



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

# Propriété industrielle et recherche fondamentale dans la genèse du vaccin ARNm contre la COVID-19<sup>☆</sup>

*Industrial property and basic research in the genesis of the mRNA vaccine against COVID-19*

A. Migus

Académie nationale de médecine, 16, rue Bonaparte, 75006 Paris, France

Reçu le 15 mai 2022 ; accepté le 8 juin 2022

## MOTS CLÉS

Vaccins ;  
ARN messenger ;  
Mobilisation des lipides ;  
Virus du SRAS ;  
Brevet

**Résumé** L'extrême rapidité de la conception et de l'approbation provisoire des vaccins à ARNm contre la covid-19, ainsi que la rapidité de leur production de masse un an après le début de la pandémie, ont surpris et contredit tous les spécialistes et les grandes entreprises pharmaceutiques qui s'attendaient à des années de développement. Leur efficacité supérieure aux autres vaccins devrait rendre les vaccins ARNm indispensables, mais leur diffusion reste faible en dehors des pays développés. Diverses raisons sont invoquées, allant des difficultés logistiques à la méfiance des populations ou à l'impossibilité de les produire localement sans lever les brevets. Considérant que, dans ces débats, ces brevets peuvent être remis en cause parce qu'ils ne répondraient pas aux critères nécessaires d'inventivité, il est apparu nécessaire de revenir sur l'histoire, sur plus de trois décennies, de la recherche académique et entrepreneuriale qui a conduit à l'avènement des plateformes mRNA, d'examiner leurs mérites réciproques et le rôle de la propriété industrielle pour les entreprises de biotechnologie.

© 2022 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Vaccines;  
RNA Messenger;  
Lipid Mobilization;  
SARS Virus;  
Patent

**Summary** The extreme speed of the design and provisional approval of the covid-19 mRNA vaccines, as well as the speed of their mass production one year after the start of the pandemic, surprised and contradicted all the experts and big pharmaceutical companies who expected years of development. Their superior efficacy to other vaccines should make mRNA vaccines indispensable, but their diffusion remains low outside developed countries. Several reasons are given, ranging from logistical difficulties to mistrust of populations or the impossibility

<sup>☆</sup> Séance du 28/06/2022.

Adresse e-mail : [amigus@academie-medecine.fr](mailto:amigus@academie-medecine.fr)

<https://doi.org/10.1016/j.banm.2022.06.014>

0001-4079/© 2022 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

of producing them locally without lifting patents. Considering that, in these debates, these patents may be challenged because they do not meet the necessary criteria of inventiveness, it appeared necessary to review the history, over more than three decades, of the academic research and entrepreneurial spirit that led to the advent of mRNA platforms, to examine their mutual merits and the role of industrial property for biotechnology companies.

© 2022 l'Académie nationale de médecine. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

La pandémie de covid-19 débutée au tout début 2020 a initié une course d'une célérité jamais vue auparavant pour la conception, homologation et production massive de vaccins. De nombreuses méthodes connues ont été mises en œuvre pour les fabriquer : par virus inactivé (CoronaVac de Sinovac, BBIBP-CoRV de Sinopharm, Covaxin de Bharat, Vla2001 de Valvena), par adénovirus (Vaxzevria d'Astra Zeneca, Jansen de J&J, Sputnik V de Gamaleya) ou par protéine recombinante (Nuvaxovid de Novavax, Hipra, etc.).

Néanmoins, la méthode qui s'est révélée la plus rapide et aisée pour concevoir un vaccin efficace et le produire à grande échelle n'avait jamais dépassé jusqu'à cette date le stade des essais cliniques, celle de l'ARN-messager (ARNm) avec les vaccins Corminaty (BNT162b2) de Pfizer-BioNTech et Spikevax (mRNA1273) de Moderna.

Nous tentons de répondre dans la suite à la question du rôle respectif de la recherche fondamentale et de la recherche industrielle dans cette réussite qui a été une surprise pour beaucoup de spécialistes mais qui permet, aux moins dans les pays développés, de vivre presque normalement en présence du SARS-COV2.

## Une rapidité de mise sur le marché jamais encore vue pour des vaccins

Alors que des chercheurs chinois avaient publié le code génétique du SARS-COV 2 le 11 janvier 2020 [1], la société Moderna avait finalisé le code du vaccin ARNm dès le 13 janvier, l'envoyait pour premier test aux National Institutes of Health (NIH) le 24 février et lançait, le 16 mars 2020, la phase 1 de son vaccin avec la première injection à des humains à Seattle. Huit mois plus tard, le 16 novembre 2020, Moderna annonçait le résultat, une efficacité de plus de 95 % de sa phase 3. Pfizer l'avait précédé d'une semaine avec des résultats similaires et, le 2 décembre 2020, le Royaume-Uni avait autorisé ce dernier vaccin. C'était la première homologation au monde d'un vaccin ARNm contre la COVID-19. La FDA a délivré l'autorisation d'utilisation d'urgence pour les États-Unis neuf jours plus tard, le 11 décembre 2020. L'Union européenne quant à elle a donné son autorisation le 21 décembre. Enfin, l'OMS a validé le dossier le 31 décembre 2020. Les semaines et mois qui suivirent, les vaccins ARNm contre la COVID-19 ont été homologués et distribués dans plus de cent pays.

