

Jérôme et Nicolas LEMONNIER

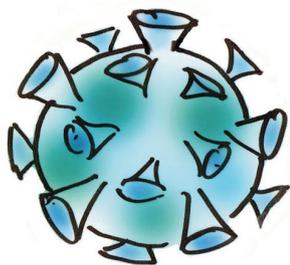
avec la collaboration de Steve PASCOLO et Chantal PICHON

Dessins humoristiques de Gilles CHARROT

# LE MARATHON DU MESSENGER

Histoire des vaccins à ARN messenger

HIER



CHARROT

DEMAIN?



# LE MARATHON DU MESSAGER

## Histoire des vaccins à ARN messenger

Jérôme et Nicolas LEMONNIER

avec la collaboration de Steve PASCOLO et Chantal PICHON

Dessins humoristiques de Gilles CHARROT

À l'heure où nous écrivons ces mots, une véritable course contre la montre est en train de se jouer tout autour du globe, dont les principaux protagonistes sont, d'un côté, le Sars-CoV-2 et, de l'autre, les chercheurs – et tout spécialement ceux spécialistes des vaccins à ARN messenger.

L'histoire de ces vaccins inédits est avant tout européenne, grâce aux travaux décisifs de chercheurs allemands et français, commencés dès 1993 et poursuivis jusqu'à nos jours. Contre la pensée unique ambiante, ces chercheurs ont en effet imposé un nouveau concept thérapeutique, en définissant les clés biotechnologiques qui allaient ouvrir la voie à la préparation de l'ARN messenger thérapeutique dans la lutte contre les cancers et les infections virales.

Toutefois, revues scientifiques et leaders d'opinion américains taisent cette vérité. En s'appuyant sur le succès incontestable des vaccins anti-Covid mis sur le marché par Pfizer et Moderna, ils donnent une vision clairement déformée de l'histoire de ces nouveaux vaccins.

Face à cette manipulation – voire cette usurpation – il est grand temps que les Européens rétablissent la vérité, en rappelant le rôle essentiel qui a été le leur dans la mise au point des vaccins à ARN messenger.

C'est cela, et bien d'autres choses encore, que ce livre s'attache à nous faire découvrir, et toujours à partir de sources objectives. Parsemé de données captivantes et pimenté de dessins humoristiques, cet ouvrage s'adresse aux scientifiques comme au grand public.

978-2-7598-2663-6



# **Le marathon du messenger**

---

NOUS ESPÉRONS  
QUE CE LIVRE  
**PIQUERA**  
VOTRE CURIOSITÉ...

EN CETTE PÉRIODE  
**CHARNIÈRE!**

JÉRÔME  
LETONNIER

NICOLAS  
LETONNIER

CHARROT.



# **Le marathon du messenger**

---

**Histoire des vaccins à ARN messenger**

**JÉRÔME ET NICOLAS LEMONNIER**

avec la collaboration de Steve PASCOLO  
et Chantal PICHON

Dessins humoristiques Gilles Charrot



17, avenue du Hoggar – P.A. de Courtabœuf  
BP 112, 91944 Les Ulis Cedex A

Dessins humoristiques – dont couverture : Gilles Charrot

Secrétariat de rédaction : Gilles Charrot

Composition et mise en pages : Patrick Leleux PAO

Imprimé en France

ISBN (papier) : 978-2-7598-2663-6 – ISBN (ebook) : 978-2-7598-2664-3

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. La loi du 11 mars 1957 n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (alinéa 1<sup>er</sup> de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du code pénal.

© EDP Sciences, 2022

« *Là où croît le danger croît aussi ce qui sauve.* »

Friedrich Hölderlin

Écrivain, poète et essayiste allemand

(1770, à Lauffen-am-Neckar – 1843, à Tübingen)

À **François Jacob,**

À **François Gros.**

Il y a tout juste soixante ans, le 13 mai 1961, François Jacob et François Gros, chercheurs à l'Institut Pasteur de Paris, invités dans deux laboratoires américains pour valider leur hypothèse, relataient simultanément la découverte de l'ARN messenger dans le même numéro de la prestigieuse revue *Nature*...



