

RÉVEIL BRUTAL

Ces Français qui courent après l'ARN messenger

Le secteur pharmaceutique n'avait jusqu'ici pas misé sur cette technologie de rupture. Le retard s'annonce difficile à rattraper.

PAR VALENTIN EHKIRCH ET STÉPHANIE BENZ

D'un coup d'œil par la fenêtre de son bureau, Philippe Dulieu imagine déjà le bâtiment de 1200 mètres carrés qui poussera bientôt sur le terrain vague voisin. Le signe tangible de la croissance fulgurante de son entreprise, RD-Biotech, ces derniers mois. Installée à quelques kilomètres de Besançon, dans le Doubs, cette PME est l'une des seules en France à produire de « l'ADN plasmidique ». Un produit peu connu du grand public, mais qui représente un maillon essentiel à la fabrication d'ARN messenger, la molécule au cœur des vaccins contre le Covid-19. Depuis le début de l'épidémie, la petite société recrute des jeunes biologistes à tour de bras, et la place manque désormais pour les centrifugeurs alignés sur les paillasses de son laboratoire. « En peu de temps, le marché a complètement changé », se réjouit son président.

Le nombre de clients a quadruplé, et les financements abondent. Sur les 5 millions d'euros nécessaires à la construction de ses nouvelles unités de production, près de 2 millions ont été apportés par l'Etat. Il faut dire que Philippe Dulieu a eu du flair : il travaille avec BioNTech, la pépite allemande qui, associée au géant américain Pfizer, est devenue la star de l'épidémie. En lui fournissant l'ADN plasmidique nécessaire à ses essais cliniques, RD-Biotech a contribué à la réussite de ses vaccins. « Nous étions

déjà, depuis plus de douze ans, l'un des principaux fabricants de plasmides pour leurs projets de vaccins contre le cancer », souligne avec fierté l'entrepreneur.

Son business n'est pas près de ralentir... Avec le succès des vaccins à ARN messenger, c'est une nouvelle ère scientifique et médicale qui s'ouvre. « Le potentiel est énorme, nous allons pouvoir l'exploiter contre des cancers pour faire de la vaccination thérapeutique et de l'immunothérapie, il sera même possible d'utiliser ces

La toulousaine Flash Therapeutics compte créer une unité de production d'ici à 2022

molécules pour la régénération tissulaire », s'enthousiasme Chantal Pichon, chercheuse au centre de biophysique moléculaire du CNRS à Orléans, et l'une des pionnières de l'ARN messenger en France. Une telle révolution bouscule l'industrie pharmaceutique hexagonale, restée longtemps frileuse face à cette technologie. La France saura-t-elle enfin prendre ce tournant ? L'enjeu est énorme : « Dans les vingt ans à venir, cette technologie sera essentielle. Il faut la maîtriser

si l'on ne veut pas se trouver relégué en deuxième division », martèle l'économiste de la santé Frédéric Bizard.

Les Etats-Unis avec Moderna et l'Allemagne avec BioNTech et CureVac, ont déjà leurs champions. Rien de tel dans l'Hexagone. L'ARN messenger a pourtant été découvert par des Français, François Jacob et Jacques Monod. Dès les années 1990, des équipes du groupe Pasteur (futur Sanofi Pasteur) ont tenté de l'utiliser pour développer des vaccins, avant de jeter l'éponge. Vingt ans plus tard, Sanofi s'intéresse à nouveau à ce champ de recherche. Le groupe monte un projet avec CureVac. Il se rapproche aussi de BioNTech, et tente même de travailler avec Moderna. Mais les leaders du secteur finiront tous par lui échapper. C'est avec un acteur de moindre envergure, Translate Bio, que notre champion a fini par signer un partenariat en 2018, avant de l'acquérir à grands frais à la fin de 2020. Le groupe bâtit aujourd'hui un « centre d'excellence dédié aux vaccins à ARN messenger » dans lequel il compte investir 400 millions d'euros par an. Mais il a déjà dû abandonner son projet de vaccin anti-Covid, qui serait arrivé bien trop tard par rapport à la concurrence. Il lui reste désormais un produit antigrippal, dont les essais viennent de démarrer, pour prouver qu'il peut encore prendre une place dans ce domaine.