Déjà significativement plus efficaces que les autres vaccins contre la souche initiale du virus, les vaccins à ARNm en deux doses initiales et en rappel se sont révélés comme procurant la meilleure protection, en particulier contre les cas graves face à l'arrivée de nouveaux variants du virus,

Delta en 2021 puis Omicron en début 2022. La France comme l'Union européenne, les États-Unis et d'autres pays parmi ceux à plus hauts revenus ont choisi dès fin 2020 de se procurer des vaccins à ARNm. Une étude récente [2] estime le nombre de décès et d'hospitalisations évitées grâce aux vaccins ARNm, du début de la pandémie à mars 2022 : rien qu'aux États-Unis, ils auraient permis d'éviter 2,2 millions de décès et 17 millions d'hospitalisations. Sans la vaccination, il y aurait eu 66 millions de cas supplémentaires de COVID et près de 900 milliards de dollars de coûts de soins de santé associés.

## Des vaccins à ARNm, minoritaire en nombre et inégalement distribués

Il serait erroné de conclure que les vaccins à ARNm ont été les vaccins les plus produits et distribués au monde. En 2021 ils n'ont constitué que 27 % de la production mondiale, alors que celui d'Astra-Zeneca en représentait 23 % et les vaccins chinois 45 %, dont 23 % pour le Coronavac, le vaccin russe, comme celui de Jansen, ne totalisant eux que 2 %.

En 2021, l'Europe et l'Amérique du nord auraient reçu 58 % des doses d'ARNm produites alors que ces régions ne représentent que 17 % de la population mondiale. Les pays à revenu élevé auraient reçu 72 % des doses d'ARNm, tandis que les pays à faible revenu n'en auraient reçues que 16 %.

La rapidité de conception et de fabrication des vaccins à ARNm a souvent suscité beaucoup de méfiance des populations. La difficulté initiale de transport à basse température et de distribution des vaccins a peut-être joué aussi, comme les coûts plus élevés de ces vaccins à ARNm et la saturation des capacités de fabrication. Mais, il y a aussi des raisons géopolitiques aux décisions d'achats ou non de tels ou tels vaccins par les gouvernements. C'est le cas de du Brésil qui, après avoir fait le choix des vaccins chinois et russes, s'est trouvé confronté à une mortalité exceptionnellement élevée et s'est tourné tardivement vers les producteurs de vaccins à ARNm.

Comme le note un éditorial du Lancet [3], le maintien, encore au printemps 2022, de la politique zéro covid par la Chine trouve son origine tout autant dans le faible taux de vaccination des personnes âgées [4] que dans l'efficacité limitée des vaccins à virus inactivés et leurs nombreuses contre-indications, notamment chez les personnes âgées de plus de 60 ans. Lors de la récente épidémie d'Omicron de mars-avril 2022 à Hong-Kong, une étude [5] montrerait toutefois que si deux doses sont peu efficaces, trois doses du vaccin inactivé Sinovac-CoronaVac chez les adultes de 60 ans, offriraient une protection significative contre les maladies graves et les décès, avec toutefois une probable faible durée d'immunité.

## Équité vs. Propriété industrielle

Fin 2021, 3,7 milliards de personnes n'avaient reçu aucune dose de vaccin et sur les 4,5 milliards de personnes ayant été au moins une fois vaccinées, seulement un quart d'entre elles l'ont été par des vaccins à ARNm. Plus précisément, d'après Médecins du Monde (MDM), seulement 11 % des personnes vivant dans des pays à faible revenu ont reçu une primo-vaccination complète alors qu'elles sont 75 % dans les pays à haut revenu, parmi lesquelles 44 % auraient même reçu une dose de rappel [6].

Aussi, de nombreux pays en développement, soutenus par des ONG et certaines institutions internationales, dont l'Organisation mondiale de la santé (OMS), réclament une levée des droits de propriété intellectuelle des vaccins à ARNm de BioNTech et de Moderna pour faciliter un plus grand partage des connaissances et la démultiplication rapide des sites de production. Cette action leur paraît indispensable : laisser des régions du monde peu ou pas vaccinées est tout aussi dangereux pour le reste de l'humanité car favorisant l'apparition de variants potentiellement résistants aux vaccins existants. L'industrie pharmaceutique s'oppose toutefois à tout projet de dérogation aux droits de la propriété intellectuelle, estimant que cela risquerait de freiner l'innovation en matière de production de médicament et qu'il y a assez de capacités de production de vaccins à ARNm dans le monde, les limitations provenant d'abord de la disponibilité des matières premières.

Un compromis mis au point par l'OMC en mars 2022, mais qui demande encore à être validé par l'ensemble de ses membres, ne viserait pas à démanteler le système actuel de propriété intellectuelle mais à faciliter l'octroi de « licences obligatoires »<sup>1</sup> face à la pandémie de Covid-19, mais aussi pour les futures crises sanitaires. Il n'est toutefois pas évident que ce compromis soit utilisable par les pays en développement car les informations essentielles nécessaires à la fabrication des vaccins COVID-19 ne sont pas concernés, en particulier le transfert du savoir-faire en matière de fabrication, des équipements, des ingrédients et d'autres formes de secret commercial et propriété intellectuelle sur les 240 composants et dispositifs nécessaires à leur fabrication.

Adoptant une stratégie différente et plus surprenante, Médecins du monde (MDM) conteste les brevets de Pfizer-BioNTech qui ne répondraient pas au critère nécessaire d'inventivité. Ainsi, MDM a déposé en avril 2022 deux observations de tiers [7] auprès de l'Office des Brevets Européens en estimant « que [...] la science nécessaire était déjà existante. BioNTech a simplement appliqué directement un savoir découlant de l'état actuel de la technique des vaccins à ARNm et de la vaccination contre les coronavirus (connaissances produites grâce au travail de chercheurs issus du secteur public et des universités) à un nouveau virus, le Sars-CoV-2. » [6]. L'argument est simpliste : la recherche publique avait déjà publié l'utilisation par le vac-

cin de BioNTech de la mutation proline-proline, ainsi que celle d'uridine modifiée et, pour le transport, de nanoparticules lipidiques.