## LES AUTEURS

---

### **Jérôme Lemonnier**

Fils d'un vétérinaire et d'une pharmacienne biologiste, Jérôme Lemonnier est responsable, dans la région Hauts-de-France, de la valorisation des projets d'innovation et de développement économique des industries des filières santé et textile.

Cadre supérieur de la fonction publique d'État, il exerce actuellement un métier à la croisée des chemins entre science et industrie.

### **Nicolas Lemonnier**

Cousin du précédent, issu d'une mère médecin de la santé publique et d'un père professeur de recherche en immunologie à l'institut Pasteur de Paris, Nicolas Lemonnier est bercé à la biologie dès sa plus tendre enfance ; tout en restant dans le domaine scientifique, il a néanmoins choisi une autre voie et est devenu ingénieur.

Il a cofondé deux start-up dans les domaines du Web grand public et de la deeptech et musictech.

### **Gilles Charrot**

Dessinateur humoriste, Gilles Charrot a longtemps travaillé pour la presse écrite ; il intervient aujourd'hui en direct dans les congrès et autres séminaires, essentiellement médicaux, au cours desquels il réagit dans l'instant aux propos des différents orateurs.

Par ailleurs, il est également secrétaire de rédaction (SR), c'est-à-dire qu'il s'occupe, pour tout ce qui concerne la chose écrite, de corriger l'orthographe et la syntaxe, de traquer les coquilles, de veiller à la typographie, et de reformuler, si le besoin s'en fait sentir.



## REMERCIEMENTS

---

Les auteurs remercient chaleureusement Steve Pascolo et Chantal Pichon, à la fois pour le temps qu'ils ont bien voulu leur accorder lors des échanges préalables à l'écriture du manuscrit, et pour les réponses qu'ils ont apportées à leurs nombreuses questions. Leur expertise sur le sujet, leur objectivité scientifique et leur disponibilité ont été précieuses.

Les auteurs remercient aussi Jean Bénard, biologiste et chercheur en pathologie moléculaire (centre anticancéreux Gustave-Roussy, à Villejuif), qui a cru en ce projet familial et lui a apporté un soutien indéfectible. Il a ainsi assuré une première relecture scientifique – attentive et méthodique – de l'ouvrage avec un regard toujours bienveillant.

Bien entendu, le livre ne serait pas ce qu'il est sans la patte (et, parfois, les griffes qui vont avec !) du dessinateur humoriste Gilles Charrot qui lui a apporté une dose d'affectueuse impertinence. Outre son coup de crayon inimitable, notre illustrateur de talent assure aussi, et toujours professionnellement, la fonction de secrétaire de rédaction ; tout au long des remaniements d'écriture, il a donc apporté cet autre savoir-faire sans compter ses heures, ni jamais se départir de sa bonne humeur au cours de cette aventure : un grand merci à lui.

Jérôme Lemonnier tient également à remercier son épouse Aurélie, qui a fait preuve de patience, d'écoute et de soutien tout au long de cette belle entreprise ; elle a donc été la pierre angulaire de cet ouvrage.

Nicolas Lemonnier, quant à lui, remercie ses parents – François Lemonnier, ancien professeur de recherche en immunologie à l'Institut Pasteur de Paris, et Jacqueline Lemonnier, ancien médecin inspecteur de santé publique –, qui lui ont donné le goût de la curiosité scientifique et de la compréhension du vivant.

# SOMMAIRE

---

Les auteurs .....	7
Remerciements .....	9
Sommaire .....	11
Avant-propos.....	15
Préface.....	19
Note de méthode sur les références aux brevets, articles et ouvrages cités .....	21
 <b>Introduction : le marathon de l'ARN messenger.....</b>	 25

