

ADN PLASMIDIQUE

RD-Biotech change de dimension

Basée à Besançon, RD-Biotech est spécialisée dans la production d'ADN plasmidique, un précurseur essentiel à la fabrication des vaccins à ARNm. Alors qu'elle proposait jusqu'à présent des lots cliniques de ses produits, l'entreprise prépare le passage de sa production à une échelle commerciale et à un grade qualité GMP, avec de nouvelles installations qui ont bénéficié d'un coup de pouce du plan de relance. Explications sur les enjeux, le marché et les défis de la production d'ADN plasmidique avec **Philippe Dulieu**, p-dg et fondateur de RD-Biotech.



Et si la production d'un des éléments précurseurs des vaccins à ARNm passait par Besançon ? C'est le pari fait par RD-Biotech, spécialiste de la fabrication des ADN plasmidiques et une des seules entreprises en France à être positionnée dans ce domaine de pointe. Ces ADN constituent un élément indispensable pour produire des ARNm, utilisés dans les vaccins contre le Covid-19 ainsi que dans d'autres thérapies innovantes telles que les traitements par cellules CAR-T ou thérapies géniques (voir notre encadré). Son p-dg actuel, Philippe Dulieu, est issu du milieu de la recherche académique et a créé RD-Biotech en 2002. Depuis, l'entreprise s'est spécialisée dans la fourniture de services de pointe destinés à la R&D. Elle peut ainsi produire des ARN, cellules, anticorps ou protéines recombinantes pour des projets de développement ou de recherche préclinique.

Un procédé complexe à maîtriser

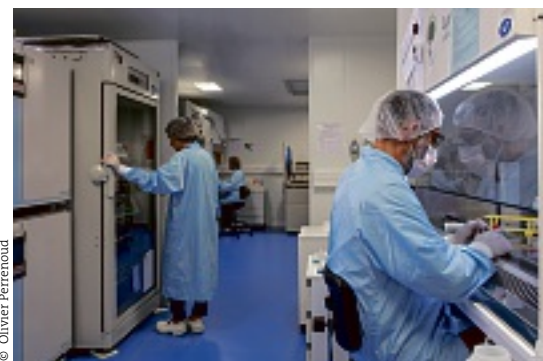
Mais un de ses savoir-faire désormais sous le feu des projecteurs est la production d'ADN plasmidique. « Nous produisons de l'ADN depuis une quinzaine d'années pour des applications de recherche ; la société est, par exemple, un fournisseur de BioNTech depuis dix ans », souligne Philippe Dulieu. Associé à Pfizer, le laboratoire allemand a eu l'honneur de voir son vaccin être le premier



à être mis sur le marché dans la lutte contre le Covid-19.

La production d'ADN plasmidique repose sur la mise en culture de bactéries par fermentation. Chaque bactérie possède deux types d'ADN : un ADN chromosomique et un ADN plasmidique, indépendant, qui peut être manipulé par génie génétique. « Ces plasmides sont le vecteur essentiel de la biologie moléculaire d'aujourd'hui. L'opération de base consiste à incorporer la séquence d'ADN que l'on souhaite dans un plasmide de bactérie et à la faire se multiplier dans un fermenteur. Une fois que nous avons obtenu de grandes quantités, ces bactéries sont récupérées puis lysées pour extraire et purifier l'ADN plasmidique. C'est cet ADN que l'on fournit ensuite à nos clients. C'est une matière première qui sera ensuite transcrite en ARNm », détaille Philippe Dulieu. La complexité du procédé réside dans l'incorporation de la séquence souhaitée au sein du plasmide, plus ou moins difficile selon la longueur du code génétique à incorporer. RD-Biotech travaille sur des fermenteurs d'une trentaine de litres et la production d'un lot prend un total de deux à trois mois.

LA PRODUCTION D'ADN PLASMIDIQUE NÉCESSITE UN SAVOIR-FAIRE ENCORE RARE EN FRANCE.



© Olivier Perrenoud

LES PRINCIPAUX DÉBOUCHÉS DE L'ADN PLASMIDIQUE

- Les vaccins à ARNm, désormais mis sur le marché dans la lutte contre le Covid-19, offrent également des perspectives dans le traitement des cancers.
- Les ARNm thérapeutiques et ARN antisens.
- Les traitements par cellules Car-T.
- Les thérapies géniques.



RD-BIOTECH A EMMÉNAGÉ DANS DE NOUVEAUX LOCAUX EN AVRIL 2021.

Les molécules d'ADN sont ensuite congelées et expédiées aux clients dans des colis à température contrôlée. Si Philippe Dulieu juge le procédé de bioproduction « relativement proche de ce qui peut être effectué pour récupérer des protéines d'intérêt par des procédés d'upstream et de downstream », il estime également que la production d'ADN plasmidique n'est pas « un procédé sur lequel on peut se positionner du jour au lendemain, il faut un savoir-faire qui nécessite une solide expérience dans le domaine ». Fort de cette maîtrise, RD-Biotech prépare la prochaine étape et sa bascule d'une production de lots cliniques à une fabrication commerciale. Une opération qui s'appuie sur une demande en forte croissance dans la production d'ADN plasmidique.