Aussi, il paraît utile de remonter aux étapes qui, depuis plus de trois décennies, ont conduit à la conception et production des vaccins à ARNm contre la covid-19.

## Un historique des tentatives d'utilisation thérapeutique ou prophylactique des ARNm

### 1985–2000 : des preuves de concepts prometteuses, des culs-de-sac industriels

L'ARN messager qui est un intermédiaire transitoire entre les gènes et les protéines a été découvert par des études pionnières dans la période 1947–1961 [8]. Il a fallu attendre 1987 pour qu'un doctorant à l'Université de Californie à San Diego (UCLD) et au Salk Institute, Robert Malone, ait l'idée de la transfection par ARN et la mette en œuvre en utilisant des lipides cationiques, plus précisément des liposomes chargés positivement qui avaient été développés par Phil Felgner pour la transfection d'ADN au sein de la société Syntex [9]. Bien que les liposomes soient en principe trop petits pour encapsuler des ARNm, le simple mélange des deux produits leur a permis de faire la première démonstration in vitro du concept avec de la luciférase [10]. Conscient que cette découverte pouvait avoir un potentiel considérable en médecine, Malone prend des notes, qu'il signe et date du 11 janvier 1988 : « Si les cellules pouvaient créer des protéines à partir de l'ARNm qui leur est délivré, il pourrait être possible de traiter l'ARN comme un médicament » [11].

Syntex arrête peu après les travaux sur les liposomes cationiques, Phil Fegner distribue ce qu'il a produit de liposomes aux chercheurs sur la transfection et crée la société Vical. La production des liposomes passe sous licence à Bethesda Research Lab puis à Thermo Fischer. Malone abandonne sa thèse après un conflit de brevets avec son directeur de thèse au Salk (Dr Inder Verma) pour continuer chez Vical avec la première démonstration in vivo que des embryons de grenouille absorbaient un tel ARNm. Là, avec des collaborateurs de l'université du Wisconsin-Madison, ils montrent que les complexes lipides-ARN stimulaient la production de protéines chez les souris [12].

Vical avec l'Université du Wisconsin et le Salk Institute ont commencé à déposer des brevets en mars 1989, mais le Salk abandonne sa demande. La société Vical abandonne en 1991 la piste des ARNm et sa collaboration et contrat de licence avec Merck, pour évaluer la technologie de l'ARNm nu dans le but de créer un vaccin universel contre la grippe. Devant l'instabilité et le faible rendement de cette approche, Merck abandonne la piste des ARNm en 1991. Tous les brevets de cette époque entrent dans le domaine public au début des années 2000.

Le relai est pris en France à partir de 1991 avec la société Transgène, biotech créée à Strasbourg en 1981. Pierre Meulien y développe la vectorisation de l'ADN et s'installe pour ses travaux en milieu hospitalier, à Cochin à Paris. Il y collabore avec Frédéric Martinon qui y travaille sur des projets de vaccination contre le sida. Cette équipe à l'idée d'appliquer à l'immunologie la démonstration de transfection par ARNm publiée dans l'article de Science de Wolff et Malone [12]. Ils

<sup>1</sup> Dans le cadre des accords de l'OMC une licence obligatoire, rend possible l'utilisation d'un brevet par les pouvoirs publics sans l'autorisation de son titulaire, mais en indemnisant le groupe à son origine.

réussissent à synthétiser des liposomes suffisamment grands pour encapsuler des ARN-m et démontrent une première : un vaccin à ARNm, composé de liposomes et d'ARNm codant pour une nucléoprotéine du virus de la grippe induit des réponses de cellules T cytotoxiques spécifiques du virus chez les souris. La publication est rejetée des principales revues et paraît finalement en 1993 [13].

Entretemps, Transgène financièrement en difficulté est reprise et intégrée dans l'activité vaccins du groupe Pasteur-Mérieux<sup>2</sup>. Le groupe de Meulien, comme l'équipe de Merck, se concentre alors sur les vaccins à ADN et autres systèmes de vectorisation. Le brevet pris en 1992 est abandonné en 1998, l'approche ARNm, trop risquée, n'étant pas assez mature pour être reprise par de grandes entreprises pharmaceutiques.

### La vectorisation par nanoparticules lipidiques ionisables (LPN) : une réussite initiale d'entreprises canadiennes

La technologie des LPN ionisables est issue du laboratoire de Pieter Cullis, biochimiste à l'université de Colombie-Britannique à Vancouver (Canada), et de plusieurs entreprises qu'il a fondées ou dirigées dès la fin des années 1990.

En ayant un pKa de l'ordre de 6, ces lipides s'ionisent positivement seulement lorsqu'ils sont internalisés dans les cellules, évitant ainsi les inconvénients de toxicité des liposomes cationiques. La technologie brevetée est initialement transférée à l'entreprise Tekmira qui passe un accord d'exclusivité avec l'entreprise Alnyram pour l'utilisation des LPN, l'objectif étant de délivrer des siRNA qui réduisent au silence l'activité des gènes. Ils débouchent sur la première thérapie par siRNA, le patisiran, dont le principe, comme celui des LPN, est décrit dans les publications de Patrick Couvreur [14] et de Gilles Bouvenot [15].

Tekmira fusionne en 2008 avec Protiva qui devient Arbutus Biopharma. Acuitas fondé en 2009 par des anciens de Protiva fournit aussi des LPN ionisables, en particulier à BioNTech et à CureVac à partir de 2018. De nombreux contentieux sur la PI existent entre ces sociétés, avec de nouveaux contentieux depuis que Moderna a développé ses propres LPN ionisables. Les marges d'amélioration sont toutefois encore très importantes en termes d'efficacité et de réduction d'effets secondaires. Aussi, au vu des enjeux, ces litiges en matière de propriété intellectuelle ne semblent pas avoir un effet dissuasif sur l'innovation en matière de LNP [16].