## Partie I

### L'ARN messenger, un rôle et un enjeu essentiels

<b>Chapitre 1. Une petite histoire de la vaccination.....</b>	<b>31</b>
<b>Chapitre 2. De l'ADN à l'ARN .....</b>	<b>37</b>
<b>Chapitre 3. L'ARN messenger (ARNm) : de la transcription à la traduction des protéines .....</b>	<b>43</b>
La transcription .....	43
La traduction des protéines .....	45
<b>Chapitre 4. Le mécanisme de l'infection virale .....</b>	<b>49</b>
<b>Chapitre 5. La réaction immunitaire .....</b>	<b>53</b>
L'immunité innée (ou non spécifique) / la réaction inflammatoire (« GIGN » et « RG ») .....	51
L'immunité acquise et l'activation de l'immunité cellulaire (« gendarmerie », « police » et « armée ») .....	58

**Partie II**  
**Des études préliminaires aux essais cliniques**

<b>Chapitre 1. Des études prometteuses dès les années 1990.....</b>	65
<b>Chapitre 2. L'utilisation de l'ARNm</b>	
– les verrous techniques initiaux .....	71
<b>Chapitre 3. La naissance de CureVac : l'ère des pionniers .....</b>	75
<b>Chapitre 4. Les solutions apportées pour optimiser l'ARNm.....</b>	85
Une optimisation du codage de l'ARNm pour produire la protéine recherchée.....	86
Le perfectionnement des méthodes de purification de la molécule d'ARNm.....	88
Une meilleure stabilité de la molécule d'ARNm .....	88
Des progrès importants dans le dosage de l'ARNm et le mode d'administration .....	89
Des progrès notables dans le transfert cellulaire de l'ARNm .....	92
<b>Chapitre 5. ARNm modifié et ARNm non modifié : dans quel but ? .</b>	97
L'invention de Drew Weissman et Katalin Kariko : l'ARNm modifié par la pseudo-uridine .....	100
L'ARNm modifié par la pseudo-uridine : quelles applications thérapeutiques ?.....	102
ARNm modifié, ARNm non modifié et vaccination (tableau 3).....	105
<b>Chapitre 6. Les expériences et essais cliniques réalisés :</b> <b>    la puissance de l'ARNm thérapeutique .....</b>	109
<b>Chapitre 7. Les expériences et essais cliniques réalisés</b> <b>    contre les maladies infectieuses .....</b>	117
<b>Chapitre 8. Les expériences et essais cliniques réalisés</b> <b>    contre le cancer .....</b>	125
<b>Chapitre 9. Les expériences et essais cliniques réalisés</b> <b>    dans d'autres champs thérapeutiques .....</b>	129
Les protéines de remplacement .....	129
Les maladies génétiques .....	133
La médecine régénérative.....	135

Les allergies .....	136
Certains dysfonctionnements hormonaux.....	138
<b>Chapitre 10. ARNm modifié <i>versus</i> ARNm non modifié : un enjeu pas seulement scientifique .....</b>	<b>141</b>

### **Partie III Le triomphe de l'ARN messenger**

<b>Chapitre 1. Une diffusion très progressive dans les milieux scientifiques .....</b>	<b>151</b>
L'incrédulité des esprits devant tout concept nouveau et la pensée unique ambiante dans trop de laboratoires .....	152
La prééminence des journaux scientifiques et médicaux anglo-saxons .....	153
L'importance du facteur d'impact de la publication.....	154
Le pouvoir charismatique des Key Opinion Leaders (KOL) .....	157
<b>Chapitre 2. Le développement des biotechs de l'avenir dans les années 2010 .....</b>	<b>165</b>
<b>Chapitre 3. L'importance de la propriété intellectuelle et des brevets.....</b>	<b>177</b>
<b>Chapitre 4. 2020 : le triomphe des vaccins à ARNm anti-Covid .....</b>	<b>187</b>
Un TGV pour Pfizer/BioNTech et Moderna, un grave revers pour CureVac !.....	197
L'incidence des variants.....	203
<b>Chapitre 5. L'ARNm, une technologie d'avenir.....</b>	<b>207</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>213</b>
<b>Postface de Chantal Pichon .....</b>	<b>225</b>
<b>Postface de Steve Pascolo .....</b>	<b>226</b>
Glossaire des noms communs.....	229
Glossaire des noms propres.....	235
Liste des références aux brevets (RB) .....	237
Liste des références aux articles scientifiques et médicaux (RP).....	241



