi ils ressemblent, comment ils entrent dans les cellules, quel chemin l'acide nucléique suit dans la cellule... Une caractérisation qui a nécessité plusieurs années d'études physicochimiques, de microscopie électronique et même d'analyse structurale par diffusion de rayons X à l'ESRF, le synchrotron européen de Grenoble. Nous avons ainsi montré en 1997, puis en 1999, que nos transporteurs étaient des structures constituées de

multiples lamelles organisées en pelures d'oignons et qu'ils étaient 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.

Quand vous avez commencé ces travaux, 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 d'ailleurs la voie que vous avez suivie...

En effet, c'est à ce moment-là que 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 propre 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 messager reposant sur un lipide dérivé d'un sucre naturel (l'ARN messager étant l'intermédiaire de production des protéines à partir de l'ADN) que nous avons pu tester 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 messager 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 replicase 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 de biotechnologie.

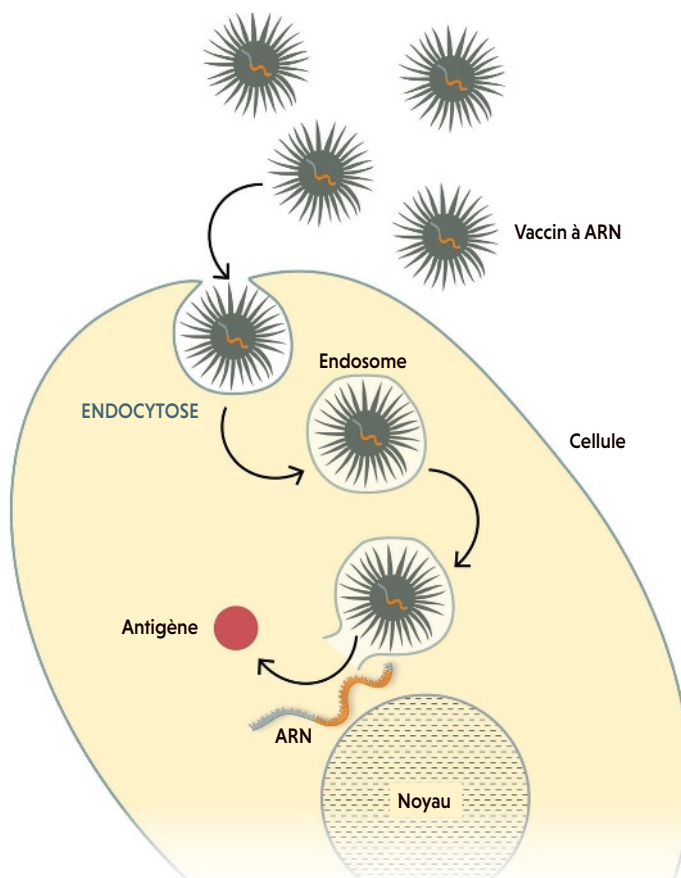
Les grands groupes ont une gestion du risque un peu différente. Ils évitent d'utiliser des systèmes trop innovants, susceptibles de ternir leur image s'ils ne fonctionnent finalement pas. Par exemple, Sanofi Pasteur a mis vingt ans à développer un vaccin contre la dengue à partir du virus de la fièvre 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. De fait, en 2017, Sanofi Pasteur a publié un communiqué de presse indiquant que les personnes n'ayant jamais été en contact avec le virus de la dengue étaient plus susceptibles de réagir fortement au vaccin. En termes d'image, de tels résultats sont catastrophiques et 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 qui circule encore en France.

Pourquoi un vaccin à ADN et non à ARN?

L'ADN est plus stable que l'ARN. De plus, nous avons déjà fait tout un développement préclinique réglementaire sur un vaccin à ADN



contre le cancer du foie. Nous avons donc décliné la plateforme de synthèse de ce vaccin pour l'adapter 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 circulant actuellement en France. 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

VACCIN À ARN

Pour optimiser la réponse immunitaire, on conçoit les vaccins à ARN de telle façon que la cellule les ingère par endocytose, c'est-à-dire par invagination de sa membrane, qui enveloppe le vaccin jusqu'à former une vésicule, un endosome, laquelle l'achemine dans le cytoplasme. En effet, quand un ARN exogène se retrouve dans un endosome, des protéines de ce dernier le détectent et alertent le système immunitaire. Les vecteurs qui permettent cette ingestion sont constitués de lipides stabilisés à l'aide de chaînes de polyéthylène glycol. Une fois libéré dans le cytoplasme, l'ARN est traduit en un antigène qui sera ciblé par le système immunitaire.