### La première décennie du XXI<sup>e</sup> siècle voit la création des jeunes entreprises à l'origine du succès des vaccins à ARNm actuels contre la Covid-19

Deux pays ont été particulièrement dynamiques dans la création d'entreprises développant des thérapies ou des

vaccins à base d'ARNm et à chaque fois dans un écosystème avec un fort environnement académique : l'Allemagne et les États-Unis.

La société *CureVac*, pionnière du domaine, a été créée en Allemagne en 2000 par Ingmar Hoerr et des universitaires de Tübingen. Depuis 2021, elle ne participe plus à la course de vitesse sur le vaccin contre la covid-19 mais travaille, avec le laboratoire britannique GSK, à des vaccins à ARNm dits « de seconde génération » avec une réponse immunitaire plus importante et plus durable dans le temps. Elle est le pilier de la nouvelle politique allemande d'autonomie en vaccins et thérapeutiques à ARNm.

Ugur Sahin et Özlem Türeci de l'Université Johannes Gutenberg de Mayence ont commencé à étudier l'ARNm à la fin des années 1990, mais attendu 2008, obtenant entre-temps brevets, articles et subventions de recherche, avant de créer la société *BioNTech* avec un capital d'amorçage de 150 M€. En 2020, BioNTech a choisi de s'allier avec le géant Pfizer pour son vaccin à ARNm, ce vaccin s'arrogeant en 2022 les trois quarts du marché aux États-Unis et 80 % en Europe.

La même année 2008, aux États-Unis une jeune entreprise d'ARNm dénommée RNARx avait reçu une subvention pour petites entreprises (SBIR) plus modeste de 97 396 dollars du gouvernement américain. Ses fondateurs, la biochimiste Katalin Karikó et l'immunologiste Drew Weissman, tous deux à l'Université de Pennsylvanie (UPenn) à Philadelphie, avaient fait auparavant ce que certains considèrent aujourd'hui comme une découverte clé : la modification d'une partie du code qui permet à l'ARNm synthétique de passer outre les défenses immunitaires innées de la cellule. Faute de pouvoir acheter les droits de leur propre brevet détenu par leur université, leur entreprise a dû arrêter ses activités en 2013.

Moderna a été créée en 2010 par des universitaires du MIT, Robert Langer, Derrick Rossi et Ken Chien, et par le PDG de la société de capital-risque Flagship Pionnering, Noubar Afeyan. Celui-ci recrute en 2011 Stéphane Bancel comme directeur général. Quand ce dernier, lors de la réunion du 2 mars 2020 organisée avec l'ensemble des responsables des entreprises pharmaceutiques à la Maison Blanche [17] est le seul à s'engager à produire un vaccin en quelques mois alors que son entreprise n'avait jamais encore commercialisé de produit, il n'est pas cru. La suite lui a pourtant donné raison.

D'autres entreprises avaient été lancées aux États-Unis sur les ARNm, mais n'ont pas participé en 2020 aux vaccins contre la covid. Ainsi, en 2008, les sociétés *Novartis* et *Shire Pharmaceuticals* avaient créé toutes les deux des unités de recherche sur les ARNm, la première se concentrant sur les vaccins, la seconde sur les thérapies. La division de Shire sur les ARNm a été acquise en 2016 par RaNA Therapeutics devenu Translate Bio, société elle-même acquise en août 2021 par Sanofi, pour 3,2 Md\$.

### Les points clés des brevets conduisant aux vaccins à ARNm

#### Rappels sur le code génétique des ARNm

Une introduction aux ARNm et à leurs modifications est développée dans l'article d'Eric Westhof [8]. En résumé, les ARN

<sup>2</sup> Qui sera cédé à Rhône-Poulenc, qui deviendra, après différentes opérations de fusion, Aventis puis Sanofi.



sont des polymères où s'enchainent une suite d'unités synthétisées à partir de l'une des quatre bases fondamentales, adénine (A), guanine (G), cytosine (C) et uracile (U). Ces derniers regroupés par trois forment des codons qui, chacun, sont traduits dans la machinerie cellulaire en une séquence de protéines parmi les 20 acides aminés des eucaryotes. Avec quatre types de bases possibles en trois positions, la table du code génétique contient  $4^3 = 64$  codons différents (en réalité 61 avec les 3 codons-STOP qui marquent la fin de la traduction des ARNm en protéines). Elle est donc redondante, plusieurs triplets codent pour un même acide aminé (sauf pour le tryptophane et la méthionine). L'optimisation des vaccins à ARNm met à profit cette redondance, on parle de codons synonymes.

### La stratégie : minimiser l'immunogénicité des ARN-m, accélérer et maximiser la production d'antigènes

Les séquences de plusieurs vaccins à ARNm sont publiques, dont celle de Curevac [18] ou celle de Pfizer-BioNTech [19]. L'ARNm de ces vaccins comporte des parties non codantes avant ou après la partie qui code la molécule dite « spike », ou spicule, du virus SARS-COV2. L'ingénierie de ces parties non codantes permet d'augmenter la demi-vie et la traduction de l'ARNm, de les rendre plus stable et résistant aux enzymes de décapsulation et d'augmenter l'expression des protéines.

Outre une recherche de grande pureté des constituants du vaccin, une première stratégie largement utilisée consiste à optimiser les codons pour accélérer les taux de traduction ou rendre celle-ci plus efficace en formant des structures secondaires favorables. La technique (Fig. 1) consiste pour la partie codante à remplacer le cas échéant :

- des codons de l'ARN sauvage par des codons synonymes à plus grande teneur en cytosine (C) ;
- en plus d'une teneur en C accrue, par des codons à plus grande teneur en teneur en guanine (G). Par exemple dans le vaccin Moderna mRNA-1273 tous les GAA sont remplacés par des GAG, presque tous dans Pfizer/BioNTech (BNT162b2), 14 GAA étant conservés ;
- si le codon est rare chez les humains, par des codons plus fréquents.

