

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 30 novembre 2022
Par M. HAON Sébastien**

**« Vaccins à ARN messenger : une épopée scientifique
saisie par la propriété industrielle »**

Membres du jury :

Président : M. Christophe CARNOY, Professeur à l'université de Lille

Assesseur : M. Thomas MORGENROTH, Maître de conférences à l'université de Lille

Membre extérieur 1 : M. André TARTAR, Docteur en pharmacie et Docteur ès sciences, chimie organique

Membre extérieur 2 : M. Grégory TEMPREMAN, Docteur en pharmacie, Président de l'URPS Pharmaciens Hauts-de-France

*A mes parents, ma sœur, mes grands-parents, ma famille, mes amis...
En remerciements de leur indéfectible soutien !*

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80

Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82
-----	------	-----------------	---------------------------	----

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85

Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Table des matières

1	Préface.....	7
2	Thème 1 L'ARN messenger, l'instrument d'une nouvelle science vaccinale	9
2.1	Partie 1 Le SARS-CoV-2 et les vaccins à ARN messenger	9
2.1.1	Titre 1 Le virus du SARS-CoV-2	9
2.1.1.1	Chapitre 1 La constitution du virus	9
2.1.1.1.1	Section 1 La génomique du SARS-CoV-2	10
2.1.1.1.2	Section 2 L'assemblage protéique du SARS-CoV-2	13
2.1.1.2	Chapitre 2 L'infection virale	16
2.1.1.2.1	Section 1 Le cycle viral	16
2.1.1.2.2	Section 2 La réponse immunitaire	19
2.1.2	Titre 2 Les vaccins à ARN messenger	21
2.1.2.1	Chapitre 1 Un nouveau principe actif, l'ARN messenger	22
2.1.2.1.1	Section 1 Les choix des développeurs de l'ARN messenger	22
2.1.2.1.2	Section 2 La conception et l'optimisation de l'ARN messenger	23
2.1.2.2	Chapitre 2 Les excipients	25
2.1.2.2.1	Section 1 Panorama des excipients	25
2.1.2.2.2	Section 2 La technologie de délivrance LNP (nanoparticules lipidiques)	27

2.2	Partie 2 Le fonctionnement des vaccins à ARN messenger	29
2.2.1	Chapitre 1 Mécanismes d'action des vaccins à ARN messenger	29
2.2.1.1	Section 1 L'action au point d'injection des vaccins à ARN messenger	30
2.2.1.2	Section 2 L'action intracellulaire des vaccins à ARN messenger	31
2.2.2	Chapitre 2 Mécanismes immunitaires engendrés par les vaccins à ARN messenger	32
2.2.2.1	Section 1 La réponse immunitaire innée	32
2.2.2.2	Section 2 La réponse immunitaire adaptative	35
2.2.2.3	Section 3 La durabilité de l'immunisation post-vaccinale	35
3	Thème 2 L'ARN messenger, un choix technologique influencé par les brevets	38
3.1	Partie 1 Le brevet, un actif intellectuel au service de l'innovation pharmaceutique	38
3.1.1	Titre 1 Le brevet, outil juridique essentiel au processus d'innovation	38
3.1.1.1	Chapitre 1 La facilitation des échanges technologiques	39
3.1.1.1.1	Section 1 La négociation des droits de propriété industrielle	39
3.1.1.1.2	Section 2 La tragédie des anti-communs	42
3.1.1.2	Chapitre 2 Les bénéfices du brevet pour l'innovation	43
3.1.1.2.1	Section 1 Le bénéfice social d'un brevet dans le domaine pharmaceutique	43
3.1.1.2.2	Section 2 L'effet de levier pour les innovations cumulatives dans le secteur des biotechnologies	45

3.1.2	Titre 2 Les brevets « Covid », catalyseur d'une innovation scientifique majeure	47
3.1.2.1	Chapitre 1 Les brevets d'avant crise, véhicules de l'innovation	47
3.1.2.2	Chapitre 2 Les brevets spécifiques aux vaccins à ARN messager contre la Covid-19	50
3.2	Partie 2 Les difficultés juridiques inhérentes au brevet dans le processus d'innovation pharmaceutique	54
3.2.1	Titre 1 L'engagement contractuel en matière de brevet en temps de pandémie	54
3.2.1.1	Chapitre 1 Licence d'office et vaccin covid, l'alliance impossible	54
3.2.1.1.1	Section 1 Licence d'office en matière de brevet de médicament biologique : entre espoir et complexité	55
3.2.1.1.2	Section 2 Une licence volontaire pour un transfert technologique efficient	58
3.2.1.2	Chapitre 2 Le « patent pledge », frein ou catalyseur de l'innovation	60
3.2.2	Titre 2 Brevets covid et concurrence : influence sur l'innovation	63
3.2.2.1	Chapitre 1 La technologie ARNm et le droit de la concurrence	63
3.2.2.1.1	Section 1 Les brevets vaccins à ARNm au défi de la théorie des infrastructures essentielles	63
3.2.2.1.2	Section 2 L'ARNm ou l'art d'éviter l'abus de position dominante	65
3.2.2.2	Chapitre 2 Le « patent thicket Covid » ou l'art subtil d'affaiblir la concurrence	67
3.2.2.2.1	Section 1 « Patent thicket » et Covid-19	68
3.2.2.2.2	Section 2 L'adaptation juridique au « patent thicket »	70

4	Conclusion	72
5	Bibliographie	73
6	Figures	80

TABLES DES ABRÉVIATIONS

Abréviations du Thème 1 :

- COVID-19 : Coronavirus Disease 2019
- Sars-CoV-2 : Sever acute respiratory syndrome coronavirus 2
- ARNm : Acide ribo-nucléique messenger
- ORF : Open Reading Frame
- NTD : N-terminal Domain
- RBD : Receptor Binding Domain
- ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
- FP : Peptide de fusion
- Segments TM : Segments transmembranaires
- TMPRSS2 : Transmembrane serine protease 2
- CRT : Complexe Réplicase Transcriptase
- IFN : Interférons
- NK : Natural Killer
- PNN : Polynucléaires neutrophiles
- LNP : Nanoparticules lipidiques
- CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
- PRR : Pattern recognition receptor
- TLR : Toll-like receptor
- MYD88 : Myeloid differentiation primary response protein 88
- TRIF : Toll-IL-1 receptor domain containing adaptater protein inducing IFN- β
- RIG-1 : Retinoic acid-inductible gene 1
- MDA5 : Melanoma differentiation associated protein 5
- MAVS : Mitochondrial anti-viral signaling protein
- IRF : Interferons regulatory factor

Abréviations du Thème 2 :

- M&A : Mergers and acquisitions
- BEN : Brevets essentiels à une norme
- R&D : Recherche et développement
- CPI : Code de la propriété intellectuelle
- CE : Commission Européenne
- ADPIC : Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce
- OMC : Organisation mondiale du commerce
- TFUE : Traité sur le fonctionnement de l'union européenne
- CJCE : Cour de justice des communautés européennes
- CJUE : Cour de justice de l'union européenne
- REC : Réseau européen de concurrence
- OEB : Office européen des brevets
- INPI : Institut national de la propriété intellectuelle

1 Préface

« Que serions-nous sans le secours de ce qui n'existe pas ? ». Avec ce questionnement poétique, Paul Valéry caractérise de manière clairvoyante la dépendance de l'humanité vis-à-vis de sa capacité à innover. A la lumière des siècles écoulés depuis la première révolution industrielle, force est de constater que les problématiques que nous rencontrons nécessitent de plus en plus de ressources scientifiques et techniques (eau, énergie, climat, santé publique...)¹. Ces défis nous incitent à nous diriger vers des solutions toujours plus sophistiquées, sollicitant d'immenses capacités inventives. La crise du Covid-19 est un de ces défis.

A partir de la fin de l'année 2019, la propagation à l'échelle mondiale d'un nouveau coronavirus Sars-CoV-2 a fait entrer l'humanité dans une période de pandémie. L'immixtion de ce virus a été le vecteur de bouleversements systémiques, interrogeant nos modèles démocratiques, sanitaires, industriels, économiques mais aussi juridiques.

Il se trouve que nos paradigmes juridiques ont été confrontés à la nécessité de favoriser l'émergence de solutions techniques, indispensables à une sortie de crise rapide. Il était donc impératif de prévoir une adéquation constructive entre les sciences juridiques et pharmaceutiques. Or, dans ce contexte d'apparition d'une nouvelle souche virale, le développement d'un vaccin est apparu très vite comme la solution idoine pour la communauté scientifique. Le vaccin étant le produit pharmaceutique le plus efficace pour parvenir à une immunité collective, principal moyen de limiter la diffusion du virus. Malheureusement, développer un vaccin est un processus connu pour être très long et dispendieux. En moyenne, il faut dix ans de développement avant de voir un vaccin arriver sur le marché², ce qui représente un délai particulièrement restrictif au regard de l'ampleur et de l'urgence sanitaire imposées par la pandémie.

¹ Voir les 17 Objectifs de Développement Durable (ODD) adopté par l'ensemble des États Membres de l'ONU (Organisation des Nations Unies)

² Exception récente du développement en 5 ans de vaccins contre le Ébola.

Ainsi, à l'aube de la décennie 2020 les chercheurs et les industriels de la pharmacie se sont vus confrontés à un défi exceptionnel, celui d'apporter à l'humanité un vaccin sûr avec la plus grande diligence. C'est ainsi qu'une technologie jusqu'alors non éprouvée, a trouvé une débouchée vaccinale surprenante de rapidité. Avec l'acide-ribo-nucléique messenger (ARNm), les scientifiques ont réalisé l'impensable, développer et commercialiser deux vaccins anti-covid, moins d'un an après le décodage génétique du Sars-CoV-2.

Ce résultat scientifique inespéré n'est pas seulement le fruit du travail remarquable des inventeurs de la technologie ARN messenger (Thème 1). Il est aussi le produit d'un système juridique réfléchi pour participer à la motivation des entrepreneurs dans leur quête (Thème 2).

2 Thème 1 | L'ARN messenger, l'instrument d'une nouvelle science vaccinale

Pour retranscrire fidèlement l'avancée scientifique exceptionnelle que représente l'ARNm dans la science vaccinale, il faut dans un premier temps décrire le virus et les vaccins qui le combattent (Partie 1), pour ensuite se concentrer sur le fonctionnement des vaccins à ARNm (Partie 2).

2.1 Partie 1 | Le SARS-CoV-2 et les vaccins à ARN messenger

Les vaccins à ARN messenger sont les médicaments de prévention du Covid-19 qui ont été le plus délivrés aux populations pendant la pandémie. La Commission européenne (CE) détermine qu'au 1^{er} avril 2021, la répartition des vaccins anti-covid était à 75% portée par les vaccins à ARNm (principalement le Cominarty® de Pfizer/BioNTech). Pour comprendre ce résultat surprenant, il faut dans un premier temps s'attacher aux caractéristiques du virus que ces vaccins doivent combattre (Titre 1) pour ensuite s'intéresser à l'ARN messenger dans le développement de nouveaux vaccins (Titre 2).

2.1.1 Titre 1 | Le virus du SARS-CoV-2

Étudier les ressorts de ce nouveau virus, conduit nécessairement à détailler sa constitution (Chapitre 1), pour ensuite s'intéresser à l'infection qu'il engendre (Chapitre 2).

2.1.1.1 Chapitre 1 | La constitution du virus

Deux niveaux de lecture s'imposent pour déchiffrer la constitution du SARS-CoV-2. Il s'agit d'établir au préalable sa composition génomique (Section 1), puis de visualiser son architecture protéique (Section 2).

