

> et d'une queue hydrophobe), qui ne sont pas du tout inflammatoires.

Pourquoi ces systèmes de vectorisation à base de polymères amphiphiles ne sont pas inflammatoires, et pourquoi les nanoparticules lipidiques utilisées dans les vaccins le sont ?

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 que la cellule libère et qui produisent une inflammation en activant 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 pro-inflammatoires, 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 maladies infectieuses, soit contre des cibles intracellulaires dans le cadre d'un traitement contre le cancer, par exemple.

Concernant les maladies infectieuses comme le Covid-19, un problème de la vaccination est que son efficacité dépend de l'état du système immunitaire de l'individu vacciné. S'il est peu efficace, il y a un risque qu'il ne soit pas capable de produire des anticorps, par exemple contre la protéine S du coronavirus dans le cas de la vaccination contre le Covid-19. En revanche, si l'on connaît déjà un anticorps neutralisant – un anticorps qui empêche l'agent pathogène de s'introduire dans les cellules –, comme c'est le cas avec le SARS-CoV-2, notre système de vectorisation non inflammatoire peut aider l'organisme à produire cet anticorps (l'ARN introduit est alors l'ARN messager qui code l'anticorps) et même des cocktails d'anticorps pour neutraliser le virus initial et ses variants.

Le principe est le même que celui utilisé pour traiter Donald Trump quand, ayant contracté le Covid-19, il a reçu l'injection d'un cocktail expérimental d'anticorps ciblant la protéine S. Mais au lieu que les anticorps soient produits par une lignée cellulaire de hamster cultivée dans des fermenteurs de 1 000 litres

Contre le sida, la piste d'anticorps produits par ARN thérapeutique paraît plus prometteuse que le vaccin

en inox, notre idée est que ce soient directement les cellules musculaires de la personne qui les expriment, ce qui peut être très rapide. En trois heures, les cellules du muscle où a eu lieu l'injection expriment les anticorps.

Comment un tel système pourrait agir contre un cancer ?

L'idée est d'exprimer des anticorps qui ont des cibles connues dans la tumeur, au lieu d'injecter directement les anticorps déjà synthétisés, comme c'est le cas dans les immunothérapies actuelles. En particulier, il n'est pas rare que les cellules tumorales contrôlent le système immunitaire : elles produisent à leur

surface une protéine que des cellules immunitaires venues combattre la tumeur détectent comme un signal les poussant au suicide. Une piste est donc de faire produire par les cellules de l'organisme des anticorps qui bloquent le récepteur de cette protéine sur les cellules immunitaires, afin qu'elles ne se suicident plus.

Une difficulté est que l'efficacité de ces anticorps est faible (qu'ils soient introduits déjà synthétisés ou sous forme d'acide nucléique): environ 80% des patients n'y répondent pas suffisamment. L'idée est donc de combiner l'action de ces anticorps à des vaccins antitumoraux: on injecte aux patients des antigènes sous la forme de peptides, de virus modifiés, ou encore d'ARN ou d'ADN, afin de stimuler le système immunitaire.

Dans ce cas, l'antigène est un marqueur de la tumeur. Par exemple, chez 70% des personnes atteintes d'hépatocarcinome, le cancer primaire du foie le plus fréquent chez l'adulte, les cellules tumorales se mettent à exprimer de nouveau une protéine, l'alpha-fœtoprotéine, qui, en temps normal, n'est produite que durant le développement embryonnaire. En 2010, nous avons donc conçu un vaccin à ADN codant cette protéine et l'avons injecté à des souris qui avaient développé un modèle de la maladie. Cela a considérablement réduit la taille de la tumeur.

La temporalité de ces vaccins est-elle compatible avec celle des tumeurs et leur évolution?

Une médecine personnalisée paraît envisageable. On prend une cellule cancéreuse de la tumeur d'un patient, on séquence son génome et on le compare avec celui d'une cellule saine. Si cette étude révèle de nouveaux antigènes, on produit à petite échelle, à l'hôpital, un vaccin à ARN ou à ADN qui les cible, personnalisé pour le patient.

Et contre le sida, quelle est la forme la plus prometteuse: le vaccin ou l'ARN thérapeutique?