Des entreprises comme Curevac ou Translate Bio font reposer leur stratégie presque intégralement sur ces méthodes et sur les brevets qui en découlent.

### Une découverte et un brevet à la base des vaccins ARNm actuels de Pfizer-BioNTech et de Moderna

En 1997, Katalin Kariko commence à travailler avec Drew Weissman à l'Université de Pennsylvanie sur un vaccin à base d'ARNm contre le VIH/SIDA, mais leurs ARNm synthétiques déclenchaient des réactions inflammatoires massives lorsqu'ils étaient injectés à des souris. Ils identifient que l'ARNm synthétique éveillait une série de capteurs immunitaires Toll. Leur percée est d'avoir mis en évidence, après de nombreux essais, que des modifications naturellement présentes dans l'ARN humain réduisent

son potentiel immunostimulant. En 2005, ils montrent que le réarrangement des liaisons chimiques sur l'un des nucléotides de l'ARNm, l'uridine, pour créer un analogue, la pseudouridine [8], empêchaient l'organisme d'identifier l'ARNm comme un intrus. D'autres analogues fonctionnent aussi telles que la thiouridine ou la 5-méthylcytidine. Leurs deux publications démontrant l'effet, in vitro [20] puis chez la souris [21] sont passés quasi-inaperçues à l'époque.

Le brevet correspondant soumis en 2006 a été finalement validé aux États-Unis en 2012 [22]. L'entreprise des deux inventeurs, RNARx, n'ayant pu acquérir une licence de leur propre brevet, l'Université de Pennsylvanie avait alors opté pour un paiement rapide. En février 2010, elle a accordé les droits exclusifs de ses brevets pour 300 000 dollars à un petit fournisseur de réactifs de laboratoire de Madison dans le Wisconsin, mRNA RiboTherapeutics, qui a ensuite accordé une sous-licence à sa société affiliée CellScript. Cette dernière a ensuite concédé des sous-licences à Moderna pour un paiement de 75 millions de dollars [23]<sup>3</sup> versé entre 2017 et 2019, puis à BioNTech pour le même prix, et depuis perçu des centaines de millions de dollars en droits sur les vaccins contre la covid-19. Moderna et BioNTech avaient en effet très tôt considéré, après de nombreux essais, que la modification de l'uridine n'était pas évitable, tout en conservant les méthodes d'optimisation exposées plus haut. La société Curevac défend en revanche l'idée que la modification des nucléotides n'est pas indispensable [24], les faits semblent toutefois lui donner tort jusqu'à présent, son vaccin à ARNm contre la covid-19 utilisant un ARNm naturel non modifié s'étant révélé peu efficace.

Le débat sur le caractère indispensable ou non de la modification des bases n'est pas totalement tranché. Les réactions immunitaires innées lors de l'utilisation d'ARNm peuvent par exemple être évitées en utilisant un ARNm auto-amplifiant qui ne peut avoir de bases modifiées mais dont la quantité introduite dans l'organisme est très faible. Arcurus Therapeutics de San Diego a ainsi annoncé le 20 avril 2022 une efficacité de 95 % contre la maladie grave et le décès par COVID-19 de son candidat de vaccin ARN auto-amplifiant, à la suite d'un essai contrôlé par placebo sur plus de 17 000 participants au Vietnam [25].

On peut enfin noter que les brevets Kariko-Weissman expireront 20 ans après leur premier dépôt, soit d'ici quatre ans, en 2026.

### Les travaux antérieurs sur le VRS ont conduit à la mutation 2p-2p dans les vaccins à ARNm contre la covid-19

La comparaison des parties codantes de la molécule S du vaccin de Pfizer-BioNTech et du virus (Fig. 1) montre que les deux séquences d'acides aminés sont identiques, à l'exception toutefois des résidus n° 986 et n° 987 qui sont des prolines dans la protéine issue de l'expression du vaccin. Cette mutation a été introduite à partir de travaux initiaux sur le virus respiratoire syncytial (VRS).

<sup>3</sup> Les documents de la U.S. Securities and Exchange Commission explicitent les engagements réciproques des partis avec les montants à verser, mais sans les numéros des brevets concernés.



**Figure 1** Comparaison de séquences génétiques du virus et du vaccin BNT162b2 et de leur traduction : respectivement de haut en bas et avec un effet de loupe à partir de la base 2923 à la base 2985 (ou des codons 975 à 995), une comparaison des séquences du vaccin BNT162b2, de la partie codante du spike S du vaccin, de celle du virus SRAS-COV2 et de leur traduction respective en acides aminés. La partie codante (deuxième séquence en partant du haut) comporte 1428 codons en partant du 103<sup>e</sup> codon de la séquence complète (séquence du haut). La notation U y est conservée bien que les uridines aient été modifiées chimiquement en m1Ψ = 1-méthyl-3'-pseudouridylyl comme le montre la séquence complète (séquence du haut) où la notation Ψ remplace les U. On note aussi, dans la comparaison des bases, l'utilisation de codons synonymes permettant l'enrichissement en nucléotides C et G et indiquée en rouge dans la comparaison des bases (ligne du haut). Les lignes de comparaison des acides aminés engendrés ne montrent que deux mutations (en rouge), celle du remplacement des codons du virus n° 986 (lysine) et n° 987 (valine) en deux prolines dans le vaccin. La ligne en position la plus basse de la figure est une comparaison sur l'ensemble de la séquence du spike. Schéma réalisé à partir de la Plateforme pédagogique ouverte e-enseignement de l'Académie de Nice : <https://www.pedagogie.ac-nice.fr/svt/productions/geniegen2/?load=PAC-VACCIN-ARN-COV2>.