En retard, Sanofi est aussi l'arbre qui cache... le désert. Aucun autre acteur tricolore ne se distingue encore, si ce n'est dans la sous-traitance. Quelques sociétés commencent toutefois à s'intéresser à ce domaine. Dernière annonce en date, une petite entreprise toulousaine de biotechnologie, GTP Bioways, compte investir 12 millions d'euros dans des lignes de production d'enzymes entrant dans le processus de fabrication de l'ARN messenger. « La production d'ARN se fait en deux temps : d'abord les plasmides, ensuite l'ARN lui-même, et il y a besoin d'un ou plusieurs acteurs français pour répondre à cette demande », explique Pascal Brandys, le patron de Phylex Biosciences, une biotech installée aux Etats-Unis qui envisage de produire en France un futur vaccin à ARN messenger.

Reste que pour prendre une place de choix dans cette filière, jouer les sous-traitants ne suffira pas : il faudra développer de nouveaux produits. Et les marches à franchir sont désormais très hautes. En



L'EXPRESS

- P. 50. Ces Français qui courent après l'ARN messenger
- P. 52. Simili tourisme et vrai shopping
- P. 53. Patron et skipper, les deux casquettes de François Gabart

Midoux, du centre de biophysique moléculaire d'Orléans. Ces deux-là ont longtemps travaillé dans l'indifférence générale, en obtenant très difficilement des crédits pour leurs recherches. Mais ils ont malgré tout réalisé des avancées prometteuses : « Nous avons breveté à la fois des transporteurs lipidiques différents de ceux d'Acuitas, mais aussi une méthode de production des ARN messagers alternative, potentiellement plus efficace et moins coûteuse que celle utilisée aujourd'hui », se félicite le Dr Midoux. Reste maintenant à passer du laboratoire à l'échelle industrielle – l'étape habituellement la plus difficile pour les scientifiques français, faute de soutien public et d'investisseurs privés.

Au-delà des défis de la transfection, il faudra inventer les thérapies elles-mêmes : trouver les bonnes cibles biologiques, et réussir à les atteindre... Mais pour l'instant, hormis Sanofi pour les vaccins, la France ne compte là que peu d'acteurs. « De plus en plus d'équipes s'intéressent toutefois à cette technologie, c'est encourageant », constate Pascal Brandy, de Phylex Biosciences. C'est le cas notamment de différents groupes académiques, sous l'égide de l'Inserm. A l'hôpital européen Georges-Pompidou (AP-HP), le Pr Eric Tartour est de ceux-là. Ce spécialiste de l'immunothérapie travaillait depuis plusieurs années sur des vaccins thérapeutiques à base de protéines recombinantes contre des tumeurs ORL et pulmonaires : « Je viens de réorienter mes recherches vers l'ARN messenger, car il est facile à produire en laboratoire en petite quantité pour les essais pré-cliniques sur les animaux. Cela permet de tester de nombreuses pistes en peu de temps. » D'autres acteurs, comme In-Cell-Art par exemple, ont déjà développé des traitements contre différentes pathologies, mais eux non plus n'ont pas dépassé le stade de l'expérimentation animale. Comment, ensuite, aller plus loin, et réussir à produire des quantités suffisantes pour les essais chez l'homme ?

Conscient du retard de la France, le gouvernement a lancé en juin un plan de

effet, Moderna et BioNtech ont déjà déposé les brevets essentiels à la confection de thérapies à base d'ARN messenger. Un de ces verrous se situe à une étape clé : la « transfection », c'est-à-dire l'acheminement des molécules d'ARN messenger jusque dans les cellules. Une entreprise canadienne, Acuitas Therapeutics, a mis au point une solution très efficace de nanoparticules lipidiques pour enrober les brins d'ARN. « Aujourd'hui seuls BioNtech et Moderna disposent de licences d'exploitation sur cette technologie. Avant de pouvoir imaginer de nouveaux médicaments, il faut trouver une méthode alternative », explique Pascale Bouillé, présidente de la biotech toulousaine Flash Therapeutics, qui compte créer une unité de production d'ARN messenger en France d'ici à 2022. Philippe Boucheron, de Bpifrance, assure qu'il reste des places à prendre : « Il existe

des modalités différentes pour acheminer l'ARN messenger dans le cytoplasme des cellules, d'autant qu'il n'est pas certain que celle retenue pour les vaccins fonctionne pour toutes les applications. »

A Strasbourg, Polyplus-transfection y croit. « Nous avons la possibilité de fournir une brique essentielle dans la génération des nouvelles technologies de nanoparticules lipidiques, souligne son directeur scientifique Patrick Erbacher. La technologie est tellement immature que tout n'est pas joué. » En ciblant le marché de l'oncologie, Polyplus entend développer de nouvelles méthodes de transfection pour traiter les cancers du foie ou des poumons. D'autres acteurs tentent de percer dans ce domaine en France, la start-up In-Cell-Art à Nantes ou Messenger Biopharma en Rhône-Alpes, notamment. Sans oublier les professeurs Chantal Pichon et Patrick