2.1.1.1.1 Section 1 | La génomique du SARS-CoV-2

Pour initier notre étude de la génomique du SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), il convient de rappeler que ce virus a été identifié pour la première fois en décembre 2019, dans la province chinoise de Wuhan. Il fait partie de la famille virale des coronavirus et correspond au septième coronavirus pathogène pour l'Homme. Il est le troisième associé à une épidémie mortelle avec la maladie du Covid-19 (**CO**rona**VI**rus **D**isease 2019). Les deux épidémies précédentes étant celles du SARS-CoV en 2003 et du MERS-CoV en 2012.

De manière plus précise, la taxonomie du SARS-CoV-2 le positionne dans le royaume des *riboviria* du fait de son matériel génétique de la forme acide ribonucléique (ARN), dont la représentation chimique correspond à un assemblage de nucléotides par de liaisons phosphodiester. Ces derniers sont constitués d'une des quatre bases nucléiques (*Adénine (A)*, *Guanine (G)*, *Cytosine (C)*, et *Uracile (U)*), ainsi que d'un ribose et d'un groupement phosphate. Le SARS-CoV-2 appartient au genre des *béta-coronavirus* ainsi qu'au sous genre *Sarbecovirus*³.

³ Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* **5**, 536–544 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

Category	Coronaviruses	Humans	Divergence
Realm	<i>Riboviria</i>		●
Order	<i>Nidovirales</i>	Primates	●
Suborder	<i>Cornidovirineae</i>		●
Family	<i>Coronaviridae</i>	Hominidae	●
Subfamily	<i>Orthocoronavirinae</i>	Homininae	●
Genus	<i>Betacoronavirus</i>	<i>Homo</i>	●
Subgenus	<i>Sarbecovirus</i>		●
Species	<i>Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus</i>	<i>Homo sapiens</i>	●
Individuum	SARS-CoVUrbani, SARS-CoVGZ-02, Bat SARS CoVRf1/2004, Civet SARS CoVSZ3/2003, SARS-CoVPC4-227, SARSr-CoVBtKY72, SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1, SARSr-CoVRatG13, and so on.	Dmitri Ivanovsky, Martinus Beijerinck, Friedrich Loeffler, Barbara McClintock, Marie Curie, Albert Einstein, Rosalind Franklin, Hideki Yukawa, and so on.	●

Figure 1 : Tableau synthétisant la taxonomie de certains coronavirus en comparaison avec la taxonomie de l'Homme.⁴

Par ailleurs, l'ARN de ce virus présente la particularité d'être monocaténaire, c'est-à-dire simple-brin linéaire ; il n'est donc pas apparié à une molécule complémentaire. On retrouve cette disposition dans la *figure 2* ci-dessous.

⁴ Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* **5**, 536–544 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

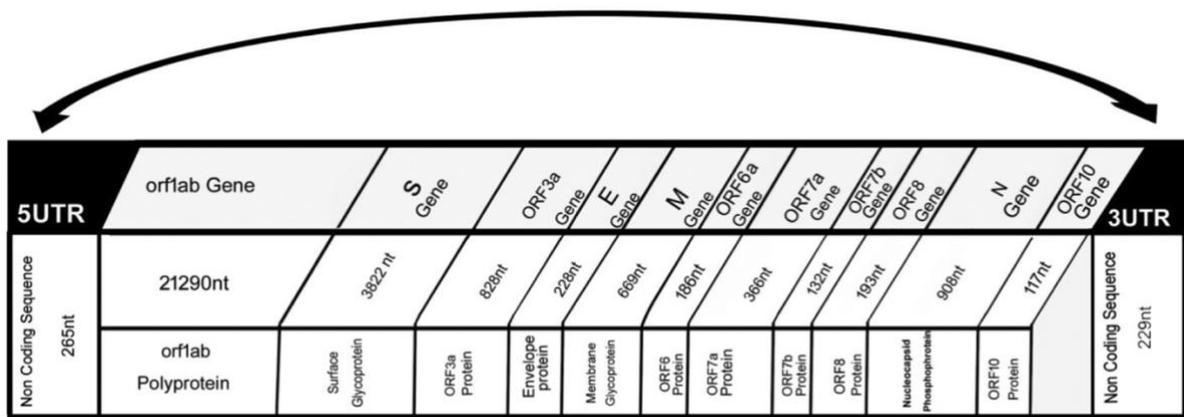


Figure 2 : Représentation schématique de la structure génomique du SARS-CoV-2.⁵

Ainsi, le génome du SARS-CoV-2 est composé de 11 gènes présentant 15 cadres de lecture ouvert (*Open reading Frame, ORF*). La lecture de l'information génétique débute au niveau d'un codon start et se poursuit codon par codon jusqu'à la rencontre d'un codon stop (UAA / UAG / UGA). Les codons sont des groupements de 3 nucléotides correspondant à un acide aminé. Au fil de la lecture génétique, les acides aminés se lient et après des étapes de maturation vont former une protéine. C'est ainsi que le génome du virus contient aux alentours de 30 kilobases de nucléotides (29903 nucléotides)⁶ et qu'il permet la traduction de 33 protéines différentes⁷.

La répartition des gènes suit l'orientation de l'axe coiffe 5'/ queue 3' (5' P→ 3'OH). D'un côté, on retrouve à l'extrémité 5' les gènes *ORF1a* et *ORF1b* correspondant 21290 nucléotides qui vont coder des protéines dites non structurales, dont des enzymes essentielles à la réplication et à l'expression du génome⁸. De l'autre côté, au niveau de la queue 3', nous retrouvons les gènes codant pour les protéines accessoires et structurales. Ces dernières sont celles déterminant la structure du virus.

⁵ Rozhgar A. Khailany, Muhamad Safdar, Mehmet Ozaslan, *Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2*, Gene Reports 19 (2020) 100682

⁶ Rozhgar A. Khailany, Muhamad Safdar, Mehmet Ozaslan, *Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2*, Gene Reports 19 (2020) 100682

⁷ Irwin Jungreis, « Conflicting and ambiguous names of overlapping ORFs in the SARS-CoV-2 genome: A homology-based resolution », *Virology*, 2021

⁸ Peter Schmidtke, « SARS-CoV-2 - part 2 - From the viral genome to protein structures », *discngine*, 2020

Ainsi, l'assemblage protéique du SARS-CoV-2 s'obtient à partir des gènes *ORF2*, *ORF4*, *ORF5* et *ORF9*.

2.1.1.1.2 Section 2 | L'assemblage protéique du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est un virus dit enveloppé. Sa structure repose sur la constitution d'une enveloppe synthétisée à partir des gènes identifiés précédemment.

Ainsi, les 4 protéines structurales qui constituent l'enveloppe du SARS-CoV-2 sont les suivantes⁹ :

- Une *protéine S* dite *Spike* ou *spicule*, qui correspond aux spicules qui tapissent la surface du virus. Ils forment des protubérances dessinant la couronne spécifique aux coronavirus. Les spicules sont traduits à partir du gène *ORF2*.
- Une *protéine E*, dite d'enveloppe, traduite à partir du gène *ORF4*.
- Une *protéine M*, dite de membrane, traduite à partir du gène *ORF5*.
- Une *protéine N*, dite de nucléocapside recouvrant la molécule d'ARN virale, traduite à partir du gène *ORF9*.

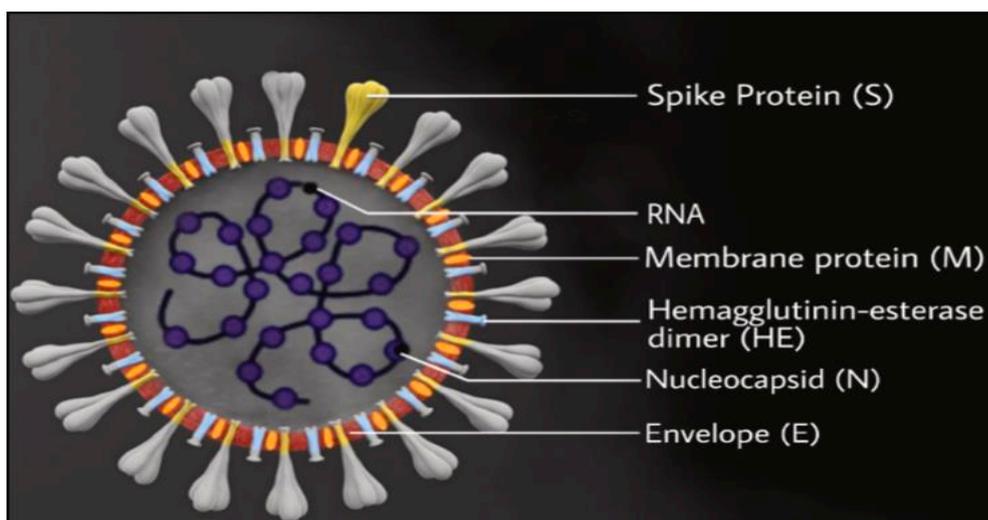


Figure 3 : Schéma présentant les différentes parties du SARS-CoV-2.

⁹ Chakraborty and S.Parvez, « COVID-19: An overview of the current pharmacological interventions, vaccines, and clinical trials » *Biochemical Pharmacology* 180 (2020) 114184

De plus, en anticipation du chapitre suivant, et par son implication dans le cycle infectieux, il convient de présenter plus en détail la protéine d'enveloppe – *Spike (S)*. C'est en effet, une protéine transmembranaire, associée en trimères qui définit le tropisme du coronavirus pour certains tissus.

La protéine *Spike (S)* est un trimère avec pour chaque monomère une composition en deux grandes parties constituées de plusieurs subdivisions. Tout d'abord, elle présente une région en forme de « tige » à l'extrémité C-terminale transmembranaire. Ensuite, elle dispose d'une région « tête » orientée vers l'extérieur du virus. Elle présente également deux sous unités structurales :

- La *sous-unité S1* est composée d'un domaine *N-terminal (NTD)* et d'un domaine *RBD* pour *Receptor Binding Domain*. Ces deux domaines peuvent se replier de manière indépendante du reste de la protéine, mais c'est le domaine *RBD* qui permet la formation d'une liaison covalente avec les récepteurs *ACE2* (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) présent sur les cellules humaines.
- La *sous-unité S2* dite *FP* pour *peptide de fusion*, assure la fusion entre la membrane et l'enveloppe virale¹⁰.

Par ailleurs, nous remarquons dès à présent que le *RBD* est en équilibre entre deux conformations : « couchée » et « debout ». Ce faisant, la tête de la protéine S se présente selon quatre formes différentes reprenant les schémas suivants :

- Une forme ouverte, avec les trois *RBD* en conformation debout, qui est la seule permettant la liaison de la protéine S sur un récepteur cellulaire *ACE2*.
- Une forme complètement fermée avec les trois *RBD* en conformation couchée.
- Et deux formes ouvertes de manières intermédiaires avec un ou deux *RBD* en conformation debout.