En 1966 un essai clinique de vaccin contre le VRS a malencontreusement provoqué l'aggravation de la maladie chez des volontaires, causant même la mort de deux nourrissons. Ces tentatives infructueuses de neutralisation du RSV à l'aide d'un vaccin ciblaient la « protéine F » à la surface du virus qui fusionne avec la membrane de la cellule et dont la conformation est très instable. En 2016, Barney Graham du Centre de recherche de vaccins à Bethesda montre que l'inactivation au formaldéhyde laisse les protéines F en conformation dite de post-fusion, toutes les tentatives de développement d'un vaccin ciblaient donc cet état. Jason McLellan rejoint Graham en 2008 et recourt à la cristallographie à rayons X pour déterminer la structure de la protéine à l'état de pré-fusion. Ils montrent que l'échange de deux sérines contre des cystéines introduisait un lien disulfure qui aidait à maintenir la protéine en place. Le pouvoir neutralisant contre le RSV de cette molécule stabilisée était 50 fois plus élevé que précédemment. Cette idée générale pouvait être appliquée à d'autres virus comme les coronavirus du MERS, du SARS-COV et d'autres.

Au lieu de commencer par le MERS dangereux à manipuler, ils commencent par le virus HKU1 ramené d'Arabie saoudite par un post-doc souffrant. Les coronavirus ne cristallisant pas correctement, il leur a fallu passer par la cryomicroscopie électronique (avec Andrew Ward du Scripps Research). La structure 3D du virus HKU1 leur permet de mettre au point une méthode de stabilisation des protéines de spicule du MERS et du SARS consistant en l'ajout de deux prolines (acides aminés rigides) à la protéine de spicule du MERS, ce qui empêche cette dernière de changer de forme. L'utilisation de la mutation 2P dans les vaccins contre les coronavirus fait l'objet d'une publication [26] et d'un brevet déposé en 2017 par la *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) des NIH, le Scripps Institute et le Dartmouth College [27].

À peu près au même moment, le laboratoire de Barney Graham s'est associé avec Moderna afin de concevoir un vaccin expérimental à ARNm contre le MERS, pour continuer au début de 2020 à travailler sur un vaccin contre le SARS COV2. Après les premiers résultats chez les souris qui présentaient une excellente réponse aux anticorps, le 4 mars 2020 l'U.S. Food and Drug Administration donnait le feu vert au vaccin Moderna pour des essais chez l'Homme.

Outre Moderna, les sociétés Pfizer, BioNTech, Novavax et Johnson & Johnson, se sont également basés sur les travaux et brevets de Jason McLellan et de Barney Graham pour mettre au point leur candidat vaccin en utilisant la mutation 2P, ce qui n'est pas le cas de AstraZeneca. On peut enfin noter un récent litige entre Moderna et le NIAID des NIH qui considère que ses chercheurs ne sont pas uniquement copropriétaires mais aussi co-inventeurs des brevets du vaccin ARNm de Moderna [28,29], l'objectif étant que cette institution publique pourrait alors, en tant que détenteur de ces brevets, intervenir dans les négociations sur leur levée potentielle.

### Les scientifiques sud-africains copient le vaccin COVID de Moderna : qu'en est-il de la PI ?

Les principales entreprises du domaine des vaccins et thérapeutiques à base d'ARNm, Curevac, Moderna et BioNTech disposent chacune de centaines de brevets délivrés dans le monde. Une analyse [30] du réseau des brevets pertinents de plateformes d'ARNm et de lipides pour leur transport, met en évidence le paysage complexe de la propriété intellectuelle à base de brevets, de licences, d'accords croisés répartis entre universités, organismes publics de recherche et entreprises de biotechnologie, sans

mentionner les nombreux contentieux et poursuites diverses. La question demeure de savoir à quel niveau la recherche et le développement futurs de la technologie de l'ARNm pourraient être entravés par l'enchevêtrement de ces brevets, des secrets commerciaux et de savoir-faire détenus par des entreprises plus ou moins grandes.

C'est dans ce contexte et dans l'urgence de la pandémie de Covid-19, que l'OMS a décidé en avril 2021 de lancer un programme de transfert de technologies à ARNm à destination des pays à bas et moyens revenus [31]. Elle avait choisi de l'implanter en Afrique du Sud, avec comme développeur la société *Afrigen Biologics and Vaccines* assistée de l'université du Witwatersrand pour la recherche et de la société Biovac pour la production à grande échelle. Elle avait ciblé le vaccin à ARNm de Moderna dont les données sont accessibles, cette société ayant en outre annoncé en 2020 qu'elle ne poursuivrait pas les contrefacteurs « le temps de la pandémie », bien qu'elle conserve ce droit. N'ayant toutefois pas pu s'accorder avec Moderna pour des transferts de technologie, la plateforme sud-africaine s'est engagée dans une action de copie du vaccin par « reverse engineering ». Cela a débouché en février 2022 avec une première annonce par Afrigen et le directeur général de l'OMS de la mise au point d'une version sud-africaine du vaccin de Moderna, certes en quantité réduite, des microlitres, mais marquant une étape importante pour renforcer les capacités de fabrication de vaccins ARNm dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Malgré cela, il y a encore loin entre cette annonce et une potentielle distribution aux populations d'Afrique de vaccins qui d'ailleurs ne contribueront probablement pas à enrayer la pandémie actuelle. En effet, les fabriquer sans la détention du savoir-faire et des capacités de production exigera de passer par une longue période d'acquisition de connaissances. De plus, si la recherche en laboratoire n'est en général pas soumise aux règles relatives aux brevets, une fois le vaccin prêt à l'emploi, la transférabilité se heurtera au dense réseau de brevets décrit plus haut. Dans cette situation, les décisions de licences obligatoires, qui supposent d'identifier tous les brevets pertinents qui protègent un vaccin dans tel ou tel pays, risquent d'être peu opérantes.