## AVANT-PROPOS

---

« *La connaissance révélée n'a d'autre objet que l'obéissance, et est ainsi entièrement distincte de la connaissance naturelle, tant par son objet que par ses principes et ses moyens.* »

Baruch Spinoza (1632 – 1677)

*Le marathon du messenger* constitue une approche analytique, critique et objective de l'histoire des vaccins à ARN messenger. Le propos et la démonstration sont fondés sur une grande richesse de sources documentaires disponibles, à savoir des brevets et des articles médicaux que l'on peut facilement retrouver sur Internet. Le caractère objectif de l'analyse nous paraît être la meilleure réponse à tout soupçon de partialité ou d'arbitraire.

Si l'ouvrage raconte une histoire, il n'est, de fait, pas fondé sur un *storytelling* susceptible de déformer la réalité. Il ne s'agit pas d'une histoire fabuleuse et envoûtante destinée à capter l'attention ni même à emporter l'adhésion crédule – du lecteur. Loin de nous tout récit « mythologique » qui, par exemple, donnerait à voir tel héros « sauveur du monde » qui, incompris de tous, lutterait contre l'adversité, et finirait cependant par triompher. Les ressorts émotionnels de tels récits constituent, à nos yeux, une mystification, dont l'effet final est

d'empêcher le recul nécessaire à la pensée, et de priver le citoyen du temps de la réflexion critique.

Nous contestons sur le fond de tels récits, avant tout fondés sur la subjectivité des personnages. S'en faire l'écho, c'est risquer la manipulation, voire la désinformation, parfois même sans en être pleinement conscients.

Nous estimons que de tels récits ne donnent pas une vision cohérente, méthodique et argumentée de l'aventure des vaccins à ARN messenger. Dans l'histoire des sciences, comme dans l'histoire politique ou sociale, une analyse rigoureuse et objective doit prévaloir. Quant à la critique historique, elle doit également s'appliquer à l'histoire des découvertes scientifiques.

Pour cette raison, nous avons fait le choix de ne pas recourir à une multiplicité d'entretiens avec des scientifiques et des chercheurs. Cela nous a évité un récit « catalogue » et subjectif, dans lequel chacun aurait pu avoir tendance à affirmer que lui seul était digne d'estime et de reconnaissance. L'ouvrage n'a donc pas de caractère journalistique.

Au contraire, nous avons cherché à acquérir une compréhension profonde de notre objet d'étude. Bien le définir était pour nous la condition primordiale pour faire connaître son histoire, entendue ici comme aventure humaine collective. C'est ainsi que nous est apparue la réelle complémentarité entre les recherches et les découvertes des uns et des autres.

Enfin, la mise au point des vaccins à ARN messenger constitue la formidable démonstration que, dans la vie de tous les jours, la science, l'industrie, l'économie et la culture sont des domaines qui, bien loin d'être séparés, sont au contraire étroitement liés. Les progrès scientifiques et économiques ainsi que la liberté de pensée et de parole sont, pour cette raison, indissociables. *Le marathon du messenger* a également pour objectif de susciter cette prise de conscience.

Les auteurs se reconnaissent volontiers dans la philosophie de Baruch Spinoza, qui estimait aussi que l'homme devait faire usage

de la raison pour comprendre les choses de ce monde et que, par ailleurs, il devait laisser de côté la superstition, source de préjugés et d'intolérance. Il est certain, à nos yeux, que, dans le monde actuel, l'homme est plus aisément gouverné par la superstition ; néanmoins, nous espérons qu'en lisant ce livre, il saura faire bon usage de sa raison pour s'élever à une juste compréhension des progrès rendus possibles par l'utilisation de l'ARN messager à des fins thérapeutiques.

En ce sens, notre livre s'inscrit aussi dans la lutte contre les préjugés et le mépris de la science.