¹⁰ Imane Jamai Amir, « Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique », *Option/Bio.*, 2020

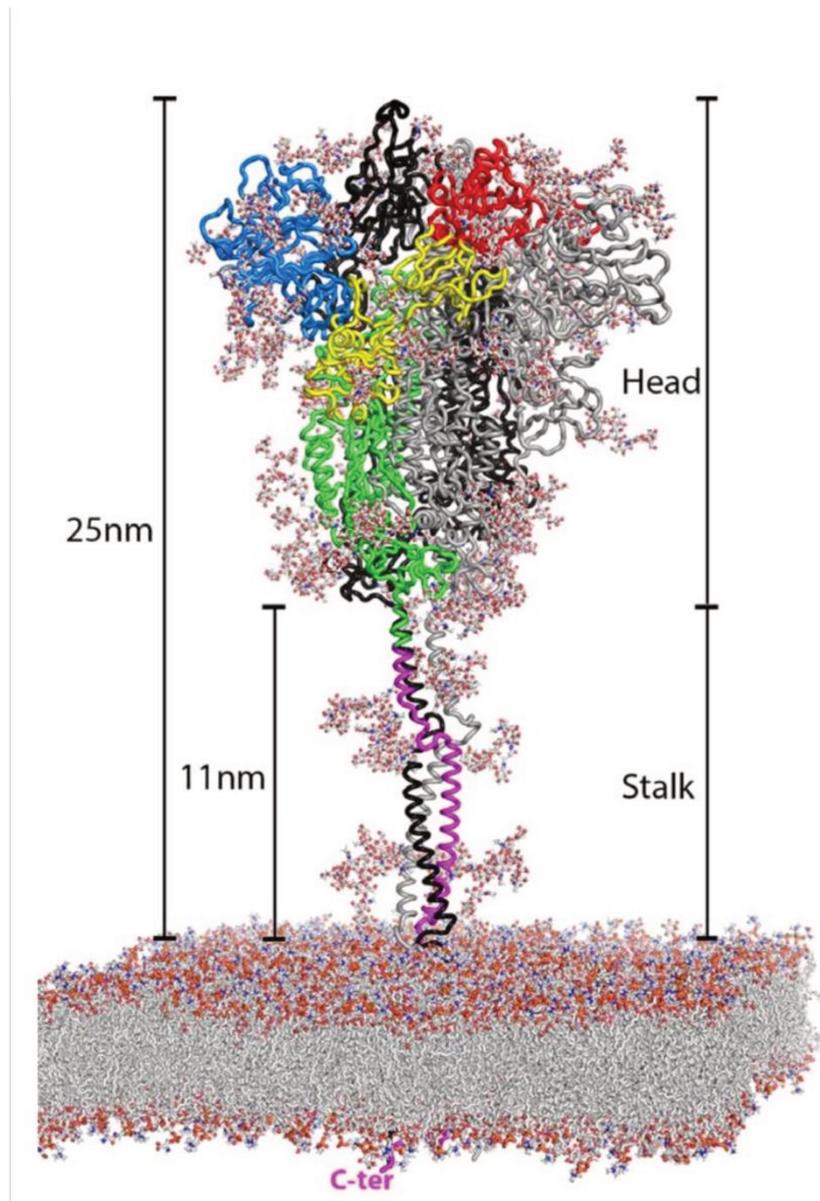


Figure 4 : Représentation en ruban de la *protéine S* modélisée par dynamique moléculaire sur la membrane virale et basée sur des structures de tomographie cryo-électronique de résolution intermédiaire de la *protéine S* sur particules virales inactivées.^{11,12}

¹¹ L. Casalino, Z. Gaieb, J. A. Golsmith, C. K. Hjorth, A. C. Dommer, A. M. Harbinson, C. A. Fogarty, E. P. Barros et al., « Beyond shielding : The roles of glycans in the SARS-CoV-2 spike protein », *ACS Cent. Sci.* 6 (2020), no. 10, p. 1722-1734

¹² Felix Rey, « Structure-function relations of the SARS-CoV-2 spike protein and impact of mutations in the variants of concern », *Les comptes-rendus. Biologie, Institut de France, Académie des sciences*, Volume 344, issue 1 (2021), p. 77-110

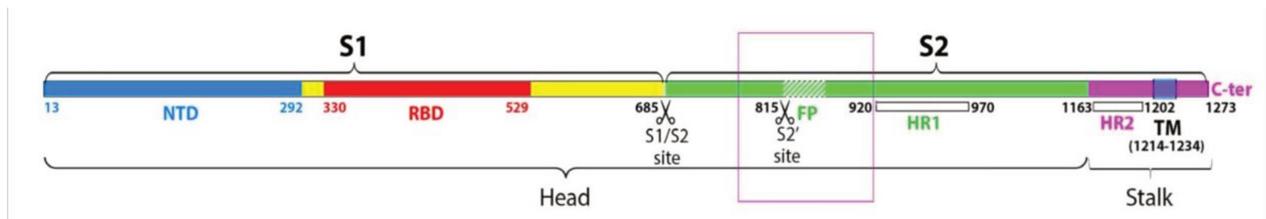


Figure 5 : Schéma linéaire de la *protéine S* indiquant la position des sous-unités individuelles S1 et S2, les segments transmembranaires (TM), les domaines individuels et les sites de clivage.¹³

2.1.1.2 Chapitre 2 | L'infection virale

Le pouvoir infectieux du SARS-CoV-2 se mesure à l'aune de son cycle de reproduction au sein des cellules (Section 1) et de la réponse immunitaire qu'il provoque dans l'organisme (Section 2).

2.1.1.2.1 Section 1 | Le cycle viral¹⁴

Le cycle infectieux du SARS-CoV-2 est composé d'une succession de quatre étapes essentielles au processus. On retrouve le clivage de la *protéine S*, sa liaison avec les récepteurs ACE2 et la fusion avec la membrane de la cellule hôte, puis l'étape de traduction et répliqueation de l'ARN et enfin la libération des virions. La description qui suit reprend les résultats des expériences menées par Zhou *et al.*

La *protéine S*, qui dépassent d'environ 25 nanomètres de la membrane du virus, va fusionner avec le récepteur cellulaire humain de l'ACE2. Pour ce faire deux clivages protéolytiques successifs sont nécessaires pour assurer sa fonction biologique¹⁵.

- Le premier clivage se réalise au niveau de la jonction entre les régions S1 et S2, par l'action de la furine, une protéase abondante dans le plasma humain,

¹³ Felix Rey, « Structure-function relations of the SARS-CoV-2 spike proein and impact of mutations in the variants of concern », Les comptes-rendus. Biologie, Institut de France, Académie des sciences, Volume 344, issue 1 (2021), p. 77-110

¹⁴ Romarao Poduri, Gaurav Joshi, Gowraganahalli Jagadeesh, « Drugs targeting various stages of the SARS-COV-2 life cycle : Exploring promising drugs for the treatment of Covid-19 », Cellular signalling, Volume 74, octobre 2020, 109721

¹⁵ Erwan Sallard *et al.*, « Tracing the origins of SARS-COV-2 in coronavirus phylogenies », Med, Sci (Paris) 2020 ; 36 : 783-796

suggérant aux scientifiques que ce serait la raison pour laquelle le SARS-CoV-2 a causé une épidémie humaine.

- Le second clivage, s'effectue au niveau de l'extrémité du *peptide de fusion (FP)*, par l'action d'une protéine TMPRSS2¹⁶ (*transmembrane serine protease 2*).

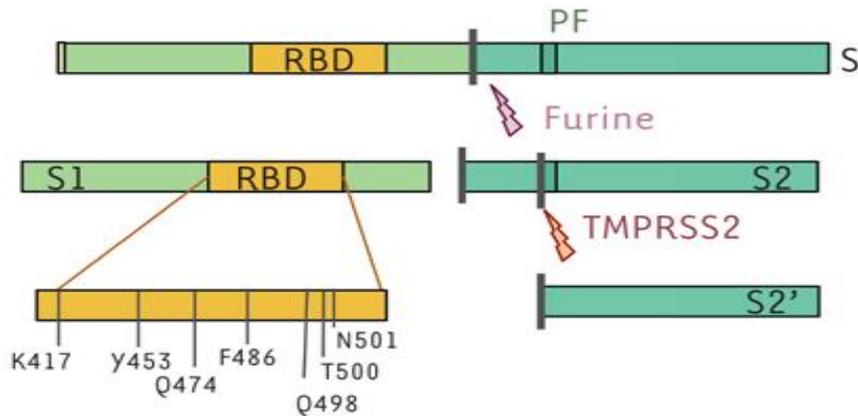


Figure 6 : Schéma représentant les clivages de la *protéine S*.¹⁷

Ces clivages protéolytiques permettent d'amorcer la liaison du virus avec les récepteurs *ACE2* et la fusion avec la membrane de la cellule hôte.

En effet, le domaine de liaison au récepteur du *segment S1* de la *protéine S* va se lier à l'extrémité *N-terminale* extracellulaire, le domaine protéasique de l'*ACE2*. A partir de là, la présence de l'*ACE2* à la surface de la cellule diminue, ce qui empêche la dégradation de l'*angiotensine I* et de l'*angiotensine II*. Par voie de conséquence, en éliminant l'*ACE2* de la surface de la cellule et en l'internalisant dans le cytoplasme de cette dernière, le SARS-CoV-2 bloque la production de peptides cardioprotecteurs et hypotenseurs ce qui provoque des lésions tissulaires, particulièrement aux niveaux pulmonaire et cardiaque.

Ensuite, le génome viral accompagné de la *protéine N* du SARS-CoV-2 entre dans la cellule hôte. D'une part, la *protéine N* va bloquer la production d'*interférons*, les cytokines essentiels à la communication intercellulaire lors de l'infection. Et d'autre

¹⁶ TMPRSS2 : correspond à une sérine-protéase transmembranaire de type II largement exprimée dans les cellules épithéliales des voies respiratoires, gastro-intestinales et uro-génitales.

¹⁷ Erwan Sallard et al, « Tracing the origins of SARS-COV-2 in coronavirus phylogenies », Med, Sci (Paris) 2020; 36: 783-796

part, l'ARN viral va jouer directement le rôle d'un ARN messenger. C'est ainsi qu'en détournant le réticulum endoplasmique, organe intracellulaire, l'ARN va être traduit par les ribosomes présents à sa surface. On parle alors de réticulum endoplasmique rugueux.

Une fois les protéines virales synthétisées, celles n'ayant pas de vocation structurale vont s'assembler dans un *Complexe Réplicase-Transcriptase (CRT)* qui va initier la réplication en série de l'ARN viral en suivant une séquence de trois étapes : la synthèse de l'ARN, la relecture de la matrice, et le coiffage.

Enfin, après la production des protéines structurales des virions, celles-ci vont être libérées selon trois modalités différentes : le bourgeonnement, l'exocytose et la mort cellulaire.

La direction prise entre ces voies dépend de leur niveau de maturation. On retrouvera en effet, un bourgeonnement chez les particules virales non développées, c'est-à-dire que leur *protéine N* va s'orienter au niveau de la *protéine E* du virus infectant, restée insérée dans la membrane plasmique de la cellule hôte, lors de la fusion. Ceci provoque un bourgeon au niveau de la membrane plasmique.

Par ailleurs, les virions arrivés à maturité vont quant à eux être libérés par voie d'exocytose, c'est-à-dire qu'ils vont sortir de la cellule en traversant la membrane au moyen d'une vésicule de transport capable de fusionner avec les membranes.

On note pour terminer que, très souvent, l'infection virale détruit la machinerie cellulaire, conduisant à la libération des lysosomes, perturbant l'intégrité cellulaire jusqu'à entraîner sa mort, et la libération des virions.

Toutefois, le cycle viral se voit ralenti par la réponse immunitaire des organismes en bonne santé au point de vue immunologique.

