

> s'autoamplifient: ils ont ajouté à l'ARN messager la séquence codant une «réplicase», une enzyme qui 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.

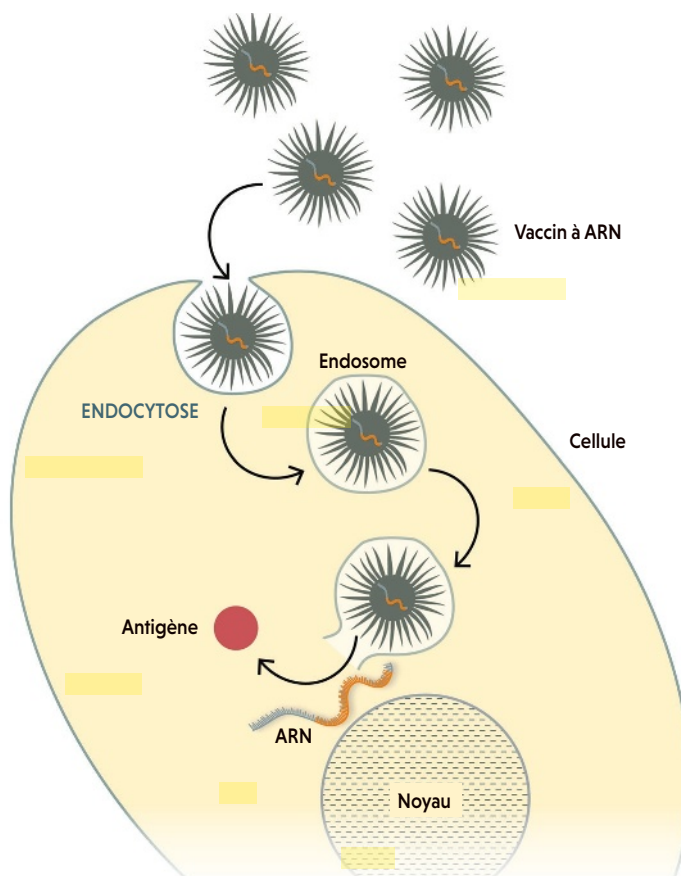
Les grands groupes ont une gestion du risque un peu différente. Ils évitent d'utiliser des systèmes trop innovants, susceptibles de ternir leur image s'ils ne fonctionnent finalement pas. Par exemple, Sanofi Pasteur a mis vingt ans à développer un vaccin contre la dengue à partir du virus de la fièvre 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.