Jérôme Lemonnier



D. Maciejewski-Lenoir, FE Bloom, *Science*, 21 février 1992, 255 (5047), p. 996-998. DOI : 10.1126/science.1546298.

**RP : 34** = « Increased erythropoiesis in mice injected with *submicrogram quantities of pseudouridine-containing mRNA encoding eythropoietin* », K. Kariko Hiromi Muramatsu, Jason M. Keller, Drew Weissman, *Molecular Therapy Journals*, mai 2012, vol. 20 (5), p. 948-953. DOI : 10.1038/mt.2012.7.

**RP : 35** = « CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis », Julian D Gillmore, Ed Gane, Jorg Taubel, Justin Kao, Marianna Fontana, Michael L. Maitland, Jessica Seitzer, Daniel O'Connell, Kathryn R. Walsh, Kristy Wood, Jonathan Phillips, Yuanxin Xu, Adam Amaral, Adam P. Boyd, Jeffrey E. Cehelsky, Mark D. McKee, Andrew Schiermeier, Olivier Harari, Andrew Murphy, Christos A Kyrtasous, Brian Zambrowicz, Randy Soltys, David E. Gutstein, John Leonard, Laura Sepp-Lorenzino, David Lebwohl, *New England Journal of Medicine*, 5 août 2021, vol 385 (6), p. 493-502. DOI : 10.1056/NEJMoa2107454.

**RP : 36** = « *De Novo Synthesis of Elastin by Exogenous Delivery of Synthetic Modified mRNA into Skin and Elastin-Deficient Cells* », Lescan M, Perl RM, Golombek S, Pilz M, Hann L, Yasmin M, Behring A, Keller T, Nolte A, Gruhn F, Kochba E, Levin Y, Schlensak C, Wendel HP, Avci-Adali M, *Molecular therapy. Nucleic Acids*, 30 mars 2018, vol. 11 ; p. 475-484. DOI : 10.1016/j.omtn.2018.03.013.

**RP : 37** = « *Peptide-enhanced mRNA transfection in cultured mouse cardiac fibroblasts and direct reprogramming towards cardiomyocyte-like cells* », Kunwoo Lee, Pengzhi Yu, Nithya Lingampalli, Hyun Jin Kim, Richard Tang and Niren Murthy, *International Journal of Nanomedicines*, 6 mars 2015. DOI : 10.2147/IJN.S75124.

**RP : 38** = « Prophylactic mRNA vaccination against allergy », Richard Weiss, Sandra Scheiblhofer, Elisabeth Roesler, Fatima Ferreira, Josef Thalhamer, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, décembre 2010, vol. 10(6), p. 567-74. DOI : 10.1097/ACI.0b013e32833fd5b6.

**RP : 39** = « DNA and mRNA vaccination against allergies », Sandra Scheiblhofer, Josef Thalhamer, Richard Weiss, *Pediatric Allergy and Immunology*, novembre 2018, vol. 29(7) ; p. 679-688. DOI : 10.1111/pai.12964.

- RP : 40** = « *Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant* », Jamie Lopez Bernal, Nick Andrews, Charlotte Gower, Eileen Gallagher, Ruth Simmons, Simon Thelwall, Julia Stowe, Elise Tessier, Natalie Groves, Gavin Dabrera, Richard Myers, Colin N.J. Campbell, Gayatri Amirthalingam, Matt Edmunds, Maria Zambon, Kevin E. Brown, Susan Hopkins, Meera Chand, Mary Ramsay, , in *New England Journal of Medicine*, 21 juillet 2021, vol. 385, p. 585-594. DOI : 10.1056/NEJMoa2108891.
- RP : 41** = François Gros, H. Hiatt., W. Gilbert, Kurland., R.W. Risebrough, & James D. Watson, « *Unstable Ribonucleic acid Revealed by Pulse Labelling of Escherichia coli* », *Nature*, 13 mai 1961, vol. 190, p. 581-585. DOI : 10.1038/190581a0.
- RP : 42** = S. Brenner, François Jacob & M. Meselson « *An Unstable Intermediate Carrying Information from Genes to Ribosomes for Protein Synthesis* », *Nature*, 13 mai 1961, vol. 190, p. 576-581. DOI : 10.1038/190576a0.