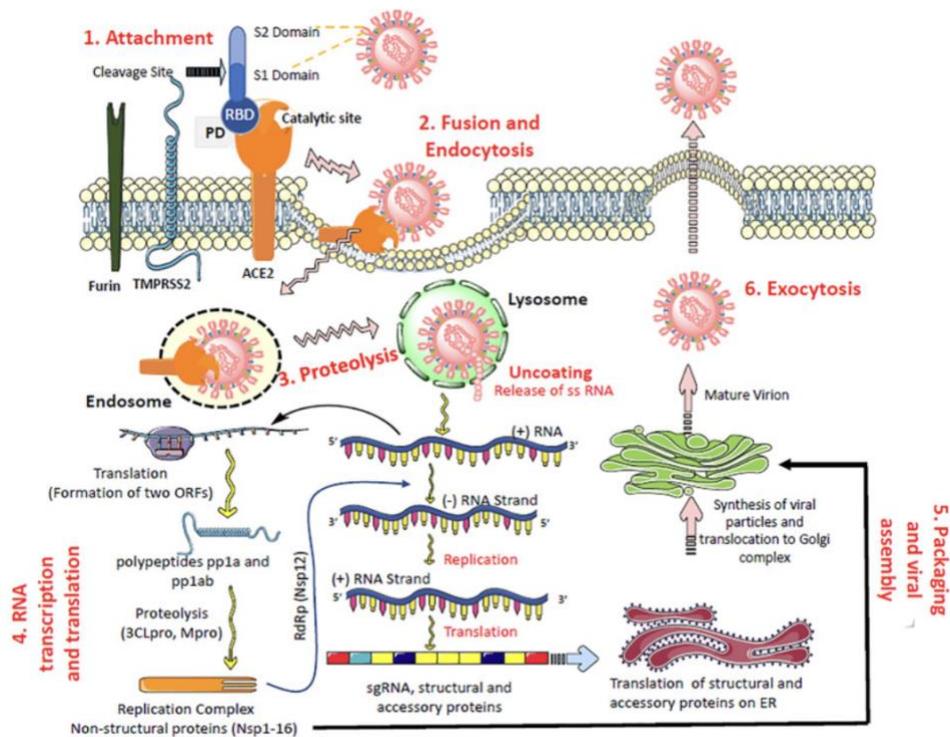


Figure 7 : Schéma représentant le cycle de vie du SARS-CoV-2.¹⁸

2.1.1.2.2 Section 2 | La réponse immunitaire

L'organisme infecté par le SARS-CoV-2, compétent immunologiquement, va présenter une réponse immunitaire différente selon que l'affection Covid-19 est légère ou sévère. En effet, dans le cadre d'un Covid-19 asymptomatique, une défense menée par le système immunitaire inné se révèle généralement suffisante. Dès lors, des leucocytes dits « *sentinelles* », notamment les cellules dendritiques et les macrophages vont détecter par le SARS-CoV-2 et sécréter des *interférons de type I (IFN)*, ainsi que des chimiokines et cytokines pro-inflammatoires. Au niveau de l'infection, sont mobilisées les cellules de l'immunité innée comme des lymphocytes NK (*Natural Killer*) disposant d'un fort pouvoir cytotoxique, ainsi que des monocytes et des polynucléaires neutrophiles qui vont contribuer à l'élimination des cellules mortes infectées.¹⁹

¹⁸ Ramarao Poduri, Gaurav Joshi, Gowraganahalli Jagadeesh, « Drugs targeting various stages of the SARS-CoV-2 life cycle : Exploring promising drugs for the treatment of Covid-19 », *Cellular Signalling*, Volume 74, October 2020, 109721

¹⁹ Akiko Iwasaki, « Innate immunity to influenza virus infection », *Nature Reviews Immunology*, 2014

En revanche, chez les patients légèrement symptomatiques, le mécanisme de l'immunité adaptative devient nécessaire. Elle s'active lors de la présentation par une cellule « *sentinelle* » présentatrice de l'antigène signature du virus SARS-CoV-2, à un lymphocyte T présent au sein d'un ganglion lymphatique. Pour ce faire, l'immunité adaptative propose deux réponses complémentaires. Une première dite cellulaire, par l'intermédiaire des lymphocytes T, coordonnant la réponse immunitaire dans son intensité et sa durée avec les lymphocytes TCD4+, ainsi que les lymphocytes TCD8+ cytotoxiques des cellules infectées. Une seconde dite humorale, pendant laquelle les lymphocytes B vont produire des anticorps pour détecter et neutraliser spécifiquement le SARS-CoV-2. Soulignons que seuls les anticorps ciblant la protéine S du SARS-CoV-2 se révéleraient neutralisants, et que les anticorps anti-S sont détectables par sérologie environ deux semaines après l'infection.²⁰

Dans le cas d'un Covid-19 sévère, les réponses immunitaires innée et adaptative se révèlent contre-productive en dégradant l'organisme aussi durement que le virus. En effet, on observe une diminution du nombre de lymphocytes compensée par la synthèse massive de polynucléaires neutrophiles (*PNN*) qui vont libérer dans les tissus infectés des « *NEToses* ». Ces derniers sont des fibres composées d'ADN et de protéines qui piègent les micro-organismes pathogènes. Or un excès de *PNN* dans le sang augmente sa viscosité et accroît par conséquent le risque d'accidents thrombotiques.²¹ A côté du risque thrombotique, le syndrome de détresse respiratoire aiguë peut s'ajouter à la situation clinique des patients atteints d'un Covid-19 sévère.

En réalité, cela est dû à la lymphopénie, qui provoque une surexpression des récepteurs CD69, de la protéine Tim-3 et du facteur de transcription Aiolos à la surface des lymphocytes T, conduisant à la production massive d'interférons gamma. Le taux élevé d'interférons gamma qui en résulte, est à l'origine d'une production massive de

²⁰ Luca Piccoli, « Mapping Neutralizing and Immunodominant Sites on the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain by Structure-Guided High-Resolution Serology », *Cell*, 2020

²¹ A. Arcanjo, « The emerging role of neutrophil extracellular traps in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (COVID-19) », *Nature - Sci Rep*, 2020

l'IP-10 aussi appelé CXCL₁₀ par les monocytes et les macrophages. Et c'est cette même cytokine qui induit la détresse respiratoire²².

C'est ainsi que lors d'un Covid-19 sévère, l'orage cytokinique provoque des morts cellulaires incontrôlées et entretient le contexte inflammatoire.

2.1.2 Titre 2 | Les vaccins à ARN messenger

En 1989, l'entreprise de biotechnologie Vical Incorporated basée à San Diego (USA), publie des résultats sur une technologie utilisant l'ARN messenger. Les chercheurs de cette société ont réussi à démontrer que grâce à l'emballage de l'ARNm dans une nanoparticule liposomale, il est possible, une fois celle-ci intégrée dans une cellule eucaryote, de conduire cette dernière vers une expression protéique précise.²³

Pour considérer la technologie ARNm dans le développement de vaccins, il faut faire appel à des notions de génétique, de biologie cellulaire, et d'immunologie. En effet, notre approche scientifique suivra les différentes étapes pour qu'un médicament (ici un vaccin) produise une réponse immunitaire dans l'organisme vis à vis d'un pathogène.

Or, comme la majorité des médicaments, les vaccins à ARN messenger disposent d'un principe actif, l'ARN messenger (Chapitre 1) ainsi que des excipients (Chapitre 2), employant des technologies particulièrement innovantes.

²² Francesca Coperchini, « The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system », *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2020

²³ Verbeke R, Lentacker I, De Smet S, Dwitte H. Three decades of messenger RNA vaccine development, *Nano Today* 2019: 100766

2.1.2.1 Chapitre 1 | Un nouveau principe actif, l'ARN messenger

Nous l'avons compris, les vaccins mis sur le marché par Pfizer/BioNTech et Moderna utilise un principe actif sous la forme d'une molécule d'ARNm (Section 1), Cette dernière est hautement technologique et nécessite une conception et une optimisation particulières (Section 2).

2.1.2.1.1 Section 1 | Les choix des développeurs de l'ARN messenger

Pour développer leurs vaccins, les sociétés Pfizer/BioNTech et Moderna, ont suivi un schéma de décisions précis au sujet de la molécule d'ARNm.

Le premier de leur choix innovant est celui d'utiliser l'ARNm dans un vaccin. En effet, à la lumière des avancées de la recherche fondamentale sur le sujet de l'ARNm, les développeurs ont compris qu'en introduisant de l'ARNm spécifique dans une cellule hôte, il serait possible d'induire chez cette dernière, une synthèse protéique similaire à ce qu'elle produirait en cas d'infection réelle par le virus ciblé par le vaccin. Ainsi, la réponse immunitaire se ferait à l'encontre de protéines produites par des cellules saines, et préparerait l'organisme à une infection virale.

Le deuxième choix scientifique est celui d'utiliser une molécule d'ARNm codant pour la protéine S. Soulignons deux arguments à cette décision.

D'abord, nous avons vu au chapitre précédent que cette protéine est à l'origine de l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules. C'est donc naturellement que l'idée de neutraliser le virus en l'empêchant d'entrer dans les cellules est apparue comme la piste à privilégier.

Ensuite, les développeurs se sont appuyés sur un retour d'expérience précis de l'épidémie du SARS-CoV-1. Ce dernier présente en effet une très grande homologie avec le SARS-CoV-2, et il induisait une synthèse d'anticorps neutralisants dirigés spécifiquement contre la *protéine S*.^{24,25}

²⁴ L.Y. Du, Y. Yang, Y.S. Zhou, L. Lu, F. Li, S.B. Jiang, MERS-CoV spike protein: a key target for antivirals, *Expert. Opin. Ther. Tar.* 21 (2017) 131-143.

²⁵ X.C. Tang, S.S. Agnihothram, Y.J. Jiao, J. Stanhope, R.L. Graham, E.C. Peterson, Y. Avnir, A.S. Tallarico, J. Sheehan, Q. Zhu, et al., Identification of human neutralizing antibodies against MERS-CoV and their role in virus adaptative evolution, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111 (2014) (pp. 6863-6863).

2.1.2.1.2 Section 2 | La conception et l'optimisation de l'ARN messenger

L'ARNm présent dans les vaccins correspond à une séquence d'ARNm codant pour la *protéine S* de pleine longueur, telle que représentée en figure 7.

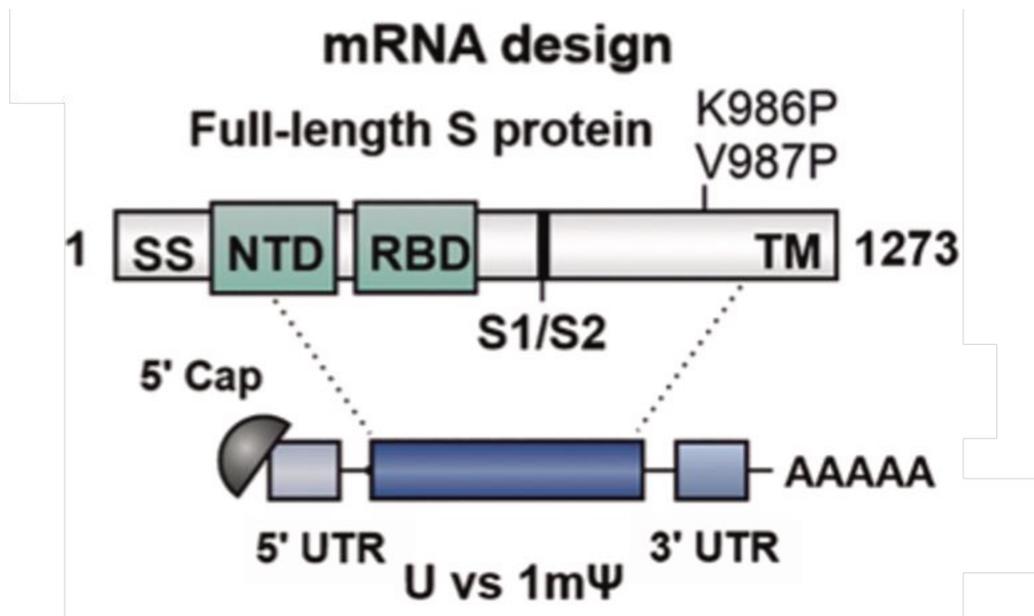


Figure 8 : Schéma représentant l'ARNm codant pour la *protéine S* présent dans les vaccins.²⁶

L'ARNm présente ainsi quelques optimisations au regard du code génétique naturel de la *protéine S*. En effet, il présente des substitutions des bases nucléosidiques « uridine » par des bases modifiées du type N1-méthylpseudouridine.