► soutien de 800 millions d'euros pour accélérer le développement des capacités de bioproduction. Ce fonds vise toutefois des technologies plus avancées (anticorps monoclonaux, thérapie géniques ou cellulaires) : « La stratégie d'accélération ne porte pas spécifiquement sur l'ARN messenger », reconnaît Emmanuel Dequier, le directeur du « Grand Défi » de la bioproduction pour la santé. « Mais certains verront sont communs à toutes les filières des bi-thérapies, donc l'ARN messenger devrait lui aussi bénéficier de ce plan », ajoute-t-il. Difficile pour autant de penser que cela sera suffisant face à la concurrence internationale. « Outre-Atlantique, les sommes sont d'une tout autre échelle : en juin, le conglomérat américain Danaher s'est emparé d'Aldevron, un des leaders de la production d'ADN plasmidique, pour près de 10 milliards de dollars... », constate Serge Braun, directeur scientifique de l'AFM-Téléthon, et fin connaisseur du monde de la bioproduction.

Le gouvernement a lancé en juin un plan de soutien de 800 millions d'euros

Lui-même utilisateur d'ARN messenger (qu'il produit dans ses laboratoires parisiens), et ancien élève de François Jacob à l'Institut Pasteur, André Choulika, le fondateur de la biotech Celectis, avance une autre proposition : « Au lieu de se disperser, l'Etat français devrait construire un centre de production polyvalent, uniquement destiné à fabriquer des lots pour les essais cliniques. De cette façon, les scientifiques des différentes institutions de recherche – Inserm, CNRS, Institut Pasteur – ou même du privé pourraient évaluer leurs idées plus facilement. » Cette piste n'est toutefois pas à l'ordre du jour. Alors que les sous-traitants capables de fabriquer en grande quantité des produits à base d'ARN messenger se trouvent désormais largement saturés un peu partout dans le monde, ce n'est pas la moindre des difficultés auxquelles les scientifiques français devront faire face... *

Aïoli et carton-pâte

Simili tourisme et vrai shopping

A Miramas, à grand renfort de promos et de décor provençal, une galerie marchande est devenue une véritable attraction touristique.



Dans ce « village des marques » au décor rustique, les 120 boutiques sont toutes louées.

N'en déplaise aux visiteurs, l'huile d'olive de Miramas n'existe pas. Et pourtant, sur les murs de McArthurGlen Provence, centre commercial dédié aux anciennes collections de grandes marques, cette affiche en trompe-l'œil fait saliver les badauds. Sortie de terre en 2017, au carrefour des autoroutes des Bouches-du-Rhône, cette galerie marchande à ciel ouvert, construite autour d'une ancienne bastide, attire 2,5 millions de visiteurs par an, soit plus que le célèbre village médiéval voisin des Baux-de-Provence (1,5 million de touristes). « Ici, au pied des Alpilles, nous accueillons environ 60 % de Français et 40 % de clientèle étrangère, qui ont en général un très bon pouvoir d'achat », confie Isabelle Brémond, la directrice générale de Provence tourisme.

C'est pour cela que le géant anglosaxon de l'outlet (26 sites en Europe, 4,5 milliards d'euros de chiffre d'affaires) a choisi cet emplacement, après avoir ouvert, il y a vingt-six ans, un premier centre près de Troyes, berceau des magasins d'usine français. « Dans notre secteur, il faut dix ans pour atteindre la vitesse de croisière, nous sommes donc encore en

« construction », souligne Michela Frattini, la directrice italienne du centre de Miramas. Mais nos 120 boutiques sont déjà toutes louées par des marques, et le panier moyen de nos visiteurs affiche 155 euros. »

En moyenne, ses clients effectuent plus de trois visites par an, ce qui signifie que le centre s'est imposé comme une sortie locale, avec une zone de chalandise s'étendant sur un rayon de quatre-vingt-dix minutes en voiture, soit un potentiel de 4,8 millions de clients. Des visiteurs viennent cependant de toute la France, notamment pendant les vacances scolaires. « Pour la Toussaint, nous avons reçu beaucoup de Parisiens, de Toulousains, des Belges et des Néerlandais », ajoute la directrice, qui a vu son chiffre d'affaires bondir de 22 % en 2021, aspirant dans ses caisses une partie de l'épargne constituée par les ménages lors des confinements.

Pour les attirer, le centre utilise les réseaux sociaux en affichant ses promotions grâce à la géolocalisation des téléphones. Il passe aussi des annonces sur les radios locales, autoroutières, et via les assistants de navigation (Waze, Google). « Cela nous permet de saisir une clientèle