Pour faire un vaccin à ADN ou à ARN, il faut un bon trio: un antigène pertinent, un ADN ou un ARN adéquat qui portera la séquence de l'antigène et un transporteur efficace. Dans la lutte contre le coronavirus, on a de la chance, la protéine S est une formidable molécule immunogène. Mais dans le cas du virus du sida, on ne connaît toujours pas l'antigène qui stimulera le système immunitaire. En revanche, la piste des anticorps neutralisants paraît plus encourageante, car on connaît de tels anticorps. L'idée serait de les faire produire directement par l'individu au moyen d'un ARN messenger vectorisé avec notre polymère.

Peut-on dire que l'ère des vaccins à ARN est lancée ou y a-t-il encore des freins à lever?

Contre le coronavirus, je ne pense pas que l'on pouvait faire mieux que les vaccins à ARN de BioNTech et de Moderna, efficaces à 95%, alors que les autres le sont moins ou ne marchent pas. Le vaccin d'AstraZeneca protège entre 70% et 90% des personnes qui l'ont reçu, les virus inactivés chinois atteignent 60% d'efficacité, le virus de la rougeole de l'institut Pasteur n'a pas fonctionné et les essais de protéine recombinante chez Sanofi n'ont pas encore été concluants. S'il y avait un vaccin à produire pour la planète entière, ce serait celui de BioNTech ou celui de Moderna. Donc, en ce sens, les vaccins à acides nucléiques se sont imposés.

Mais ce ne sera peut-être pas le cas pour toutes les maladies. Certains vaccins pourront être produits, par exemple contre le virus Zika, le cytomégalo virus et le chikungunya. Mais difficile de miser sur un vaccin à ARN contre le sida tant que l'on ne connaît pas d'antigène à cibler. L'utilisation de ces vaccins se fera plutôt au cas par cas, car elle est toujours tributaire du trio ARN-système de transport-antigène. La molécule d'ARN est optimisée et fonctionne bien. La plateforme vaccinale est opérationnelle et même polyvalente: le système lipidique est toujours le même quelle que soit la séquence codée dans l'ARN. Le facteur limitant est l'antigène: il faut trouver le bon pour chaque vaccin. Mais un domaine s'ouvre, c'est certain.

Comment voyez-vous le domaine des vaccins à acides nucléiques dans les prochaines années?

Depuis vingt-cinq ans, on disait qu'ils étaient les vaccins du futur. Cette fois, on y est, au moins pour le coronavirus, mais sans doute bientôt pour d'autres maladies. Grâce à leurs vaccins contre ce virus, les sociétés Moderna et BioNTech ont désormais une trésorerie que beaucoup d'entreprises envient et qui leur permettra d'exploiter tous azimuts leur technologie. Elles ont déjà commencé. Moderna mène des essais cliniques sur des vaccins contre des virus comme Zika, le cytomégalo virus ou H7N9 (un virus de grippe aviaire qui a infecté des humains en 2017 en Chine), mais aussi sur des vaccins personnalisés contre le cancer, ainsi que sur diverses pistes thérapeutiques, notamment contre des tumeurs solides. Et BioNTech a plusieurs essais cliniques en cours sur des vaccins contre différents cancers (prostate, sein, ovaires, mélanome...). Reste à savoir comment la population les accueillera. ■

**Propos recueillis
par Marie-Neige Cordonnier**

BIBLIOGRAPHIE

K. E. Lindsay et al., **Visualization of early events in mRNA vaccine delivery in non-human primates via PET-CT and near-infrared imaging**, *Nat. Biomed. Eng.*, vol. 3, pp. 371-380, 2019.

A. J. Geall et al., **Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines**, *PNAS*, vol. 109(36), pp. 14604-14609, 2012.

J. Cany et al., **AFP-specific immunotherapy impairs growth of autochthonous hepatocellular carcinoma in mice**, *J. Hepatol.*, vol. 54(1), pp. 115-121, 2011.

B. Pitard et al., **Sterically stabilized BGTC-based lipoplexes: Structural features and gene transfection into the mouse airways in vivo**, *J. Gene Med.*, vol. 3(5), pp. 478-487, 2001.

B. Pitard et al., **Structural characteristics of supramolecular assemblies formed by guanidinium-cholesterol reagents for gene transfection**, *PNAS*, vol. 96(6), pp. 2621-2626, 1999.