Ce constat explique en partie la demande de dérogation temporaire aux accords de l'OMC sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC), proposée par l'Inde et l'Afrique du sud et qui autoriserait le libre usage de toutes les technologies et savoir-faire à l'échelle mondiale. Toutefois, beaucoup considèrent que les fournisseurs de génériques ne seraient pas en mesure de fournir le vaccin à des prix inférieurs à ceux déjà très bas des vaccins actuels et, dans un tel scénario, le bénéfice de la dérogation ne profiterait qu'aux fabricants de génériques avancés qui n'auraient pas besoin de payer les droits de licence ou les redevances à l'innovateur et dont la plupart sont situés, outre en Chine et au Brésil, précisément en Inde et en Afrique du sud.

Les barrières juridiques qui limitent l'accès à la technologie des ARNm aux pays en développement ne sont pas présentement les principaux obstacles, comme le montre, faute de commandes, le risque de fermeture en 2022 de l'unique usine de vaccins COVID-19 en Afrique (du groupe pharmaceutique sud-africain Aspen sous licence Jansen),

alors que le taux de vaccination des habitants de ce continent n'est, d'après l'OMS, que de 16 % en mars 2022. La diffusion des doses et la performance des campagnes de vaccination ne sont en effet guère limitées par leur disposition, mais par l'acceptation de la campagne vaccinale par les populations locales. La lutte contre toutes les formes de désinformation pourrait entraîner des conséquences bénéfiques très fortes mais il s'agit d'un combat autrement plus difficile à mener sur le terrain que la mise en cause des règles de la PI.

La « levée » des brevets sur les vaccins à ARNm contre la covid-19 est finalement une réponse bien trop simpliste face à un problème complexe [32]. Les controverses sur ce sujet dépassent toutefois le cadre de cet article car il s'agit de débats plus juridiques, éthiques et de posture politique que scientifiques. Nous renvoyons le lecteur à un excellent dossier en libre accès paru en mai 2022 qui aborde ce sujet sous toutes ces facettes [33].

## En conclusion : un exceptionnel retour de l'investissement en recherche

Il apparaît clairement qu'un nombre particulièrement restreint d'écosystèmes regroupant acteurs académiques, petites entreprises et investisseurs, en Allemagne, aux États-Unis et au Canada, ont permis que les vaccins à ARNm contre la covid-19 puissent être conçus dès le début de la pandémie et être ensuite produits sous licence en milliards d'unités par des entreprises plus importantes [34,35]. Ce succès résulte certes d'investissements publics dit à risques mais aussi, sinon encore plus, de capitaux risqués de long terme dont il est légitime qu'ils aient un retour.

Il est peu de cas où le soutien sur la durée à la recherche fondamentale par des crédits publics et les investissements pour le développement de thérapeutiques par les entreprises ont autant rapporté en retour que la vaccination massive par ARNm pour lutter contre la pandémie de covid-19. L'investissement des 18 milliards de dollars de l'opération « Warp speed » d'accélération de la conception et production de vaccins lancée dès le début 2020 par le gouvernement américain et les achats anticipés de vaccins par l'Union européenne ont rapporté au centuple à ces pays en évitant des millions de décès, des dépenses majeures de santé et le coût économique très élevé des confinements.

Le fait que les quelques entreprises de biotechnologies tels que BioNTech et Moderna qui avaient depuis plus d'une décennie investi à perte dans une technologie aussi risquée que celle des ARNm aient aussi un retour que certains jugent trop élevés sinon indécents, doit être perçu non comme une anomalie mais comme une incitation au soutien à des projets scientifiques et technologiques innovants dits à risques. De ce point de vue, sur ce sujet où la France a beaucoup de progrès à faire, la démarche de l'Afrique du sud, soutenue par l'OMS et beaucoup d'organisations et de scientifiques, est vertueuse car plus qu'une copie d'un vaccin existant il s'agit d'un projet d'acquisition de connaissances qui devrait leur permettre d'innover à leur tour et d'acquérir à terme leur indépendance dans la technologie des ARNm.



## Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Remerciements

L'auteur remercie les membres du groupe de travail ARN nanoparticulaire, plateforme polyvalente programmable (direction: Patrick Netter, Patrick Couvreur, Arnold Migus) de l'Académie nationale de médecine pour leurs suggestions.