« Nous avons été sollicités en 2020 pour préparer de l'ADN plasmidique pour le vaccin à ARNm de BioNTech, mais nous n'avions alors pas de capacités pour produire des lots commerciaux », regrette Philippe Dulieu. Faute de pouvoir trouver un industriel capable de répondre à sa demande, le laboratoire allemand s'est tourné vers les États-Unis pour produire ses ADN plasmidiques, à partir desquels BioNTech effectue la transcription pour obtenir ses ARNm. Un manque de capacités pour des lots commerciaux que RD-Biotech s'apprête à combler, en mettant en chantier un nouveau bâtiment avec 800 m², destiné à la production

de plasmides de grade GMP. Le projet, dans les cartons depuis plusieurs années, a bénéficié d'un coup d'accélérateur avec un financement issu du programme « France Relance ». En février 2021, la biotech a été sélectionnée par l'État comme lauréate de l'appel à projet « AAP Plan de relance pour l'industrie – secteurs stratégiques ». Le p-dg de RD-Biotech détaille pour nous les défis de ce passage au grade GMP : « Ce qui va changer, c'est la traçabilité des matières premières et la production qui s'effectuera dans des zones classées pour protéger le produit. Il y a aussi un vrai défi sur la documentation et la qualification de chaque équipement, des exigences qui n'ont rien à voir avec ce qui se fait pour un laboratoire de recherche ». Avec ces nouveaux espaces, RD-Biotech prévoit le recrutement d'une quinzaine de personnes, un nombre qu'il espère porter à 50, d'ici à cinq ans. L'entreprise pourra compter sur une demande en explosion depuis quelques années. Si les ARNm sont désormais identifiés en raison de leur utilisation dans les vaccins contre le Covid-19, ils sont également essentiels pour de nombreuses thérapies de pointe. Et le manque de capacités, déjà pointé du doigt avant la crise, n'a fait que se renforcer, au point de rendre les capacités actuelles de production largement insuffisantes pour faire face à la demande. « Actuellement, nous n'avons pas de créneaux de production disponibles avant 2023 », illustre Philippe Dulieu. « Il existe un vrai goulot d'étranglement qui fait que l'embolie des capacités de production, y compris pour des projets cliniques, retarde le développement et l'avancée de certains projets prometteurs », poursuit-il. Signe de cet engouement, le leader dans le domaine, l'Américain Aldeveon, a prévu de quadrupler ses surfaces de production avant la fin de l'année, passant de 7 000 m² à près de 25 000 m². Le seul marché des ARNm thérapeutiques, évalué à 1,2 milliard de dollars en 2020, devrait doubler d'ici à 2026. Et c'est sans compter sur un éventuel besoin à long terme pour la production des vaccins contre le Covid-19.

Une place à prendre pour les PME

Alors que la tendance est à la concentration sur le marché des CDMO, par exemple sur des opérations de *fill and finish* ou de pro-



DE PETITES QUANTITÉS DE PRODUCTION SUFFISENT.

duction de vecteurs, le p-dg de RD-Biotech souligne que le marché reste accessible aux entreprises de taille plus modeste. « L'intérêt de cette technologie est d'avoir un coefficient multiplicateur énorme entre le nombre de litres mis en culture et le nombre de doses. En produisant quelques grammes, on peut potentiellement constituer des millions de doses d'ARNm ». Autre avantage, les PME peuvent offrir des capacités plus adaptées à des biotechs en quête de plasmides pour des lots cliniques. « Les grandes CDMO privilégient les grands groupes pharmaceutiques. Aujourd'hui, une biotech française qui a besoin d'un lot clinique pour démarrer un essai de phase I va avoir du mal à trouver un fournisseur », analyse-t-il. Mais si le marché progresse en volume, il est également confronté à un durcissement des niveaux de qualité exigés par les instances réglementaires. « À l'origine, la réglementation n'imposait pas de grade GMP pour les plasmides, mais petit à petit, elle se durcit et peut-être que, dans quelques années, il faudra produire de l'ADN au grade GMP, même pour des projets de recherche clinique. C'est une inquiétude que l'on perçoit dans les demandes qui sont faites par nos clients », observe-t-il. Pas de quoi cependant entamer l'optimisme de RD-Biotech qui pourrait à l'avenir étendre encore davantage son périmètre d'activité. Et pourquoi pas se positionner sur l'étape additionnelle : la production des ARNm, qui s'effectue par linéarisation des plasmides et transcription. Une option loin d'être inaccessible sur le plan technologique pour RD-Biotech. Alors que des capacités propres à la France font cruellement défaut pour la production de vaccins de nouvelle génération contre le Covid-19, nul doute que RD-Biotech trouverait facilement preneur pour son offre si l'entreprise de Besançon se décidait à sauter le pas. ■

NICOLAS VIUDEZ

« Actuellement, nous n'avons pas de créneaux de production disponibles avant 2023 », Philippe Dulieu, p-dg de RD-Biotech.