²⁶ Rein Verbeke, *et al* « The dawn of mRNA vaccines: The COVID-19 case », Journal of Controlled Release 333 (2021) 511-520

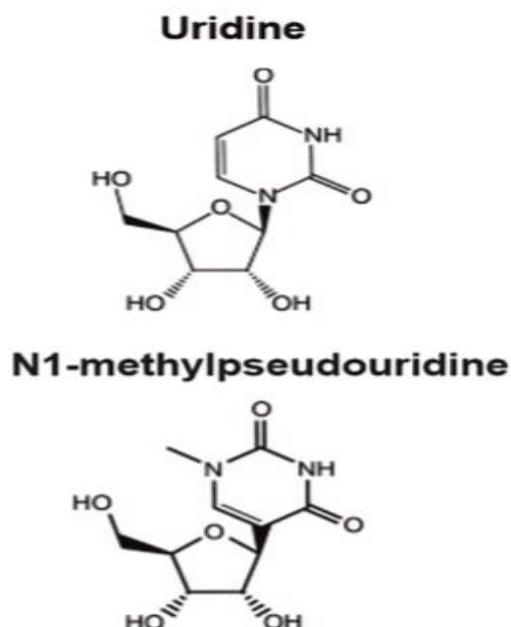


Figure 9 : Représentation de la substitution Uridine / N1-méthylpseudouridine.

Ces substitutions nucléotidiques offrent une meilleure stabilité induisant un degré élevé de structure secondaire. Cette stabilité améliore considérablement la traduction de l'ARNm²⁷. Avec une structure secondaire l'ARNm est plus stable et peut lutter efficacement contre le clivage des endonucléases, la dégradation chimique, ou l'hydrolyse²⁸.

En plus des substitutions nucléotidiques, la production des molécules d'ARNm codant pour la protéine S contient une étape de suppression des fragments d'ARNdb (double brin), ce qui inhibe l'activation de la signalisation des récepteurs à lymphocyte T (TLR) et des capteurs d'ARN cytosoliques. Par conséquent, la signalisation immunitaire innée en réponse à l'ARNm est réduite. Cela présente l'avantage de limiter les effets immunitaires innés locaux et systémiques pouvant survenir lors de l'administration d'un des deux vaccins à ARNm.

Par ailleurs, nous remarquons sur la séquence d'ARNm codant pour la *protéine S*, la présence de deux substitutions de proline (K986P et V987P). On notera

²⁷ D.M. Mauger, B.J. Cabral, V. Presnyak, S.V. Su, D.W. Reid, B. Goodman, K. Link, N. Khatwani, J.Reynders, M.J. Moore, et al., mRNA structure regulates protein expression through changes in functional half-life, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 116 (2019) 24075.

²⁸ H.K. Wayment-Steele, D.S. Kim, C.A Choe, J.J. Nicol, R. Wellington-Oguri, A.M. Watkins, R.A.P. Sperberg, P.-S. Huang, E. Participants, R. Das, Theoretical basis for stabilizing messenger RNA through secondary structure design, bioRxiv (2021) (Preprint).

également qu'à partir des travaux de A.G. Orlandini von Niessen *et al* ainsi que S.Hotlkamp *et al*, les éléments structurels (non codants) de l'ARNm, tels que la structure CAP, la queue poly(A) et les régions non traduites (UTR), ont un impact majeur sur la stabilité de l'ARNm et sa capacité à être traduite.

2.1.2.2 Chapitre 2 | Les excipients

La technologie permettant la pénétration de l'ARNm (Section 2) au sein des cellules ne peut se comprendre qu'en détaillant les caractéristiques des autres excipients présents dans les vaccins (Section 1).

2.1.2.2.1 Section 1 | Panorama des excipients

Avant de s'intéresser au mode d'action des vaccins à ARNm, il est nécessaire de présenter les excipients qui les composent et d'expliquer leurs rôles respectifs. Pour ce faire, nous nous appuyons sur les résumés caractéristiques des produits^{29,30} des deux vaccins.

Mais d'abord, rappelons le rôle des 3 catégories d'excipients constitutifs de ces vaccins :

Rôles des lipides : L'enveloppe lipidique favorise la pénétration cellulaire, et assure l'intégrité de l'enveloppe.

Rôles des sels : Ces ingrédients, appelés solution saline tamponnée au phosphate (PBS), visent à équilibrer le pH du vaccin avec celui de l'organisme. Cela évite des dommages cellulaires ou une dégradation prématurée.

Rôles du sucre : Le sucre contenu dans le vaccin sert de conservateur afin de protéger les nanoparticules durant la congélation et d'éviter qu'elles ne se collent entre elles.

²⁹ Résumé des caractéristiques du produit : COVID-19 Vaccine Moderna, dispersion injectable, Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19

³⁰ Résumé des caractéristiques du produit : Cominarty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19

Classifications des excipients des vaccins Moderna et Pfizer/BioNTech :

Vaccins	Lipides	Sels	Sucres et eau pour préparation injectables
Moderna (mRNA-1273)	Lipide SM-102 Cholestérol 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC) 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG)	Trométhamol Chlorhydrate de trométhamol Acide acétique Acétate de sodium trihydraté	Saccharose Eau pour préparation injectable
Pfizer/BioNTech h BNT162b2	((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate)) (ALC-0315) 2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide (ALC-0159) 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC) Cholestérol	Chlorure de potassium - Phosphate monopotassique Chlorure de sodium Phosphate disodique dihydraté Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)	Saccharose Eau pour préparation injectable

Ce tableau récapitulatif nous permet de mettre en lumière une composition en excipients très proche entre les vaccins de Moderna et Pfizer/BioNTech, tout en laissant deviner le rôle prégnant joué par les lipides. Ces derniers vont en effet, encapsuler l'ARNm afin de lui permettre de pénétrer dans la cellule par endocytose.

2.1.2.2.2 Section 2 | La technologie de délivrance LNP (nanoparticules lipidiques)

Une grande partie de la complexité dans la conception des vaccins à ARNm réside dans l'entrée de la molécule d'ARNm dans le cytosol des cellules. La quantité de protéines traduites et donc la quantité d'anticorps que l'organisme synthétise sont fonctions de la quantité d'ARNm intact qui parvient dans le compartiment cytoplasmique.

Une myriade de paramètres est à prendre en compte par les scientifiques. En effet, l'ARNm est une molécule instable et facilement dégradable. Sa structure monocaténaire et son poids moléculaire élevé expose la molécule d'ARNm à l'activité enzymatique de dégradation. De plus, son caractère hydrophile rend très difficile sa transfection à travers la membrane cellulaire lipophile.³¹

Avec ce constat, les développeurs des vaccins se sont appuyés sur les progrès des nanotechnologies, particulièrement dans le domaine des lipides. Ils ont utilisé une technologie de délivrance dite LNP, pour nanoparticules lipidiques.

Ces nanoparticules sont composées de quatre composants classés de la manière suivante :

	Moderna (mRNA-1273)	Pfizer/BioNTech BNT162b2
Lipides ionisables	Lipide SM-102	((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate)) (ALC-0315)

³¹ Rein Verbeke, *et al* « The dawn of mRNA vaccines: The COVID-19 case », Journal of Controlled Release 333 (2021) 511-520

Lipides auxiliaires neutres	1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)	1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)
Cholestérol	Cholestérol	Cholestérol
Lipides pégylés	1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG)	2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide (ALC-0159)

Ces quatre classes lipidiques vont envelopper l'ARNm afin de le protéger jusqu'à sa libération dans le cytoplasme. Le rapport des poids moléculaires entre l'ARNm et les lipides est de 0.05, ce qui signifie que les vaccins sont composés à 95% de lipides et de moins de 5% d'ARNm.

Pour approfondir la compréhension de la technologie de délivrance LNP, intéressons-nous aux rôles respectifs de ces quatre catégories de lipides.³²

1. **Le cholestérol** : il favorise la fusion membranaire, améliore l'absorption intracellulaire de l'ARNm et l'entrée cytoplasmique
2. **Les lipides auxiliaires neutres** : ils vont soutenir la formation de la bicouche lipidique lamellaire et stabiliser sa structure.
3. **Les lipides pégylés** : ils se situent à la surface de nanoparticules lipidiques afin d'améliorer leur hydrophilie pour éviter l'élimination rapide par le système immunitaire, tout en empêchant l'agrégation des particules et en augmentant la stabilité.
4. **Les lipides ionisables (cationiques)** : ils rendent efficace la livraison et la transfection de l'ARNm dans le cytoplasme.

Finalement, la délivrance LNP de l'ARNm s'accomplit de la façon suivante. Les lipides ionisables cationiques vont se complexer par le biais d'interactions

³² https://fr.sinopeg.com/mrna-vaccine-lnp-delivery-system-technology-introduction-and-excipients-supply_n41

électrostatiques avec des molécules d'ARNm chargées négativement en améliorant ainsi la stabilité des molécules d'ARNm.

Ensuite, le complexe ARNm/LNP arrive au contact de la membrane cellulaire, et déclenche la fusion membranaire par une réaction entre les lipides ionisables chargés positivement et la membrane cellulaire chargée négativement.

Dès lors, la membrane se retrouve suffisamment déstabilisée pour permettre d'internaliser le complexe ARNm/LNP au sein du compartiment cytoplasmique. Ce dernier contient un arsenal de lysosomes, d'enzymes hydrolytiques, un pH acide partiel, etc. qui vont initier la dé-complexation de l'ARN et LNP en détruisant la double couche de LNP.

L'ARNm libéré dans le cytoplasme pourra être directement pris en charge par les ribosomes pour synthétiser les protéines d'intérêt.

2.2 Partie 2 | Le fonctionnement des vaccins à ARN messenger

Après avoir décrit la composition des vaccins à ARNm, il convient désormais de présenter leurs mécanismes d'action (Chapitre 1), ainsi que les mécanismes immunitaires qu'ils engendrent (Chapitre 2).

2.2.1 Chapitre 1 | Mécanismes d'action des vaccins à ARN messenger

Nonobstant les quelques différences soulevées précédemment entre les vaccins mRNA-1273 de Moderna et BNT162b2 de Pfizer/BioNTech, ces derniers présentent un mécanisme d'action similaire divisé en deux phases.^{33, 34, 35} Une première phase au niveau du site d'injection intramusculaire des vaccins (Section 1) et une seconde au niveau intracellulaire (Section 2).

³³ Résumé des caractéristiques du produit : COVID-19 Vaccine Moderna, dispersion injectable, Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19

³⁴ Résumé des caractéristiques du produit : Cominarty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19

³⁵ Rein Verbeke, *et al* « The dawn of mRNA vaccines: The COVID-19 case », Journal of Controlled Release 333 (2021) 511-520

2.2.1.1 Section 1 | L'action au point d'injection des vaccins à ARN messager

A la suite de l'internalisation par endocytose du complexe ARNm/LNP dans le cytosol des cellules hôtes musculaires, au site d'injection du vaccin, une réponse inflammatoire transitoire se déclenche. Ainsi, des polynucléaires neutrophiles, des monocytes, et des cellules dendritiques sont recrutés.