## Références

- [1] Zhang YZ, et al. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NC\\_045512.1](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NC_045512.1).
- [2] Schneider EC, et al. Impact of U.S. COVID-19 Vaccination Efforts: An Update on Averted Deaths, Hospitalizations, and Health Care Costs Through March 2022. To the Point (blog), Commonwealth Fund, Apr. 8, 2022. [En ligne] Disponible sur : <https://doi.org/10.26099/d3dm-fa91>.(consulté le 28/06/2022).
- [3] Burki T. Dynamic zero COVID policy in the fight against COVID. *Lancet* 2022. News. [En ligne] Disponible sur : [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00142-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00142-4) (consulté le 28/06/2022).
- [4] Smith DJ, et al. COVID-19 Mortality and Vaccine Coverage — Hong Kong Special Administrative Region, China, January 6, 2022–March 21, 2022. *Centers for Disease Control and Prevention* 2022; 71:545-8 [En ligne] Disponible sur : <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7115e1> (consulté le 28/06/2022).
- [5] McMenamin ME, et al. Vaccine effectiveness of two and three doses of BNT162b2 and CoronaVac against COVID-19 in Hong Kong. *medRxiv* 2022, <http://dx.doi.org/10.1101/2022.03.22.22272769>, 2022.03.22.22272769.
- [6] Médecins du Monde. Dossier de presse : Médecins du monde conteste le monopole de Pfizer/BioNTech sur le vaccin contre le covid-19 », 5 avril 2022. [En ligne] Disponible sur : <https://www.medecinsdumonde.org/app/uploads/2022/05/Dossier-de-presse-Brevet-PfizerBioNTech-VF.pdf>.(consulté le 30/09/2022).
- [7] European patent office. Third party observations EP3901260 and EP3901261. [En ligne] Disponible sur : <https://www.epo.org/searching-for-patents/legal/observations.html>.(consulté le 30/09/2022).
- [8] Westhof E. L'ARNm et ses modifications chez les eucaryotes. *Bull Acad Natl Med* 2022;206 [dans ce numéro].
- [9] Felgner PL, et al. Lipofection: A highly efficient, lipid-mediated DNA-transfection procedure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:7413–7.
- [10] Malone R, Felgner PL, Verma IM. Cationic liposome-mediated RNA transfection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:6077–81.
- [11] Dolgin E. The tangled history of mRNA vaccines. *Nature* 2021;597:318.
- [12] Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Jan A, Felgner PL. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science* 1990;247:1465–8, <http://dx.doi.org/10.1126/science.1690918>.
- [13] Martinon F, et al. Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA. *Eur J Immunol* 1993;23:1719–22.
- [14] Couvreur P. Délivrance de l'ARN à l'aide de nanoparticules lipidiques. *Bull Acad Natl Med* 2022;206 [dans ce numéro].
- [15] Bouvenot G. Les traitements par ARN interférents et par oligonucléotides antisens actuellement disponibles en France : une mise au point. *Bull Acad Natl Med* 2022;206:554–8.
- [16] Dolgin E. Better lipids to power a new generation of mRNA vaccines. *Science* 2022;37:680–1, <http://dx.doi.org/10.1126/science.adc9654>.
- [17] President Trump Meeting with Pharmaceutical Executives on Coronavirus. 2 mars 2022. Vidéo accessible sur le site : <https://www.c-span.org/video/?469926-1/president-trump-meeting-pharmaceutical-executives-coronavirus>.
- [18] WHO International Nonproprietary Names Programme. Messenger RNA encoding full-length SARS-CoV-2 spike glycoprotein (Curevac). Septembre 2020. [En ligne] Disponible sur : <https://berthub.eu/articles/11868.doc>.(consulté le 30/09/2022).
- [19] WHO International Nonproprietary Names Programme. Messenger RNA encoding the full-length SARS-CoV-2 spike glycoprotein (BioNTech). Septembre 2020. [En ligne] Disponible sur : <https://berthub.eu/articles/11889.doc>.(consulté le 30/09/2022).
- [20] Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA recognition by toll-like receptors: The impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* 2005;23:165–75.
- [21] Karikó K, et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther* 2008;16:1833–40, <http://dx.doi.org/10.1038/mt.2008.200>.
- [22] Brevet n(US 8,278,036 B2. RNA containing modified nucleosides and methods of use thereof. [En ligne] Disponible sur : <https://patents.google.com/patent/US8278036B2/en>.(consulté le 30/09/2022).
- [23] United States securities and exchange commission. Washington DC 20549 Form 10-K. [En ligne] Disponible sur : <https://www.sec.gov/ix?doc=/Archives/edgar/data/1682852/000168285221000006/mrna-20201231.htm> (consulté le 30/09/2022).
- [24] Gebre MS, Rauch S, Roth N, et al. Optimization of non-coding regions for a non-modified mRNA COVID-19 vaccine. *Nature* 2022;601:410–4, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-04231-6>.
- [25] Cohen J. An mRNA vaccine with a twist-it copies itself-protects against COVID-19. *ScienInsider* 2022 [En ligne] Disponible sur: <https://doi.org/10.1126/science.abq6562> (consulté le 30/09/2022).
- [26] Jesper Pallesen, et al. Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:E7348–57, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1707304114>.
- [27] Barney Graham et al. Prefusion coronavirus spike proteins and their use. Patent WO 2018/081318 A1, 3 May 2018; <https://patents.google.com/patent/WO2018081318A1/en>.
- [28] Brevet de Moderna n (WO2021154763A1 « mRNA vaccine », [En ligne] Disponible sur : <https://patents.google.com/patent/WO2021154763A1/en>.
- [29] Jesper Pallesen. What the Moderna-NIH COVID vaccine patent fight means for research. *Nature* 2021;600:200–1.
- [30] Gaviria M, Kilic B. A network analysis of COVID-19 mRNA vaccine patents. *Nat Biotechnol* 2021;39:546–8.
- [31] <https://www.who.int/news-room/articles-detail/establishment-of-a-covid-19-mrna-vaccinetechnology-transfer-hub-to-scale-up-global-manufacturing>.
- [32] Manuel Rosa-Calatrava dans « Vaccination : Faut-il suspendre les brevets ? (Inserm n°50) », publié le 06/09/2021 sur

- le site <https://www.inserm.fr/actualite/vaccination-faut-il-suspendre-les-brevets/>.
- [33] Noiville C, Bellivier F. Covid, vaccins et droit des brevets. Cahiers Droit, Sciences & Technologies, 14 | 2022, <https://journals.openedition.org//cdst/5754>.
- [34] Fabrice, Delaye. La révolution de l'ARN messenger. Paris: Ed. Odile Jacob; 2021.
- [35] Albert, Bourla. Réaliser l'impossible - Au cœur du plus grand laboratoire au monde pour endiguer la pandémie. Paris: Ed. Michel Lafon; 2002.