Par ailleurs, les cellules présentatrices de l'antigène présentes sur le site d'injection ainsi que celles recrutées vont exprimer de manière transitoire l'ARNm de la *protéine S* puis subir une maturation en réponse à la détection de l'ARNm par le système immunitaire inné.

Les cellules présentatrices de l'antigène ainsi que les débris cellulaires contenant la *protéine S* vont être transportés dans le système lymphatique jusqu'à présenter l'*antigène S* aux lymphocytes B et aux lymphocytes T présents au sein des ganglions lymphatiques.

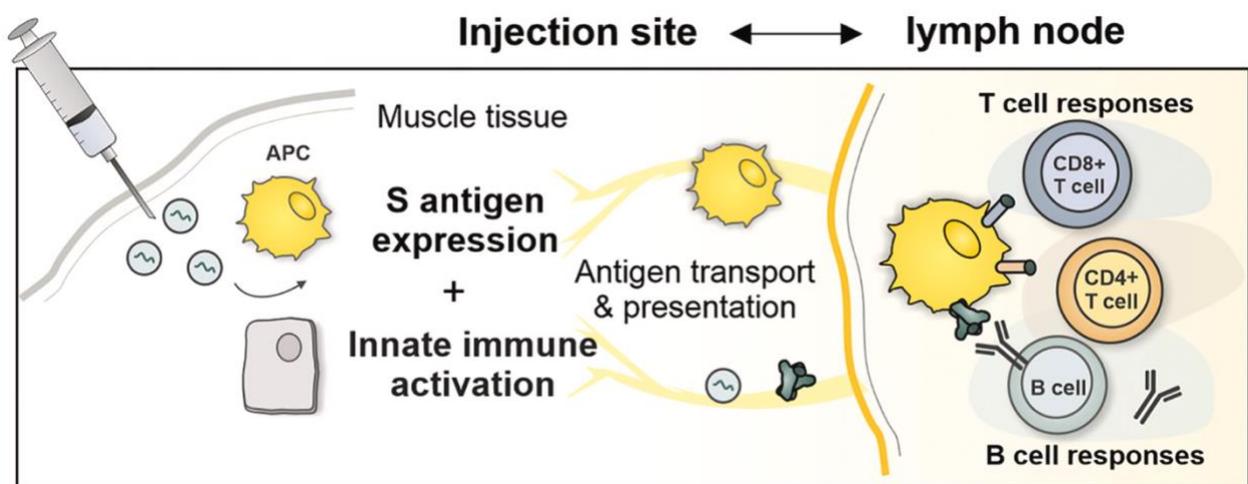


Figure 10 : Mécanisme d'action des vaccins à ARNm du point d'injection au système lymphatique.³⁶

³⁶ Rein Verbeke, *et al* « The dawn of mRNA vaccines: The COVID-19 case », Journal of Controlled Release 333 (2021) 511-520

2.2.1.2 Section 2 | L'action intracellulaire des vaccins à ARN messenger

L'internalisation du complexe ARNm/LNP est également un moment critique pour le devenir de la molécule d'ARNm, puisque les lysosomes tentent de détruire le complexe contenu dans un endosome. Pour ce faire, l'ARNm s'extrait du complexe grâce aux lipides ionisables respectivement SM-102 pour Moderna et ALC-0315 pour Pfizer/BioNTech. Dès lors, l'ARNm est pris en charge par les ribosomes présents dans le cytoplasme afin d'être traduit en protéine S. Les trois différents monomères qui la composent vont être transportés dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi pour être modifiés. Ils vont ensuite, à l'approche de la surface cellulaire pré-fusionner selon la conformation trimérique décrite au premier titre. Ainsi, les antigènes S nouvellement produits et présents sur la membrane cellulaire, vont être reconnus et internalisés par les lymphocytes B. Ces derniers vont générer des anticorps neutralisants spécifiques de la protéine S.

De plus, les antigènes S fabriqués peuvent accéder à la voie de présentation de l'antigène du CMH de classe I pour permettre aux lymphocytes T CD8+ d'éliminer les cellules infectées. Tandis que les mécanismes de recyclage permettent la présentation des épitopes antigéniques dans les complexes du CMH-II aux cellules T auxiliaires CD4+, particulièrement nécessaires pour promouvoir la production d'anticorps, afin d'accompagner les lymphocytes B dans leur tâche.

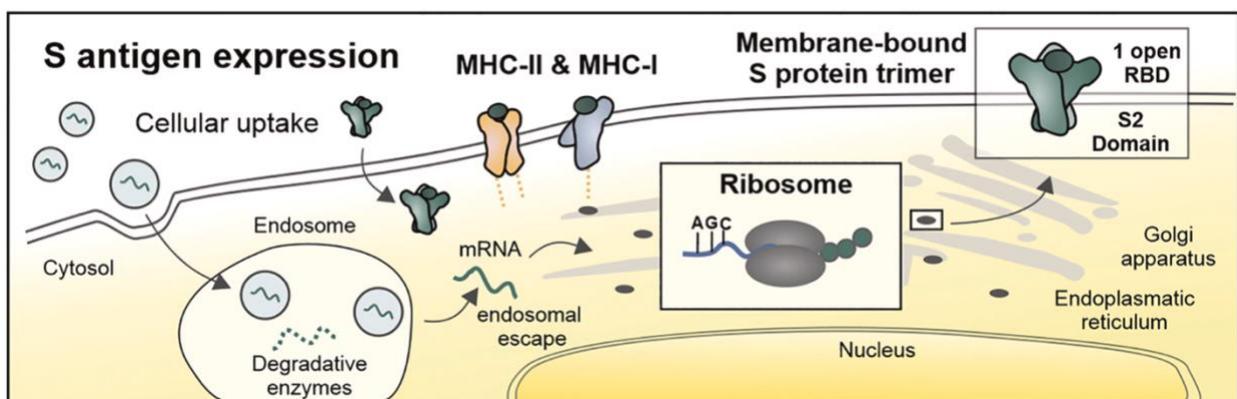


Figure 11 : Mécanisme d'action des vaccins à ARNm au niveau intracellulaire.³⁷

³⁷ Rein Verbeke, *et al* « The dawn of mRNA vaccines: The COVID-19 case », Journal of Controlled Release 333 (2021) 511-520

2.2.2 Chapitre 2 | Mécanismes immunitaires engendrés par les vaccins à ARN messager

La réponse immunitaire innée engendrée par l'administration des vaccins (Section 1) est poursuivie par une réponse adaptative (Section 2). Cependant, l'immunisation et donc la protection sont défiées par le temps (Section 3).

2.2.2.1 Section 1 | La réponse immunitaire innée

L'administration des vaccins BNT162b2 et mRNA-1273 provoque dans l'organisme une réponse de la part du système immunitaire inné. En effet, la transfection par endocytose des complexes ARNm/LNP dans le compartiment cytoplasmique, vient stimuler des capteurs de l'immunité innée présents dans les endosomes et le cytoplasme. Ce sont effectivement les liaisons de l'ARNm aux récepteurs de reconnaissance moléculaire (*PRR : Pattern recognition receptor*), particulièrement les TLRs endosomaux et les capteurs d'ARN cytosoliques qui vont induire les voies de signalisation et réguler la production.

- Premièrement, les capteurs *Toll-like receptor 8* (TLR8) qui depuis la surface de l'endosome recrutent l'adaptateur de transduction du signal MYD88³⁸ et initie l'expression des interférons (IFN) de type I (IFN- α et IFN- β) par le biais du facteur 7 de régulation de l'IFN, ainsi que la sécrétion d'autres cytokines pro-inflammatoires grâce au facteur nucléaire κ B (NF- κ B).
- Deuxièmement, les capteurs *Toll-like receptor 3* (TLR3), également à la surface de l'endosome, vont interagir avec les ARN double brin (ARNdb) contaminants ainsi qu'avec des structures secondaires. A partir de ces interactions, sont recrutés et activés des *Toll-IL-1 receptor domain-containing adaptater protein inducing IFN- β* (TRIF).

³⁸ MYD88 : myeloid differentiation primary response protein 88

- Troisièmement, les capteurs RIG-I³⁹ et MDA5⁴⁰ détectent l'ARNdb lorsqu'il est libre dans le cytosol, en recrutant et en activant les *mitochondrial antiviral signaling protein* MAVS.
- L'activation de TRIF et MAVS est suivie de cascades moléculaires qui aboutissent à l'expression d'IFN de type I sous le contrôle d'*interferons regulatory factor* (IRF3 et IRF7).

Dès lors, les cytokines IFN de type I vont se lier à des récepteurs autocrines ou paracrines, régulant l'expression génétique de centaines de protéines impliquées dans l'immunité antivirale. En effet, on retrouve chez ces cytokines une triple action :

- L'initiation de la transcription de centaines de gènes stimulés par l'interféron (ISG) impliqués dans le processus de maturation des cellules dendritiques.
- L'action de troisième signal cytokine pour l'activation des cellules T.
- Et la facilitation de l'action des enzymes antivirales.

Cette expression génétique va déclencher une réponse immunitaire adaptative de l'organisme, préparant ce dernier aux infections éventuelles au SARS-CoV-2.

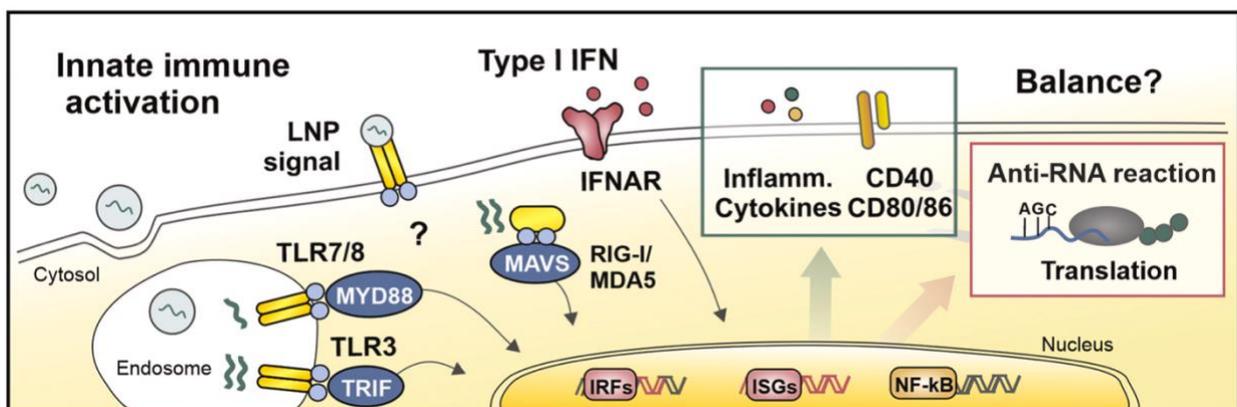


Figure 12 : Réponse immunitaire innée après une vaccination par un vaccin à ARNm.⁴¹

³⁹ RIG-1 : retinoic acid-inducible gene 1

⁴⁰ MDA5 : melanoma differentiation-associated protein 5

⁴¹ Rein Verbeke, *et al* « The dawn of mRNA vaccines: The COVID-19 case », *Journal of Controlled Release* 333 (2021) 511-520.

L'activation des *Toll-like receptor* ainsi que le MDA5 déclenche la maturation des cellules dendritiques en cellules présentatrices d'antigènes. Dès lors, elles sont en mesure de présenter l'antigène S ainsi que des molécules de co-stimulations aux lymphocytes T naïfs.

Par anticipation de la section suivante qui décline les phases de la réponse immunitaire adaptative, nous pouvons dès à présent relever que ces lymphocytes T naïfs seront activés et différenciés en lymphocytes T auxiliaires (ou TCD4+ ou Helper) ou en lymphocytes T cytotoxiques (ou TCD8+).

Le BNT162b2 et le mRNA-1273 ont suscité les réponses des lymphocytes T CD4+ spécifiques de S, dirigées contre les régions *S1* (y compris *RBD*) et *S2* de la glycoprotéine S, ce qui souligne l'avantage de délivrer un ARNm codant pour la protéine S dans sa totalité.^{42,43}

Aussi, en ce qui concerne la production de lymphocytes T CD8+, le résultat des études indique que le BNT162b2 est plus performant que le mRNA-1273. La plupart des participants à l'étude, vaccinés avec BNT162b2n ont présenté des réponses significatives des cellules T CD8+ spécifiques du S (91,9%)⁴⁴, alors que les niveaux étaient faibles ou indétectables lors de l'évaluation clinique du mRNA-1273⁴⁵.

Par ailleurs, les lymphocytes T cytotoxiques, activés par le complexe CMH-1-AntigèneS (CMH = complexe majeur d'histocompatibilité), vont libérer la perforine, générant des pores dans la membrane des cellules cibles. De plus, ils vont libérer la granzyme qui en entrant par les pores induit l'apoptose, autrement dit la mort cellulaire.

⁴² U. Sahin, A. Muik, I. Volger, E. Derhovanessian, L.M. Kranz, M. Vormehr, J.Quandt, N.Bidmon, A. Ulges, A. Baum, et al., BNT162b2 induces SARS-CoV-2-neutralising antibodies and Tcells in humans, medRxiv (2020).

⁴³ L.A Jackson, E.J. Anderson N.G. Roupael, P.C. Roberts, M. Makhene, R.N. Coler, M.P. McCullough, J.D. Chappell, M.R. Denison, L.J. Stevens, et al., An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 – preliminary report, N.Engl. J. Med. 383 (2020) 1920-1931.

⁴⁴ U. Sahin, A. Muik, I. Volger, E. Derhovanessian, L.M. Kranz, M. Vormehr, J.Quandt, N.Bidmon, A. Ulges, A. Baum, et al., BNT162b2 induces SARS-CoV-2-neutralising antibodies and Tcells in humans, medRxiv (2020).

⁴⁵ L.A Jackson, E.J. Anderson N.G. Roupael, P.C. Roberts, M. Makhene, R.N. Coler, M.P. McCullough, J.D. Chappell, M.R. Denison, L.J. Stevens, et al., An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 – preliminary report, N.Engl. J. Med. 383 (2020) 1920-1931.

Parallèlement, les cellules T auxiliaires vont poursuivre la réponse dite adaptative.

2.2.2.2 Section 2 | La réponse immunitaire adaptative

Dans nos cas d'études, les protéines antigéniques vont être présentées par la voie du CMH-II aux lymphocytes T auxiliaires précédemment évoqués. Elles vont aider les cellules B spécifiques de la protéine S dans leur différenciation en plasmocytes. Ces derniers auront la capacité de sécréter des anticorps, tout en favorisant la production d'anticorps anti-protéine S de haute affinité.

C'est pourquoi, les immunologistes considèrent que la vaccination devient effective pour prévenir l'infection par le SARS-CoV-2, lorsque l'on retrouve dans la circulation générale à la fois des lymphocytes T, des lymphocytes B mémoires spécifiques de la protéine S, ainsi que des anticorps anti-protéine-S, qui ont donc une action anti-SARS-CoV-2.

2.2.2.3 Section 3 | La durabilité de l'immunisation post-vaccinale

Après s'être intéressé aux différents mécanismes immunitaires, il convient d'évoquer la durabilité de l'immunisation de l'organisme après une double injection de vaccins. Connaître la durée de protection vis à vis du SARS-CoV-2 est un enjeu majeur pour les pouvoirs publics dans cette lutte contre cette pandémie profondément erratique.

L'arrivée diligente des vaccins Pfizer-BioNTech (BNT162b2) et Moderna (mRNA1273) a été vecteur d'espoir pour une population mondiale figée dans un sentiment de stupeur inédit par son caractère ubiquitaire. D'autant plus que ces vaccins présentaient des taux d'efficacité très élevés, avec 95% pour le Pfizer-BioNTech (intervalle de confiance à 95% de 90,3% à 97,6%)⁴⁶ et de 94,1% pour

⁴⁶ Polack, F. P. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* **383**, 2603-2615, doi:10.1056/NEJMoa2034577 (2020)

Moderna (intervalle de confiance à 95% de 89,3% à 96,8%)⁴⁷, pendant une période moyenne de deux mois après la deuxième dose.

Malheureusement, plusieurs rapports ont alerté sur la baisse de ces taux d'efficacité dans le temps, avec la crainte que les anticorps ne neutralisent plus les nouveaux variants.

Pour le vaccin Pfizer-BioNTech, l'analyse des résultats⁴⁸ d'études montre que l'efficacité atteint un pic de 96,2% au cours de l'intervalle allant de 7 jours à 2 mois après la deuxième dose. Elle a ensuite diminué à 83,7% entre 4 mois après la deuxième dose et 6 mois. Cela sous-entend une diminution moyenne de 6% tous les deux mois à partir du pic.

Cependant, il faut nuancer ces taux. En effet, qu'entend-on par efficacité ? Est-ce la diminution du risque de contamination ? Ou est-ce la diminution de la mortalité due à une infection au SARS-CoV-2 ?

Une étude⁴⁹ sur des vétérans américains vient clarifier ce clivage et apporter des réponses. En effet, les scientifiques ont opéré la distinction entre l'évolution en 6 mois (mars à octobre 2021) de l'efficacité des vaccins contre la contamination et contre le risque de décès.

C'est l'efficacité contre le risque de contamination qui s'avère le plus alarmant. Selon cette étude, la diminution de cette efficacité suit une décroissance de 89,2% à 58% pour le vaccin Moderna et de 86,9% à 43,3% pour le vaccin Pfizer-BioNTech.

En revanche, l'efficacité contre le risque de décès reste relativement stable à 6 mois, avec une moyenne aux alentours des 81,7% tous vaccins confondus (vaccin Janssen compris dans le calcul) pour les moins de 65 ans et de 71,6% pour les plus de 65 ans.

⁴⁷ Baden, L. R. *et al.* Efficacité et sécurité du vaccin mRNA-1273 SARS-CoV-2. *N Engl J Med* **384**, 403-416, doi:10.1056/NEJMoa2035389 (2021)

⁴⁸ Thomas, S. J. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med*, doi:10.1056/NEJMoa2110345 (2021)

⁴⁹ SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among Us veterans during 2021 : Barbara A.Cohn, Piera M.Cirillo, Catalin C. Murphy, Nickilou Y.Krigbaum, Arthur W.Wallace, *Science*, 4 novembre 2021

Ainsi, même si les vaccins luttent efficacement contre le risque de décès, la possibilité laisser aux virus de circuler fragilisent la couverture vaccinale en leur permettant de s'adapter par des mutations qui peuvent sortir du spectre de neutralisation des vaccins à ARNm.

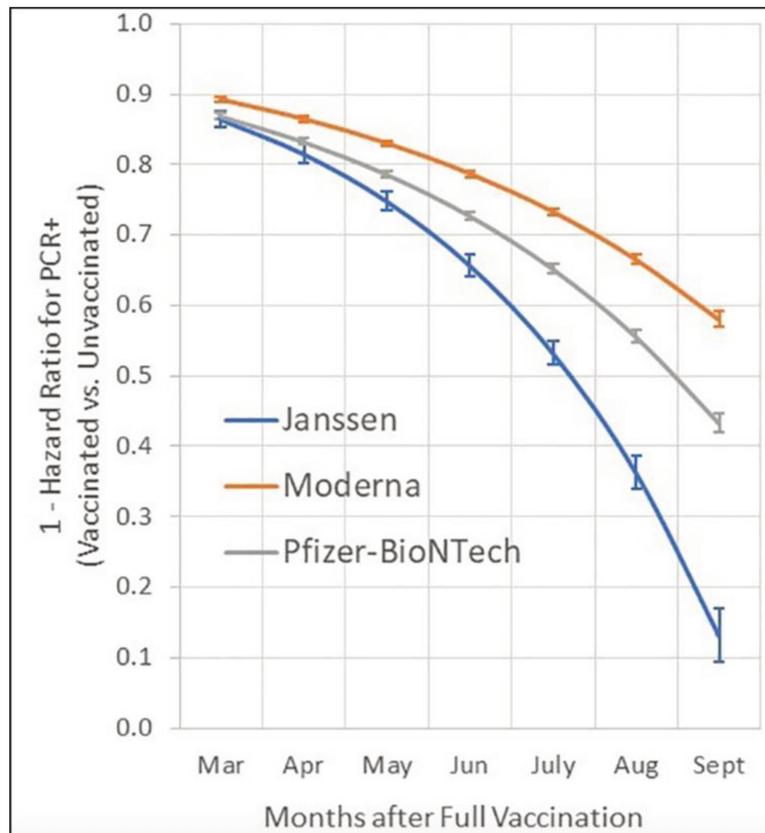


Figure 13 : Efficacité du vaccin en fonction du temps contre l'infection par le SARS-CoV-2, estimée à partir de modèles de risques proportionnels de Cox, ajustés en fonction de l'âge, de la race, de l'origine ethnique, du sexe et du score de comorbidité.⁵⁰

(L'efficacité du vaccin est présentée sous forme de $(1 - \text{rapport de risque} \times 100)$ et d'intervalles de confiance à 95%. L'efficacité pour chaque mois a été estimée à partir de contrastes utilisant des termes de produit pour le statut vaccinal par le temps jusqu'au test RT-PCR le plus récent.)

⁵⁰ SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among US veterans during 2021 : Barbara A.Cohn, Piera M.Cirillo, Caitlin C. Murphy, Nickilou Y.Krigbaum, Arthur W.Wallace, Science, 4 novembre 2021.

3 Thème 2 | L'ARN messenger, un choix technologique influencé par les brevets

Les législateurs ont utilisé le droit des brevets pour influencer subtilement les choix technologiques. Ce droit a la particularité de permettre aux entreprises d'obtenir par le brevet un actif intellectuel au service de leur capacité à innover (Partie I). En revanche, ce pouvoir d'incitation du droit des brevets n'est pas exempt de difficultés juridiques dans le processus d'innovation (Partie II), particulièrement lorsqu'il est placé dans le cadre plus large du droit des contrats, du droit de la concurrence voire de l'économie de l'innovation.

3.1 Partie 1 | Le brevet, un actif intellectuel au service de l'innovation pharmaceutique

Le brevet est devenu au fil du temps, la mesure de protection des inventions privilégiée par l'industrie pharmaceutique. Nonobstant la très lente adaptation du droit des brevets aux médicaments et par conséquent aux médicaments biologiques, à l'instar des vaccins, il est aujourd'hui devenu un outil juridique essentiel au processus d'innovation (Titre 1). Aussi, l'effervescence scientifique liée à la pandémie a mis en avant le rôle de catalyseur joué par les brevets dans le processus d'innovation ayant conduit aux vaccins à ARNm (Titre 2).

3.1.1 Titre 1 | Le brevet, outil juridique essentiel au processus d'innovation

Le brevet pharmaceutique s'est imposé comme le mécanisme juridique essentiel au processus d'innovation. Ce titre de propriété présente l'avantage de faciliter les échanges technologiques (Chapitre 1) et d'offrir des bénéfices directs au processus d'innovation (Chapitre 2).

3.1.1.1 Chapitre 1 | La facilitation des échanges technologiques

La propriété industrielle permet aux entreprises pharmaceutiques d'obtenir des titres de propriété protégeant leurs inventions. Ces titres ont vocation à devenir des actifs importants pour l'industrie pharmaceutique du fait notamment de leur caractère exclusif et transférable. Ce dernier qualificatif de transférabilité aussi appelé transmissibilité⁵¹, induit de multiples enjeux dans le cadre des négociations des droits de propriété industrielle (Section 1) et dans la gestion de la « tragédie des anti-communs » (Section 2).

3.1.1.1.1 Section 1 | La négociation des droits de propriété industrielle

L'intérêt du système encadrant le brevet est avant tout économique. L'exclusivité juridique conférée à son titulaire se justifie par la contrepartie de la révélation de l'invention 18 mois après le dépôt du brevet auprès d'un office ou à compter de sa date de priorité si toutefois une priorité a été revendiquée⁵². La révélation prend la forme d'une publication, véritable véhicule de diffusion de l'information contenue dans le dépôt. La publication permet donc à l'ensemble de l'humanité d'apprendre de l'invention pour en puiser une connaissance à l'origine d'échanges technologiques éclectiques.

L'Histoire économique et des affaires enseigne que les droits de propriété industrielle présentent de multiples enjeux et qu'ils sont l'objet d'âpres négociations pour les entreprises. Il est fréquent que la destinée économique de ces dernières soit intimement liée à la possession et à la bonne gestion de ces titres. Il y a une contribution cruciale de la propriété industrielle dans les choix stratégiques des entreprises. Pour ne citer qu'un exemple développé par le Professeur Nicolas Binctin, dans son manuel *Stratégie d'entreprise et propriété intellectuelle*, l'acquisition de

⁵¹ Gérard Cornu, *Vocabulaire juridique, op. cit.*, v « transmissible », p.1038 : « qui peut être transmis entre vifs ou à cause de mort, à titre onéreux ou gratuit (cédé, vendu, aliéné, donné, légué) ». Le caractère transmissible est prévu à l'article L.623-8 du Code de la propriété intellectuelle (CPI).

⁵² Code de la propriété intellectuelle, article. L.612-21 et R.612-39

Motorola Mobility par Google⁵³ en 2012 a permis au moteur de recherche d'acquérir un important portefeuille de brevets lui permettant de s'introduire sur le marché de la téléphonie mobile, principalement en réussissant le développement de son système d'exploitation Android. Le caractère crucial des brevets transparait de cet exemple au regard de la décision finale de Google de conserver uniquement le portefeuille de brevets en laissant de côté l'ensemble des actifs corporels.

Aussi, dans la continuité de l'enjeu économique que nous venons de soulever, il se dessine une singularité dans l'usage des titres de propriété industrielle. Ils ont en effet la particularité, lorsqu'ils sont l'objet de négociations (licence, concession, fusion-acquisition (M&A) etc.), de réagir selon une dynamique décrite par le théorème économique de Coase (1960)^{54,55}. Ce dernier prévoit que l'actif, dans notre étude le brevet, sera toujours utilisé par l'acteur qui le valorise le plus.

Pour comprendre cette locution, il faut s'intéresser à la notion de coûts de transaction ou « transaction costs » formalisée par Williamson et classifiée en trois catégories par Dahlman⁵⁶. Premièrement on retrouve les « coûts de recherche et d'information » comprenant la prospection, la comparaison du rapport qualité/prix des différentes prestations proposées, l'étude de marché etc. Deuxièmement, les « coûts de négociation et de décision » comprenant la rédaction et la conclusion d'un contrat etc. Et enfin, les « coûts de surveillance et d'exécution » comprenant le contrôle de la qualité de la prestation, la vérification de la livraison etc.

Dès lors, le théorème de Coase prévoit que lorsque les droits de propriété sont bien définis et que les coûts de transaction sont nuls, l'allocation des ressources sera efficace. Autrement dit, l'innovation ira toujours à l'agent économique qui valorisent ses actifs (ici ses brevets) le plus.

⁵³ Nicolas Binctin, *Stratégie d'entreprise et propriété intellectuelle*, LGDJ, 1^{ère} édition, 2015, n°56

⁵⁴ Stigler, G.J., *The theory of price*, New York, Macmillan, 1966 (première designation du théorème de Coase)

⁵⁵ Coase, Ronald H. The Problem of Social Cost. *J. Law & Econ.* 3, p.1

⁵⁶ Dahlman C. J., « The Problem of Externality », *The journal of Law and Economics*, vol. 22, n°1, avril 1979, p.148 cité par Coase R., op. cit. p.23.

Toutefois, le résultat se mesure différemment quand on applique le théorème de Coase au cas plus plausible où les coûts de transaction sont positifs. La question est alors de savoir si ces derniers sont inférieurs ou supérieurs aux gains qu'apportent la transaction (licence, concession, M&A, etc.) aux parties contractantes. Pour ce faire, prenons l'exemple d'une entreprise qui ne dispose pas des capacités industrielles et commerciales pour produire son innovation dans une quantité suffisante. Il apparaît très clairement que l'intérêt pour l'entreprise de vendre ou de licencier son brevet à une entreprise en capacité de fabriquer son produit, dépasse très largement les coûts de transaction occasionnés par la conclusion d'un contrat de vente ou de licence etc.

Cette application du théorème de Coase a probablement servi d'argument pour les dirigeants de la société BioNTech dans leur choix de s'associer bien avant la pandémie, dès 2018 au géant pharmaceutique Pfizer⁵⁷.

Par ailleurs, toujours pour illustrer l'enjeu de la négociation des droits de propriété industrielle pour les entreprises, il y a la possibilité laissée aux inventeurs de s'associer dans le but de négocier et de collecter des revenus grâce à leur invention. En ce sens, on retrouve le concept de brevet dit essentiel à une norme (BEN), c'est-à-dire qu'il protège une technologie indispensable à la mise en conformité avec cette norme. On note par exemple, le cas du standard MPEG2⁵⁸ permettant de compresser des vidéos. Il s'agit d'un regroupement de huit entreprises détenant 100 brevets. Cette association permet ainsi de réduire les coûts de transaction en évitant à chaque utilisateur d'aller négocier les droits avec chaque propriétaire d'une partie de la propriété intellectuelle nécessaire.

En revanche, même lorsque les droits de propriété industrielle sont bien définis, le problème de leur fractionnement demeure. Ce dernier peut parfois dangereusement empêcher les échanges technologiques.

⁵⁷ <https://www.nytimes.com/fr/2020/11/13/science/coronavirus-vaccin-BioNTech-Pfizer.html>

⁵⁸ TGI Paris, 3^{ème}, 22-11-2012, n° 10/18196

3.1.1.1.2 Section 2 | La tragédie des anti-communs

Lorsque les droits de propriété industrielle sont fractionnés, c'est à dire divisés entre plusieurs détenteurs, cela peut constituer un obstacle à l'échange sur la technologie qu'ils couvrent. Les économistes qualifient cet obstacle de tragédie des anti-communs (Heller et Eisenberg, 1998)⁵⁹ en opposition à la tragédie de biens communs⁶⁰.

Ce concept économique caractérise la situation où des agents économiques rationnels gaspillent une certaine ressource en la sous-utilisant. Ce phénomène prend place lorsque certains de ces acteurs possèdent un droit d'exclusivité (un brevet) sur une ressource (une invention) leur conférant un droit d'expulsion des concurrents du marché. Avec ce droit, ils peuvent limiter l'accès et l'usage de ressources communes.

Pour éclaircir ces réflexions théoriques, prenons l'exemple fictif de la technologie ARN messenger reposant sur deux brevets, dont le premier porterait sur la synthèse de l'ARN messenger et serait détenu par une société A et le second porterait sur la gestion de l'ARN messenger dans une chaîne d'approvisionnement et serait détenu par une société B. Pour utiliser l'ARN messenger, une entreprise acquéreuse devrait ainsi obtenir une licence de chacune de ces entreprises titulaires. En entrant dans une double négociation, les coûts de transaction seraient accrus pour l'entreprise acquéreuse, en comparaison d'une négociation avec un seul interlocuteur.

C'est à partir de là que la tragédie des anti communs s'appliquerait. En effet, dans une telle situation, rien ne contraint les sociétés A et B d'avoir des politiques de fixation des prix séparées. Dès lors, deux cas de figures se dessinent. Si une des entreprises baisse son prix, alors elle licenciera davantage ses brevets, ce qui sera bénéfique à l'autre entreprise puisque le prix global de la technologie à ARN messenger sera plus faible. En revanche, si le bénéfice de la réduction des prix n'est assumé que par une entreprise sur les deux, par exemple la société A, elle ne sera pas incitée à

⁵⁹ Michael A. Heller, *The tragedy of the Anticommons: Property in the Transition from Marx to Markets* in *Harvard Law Review* vol. 11, N°3, Janvier 1998, pages 621 à 688

⁶⁰ Garrett Hardin, *The Tragedy of the Commons*, *Science*, vol. 162, n°3859, 13 décembre 1968, p. 1243-1248

réduire le prix d'une licence pour un brevet portant sur la synthèse de l'ARNm. Un tel contexte inhiberait les échanges technologiques puisqu'au total, le prix global de la technologie serait plus élevé que si elle était vendue par une seule entreprise. En empêchant les prix de baisser, l'évolution du marché conduirait nécessairement à une sous-utilisation de la technologie à ARN messenger, ce qui limiterait drastiquement l'accès à cette technologie. Fort heureusement, la tragédie des anti-communs ne s'est pas déroulée pendant la pandémie Covid-19, favorisant l'essor des brevets dans le processus d'innovation.

3.1.1.2 Chapitre 2 | Les bénéfices du brevet pour l'innovation

Comme mentionné dans le chapitre précédent, le corpus législatif encadrant la propriété industrielle a élaboré un système de droits exclusifs temporaires et transférables. Ce système insiste sur un principe économique-juridique important siégeant dans le monopole temporaire conféré à l'inventeur, avec un esprit d'encouragement de l'innovation. Le brevet est ainsi le vecteur d'un bénéfice social important, et ce particulièrement dans le domaine pharmaceutique (Section 1). De plus, il joue un rôle de levier dans le cadre spécifique des innovations dites cumulatives (Section 2).

3.1.1.2.1 Section 1 | Le bénéfice social d'un brevet dans le domaine pharmaceutique

Octroyer un monopole à une personne physique ou morale dans le secteur pharmaceutique n'a pas été une décision facile pour les législateurs. Il est vrai que ce domaine se singularise par son ancrage dans les champs plus vastes et exigeants de l'accès aux soins et de la santé publique. Malgré cela et après plus d'un siècle de

débat, le brevet pharmaceutique a été établi^{61,62}. Ce dernier a été élaboré afin de motiver les chercheurs à orienter leurs travaux vers des innovations dont le bénéfice social net est positif. Autrement dit, les innovations doivent obtenir un résultat positif lors du retranchement entre le bien être social apporté à la société et son coût⁶³.

C'est ainsi que les innovations pharmaceutiques, à l'instar de l'ARN messenger, présentent le plus souvent et de manière rassurante un ratio positif. A ce titre, il semble évident que des vaccins permettant de couvrir au moins en partie une pandémie telle que la Covid-19 présente un bénéfice social largement supérieur aux milliards de dollars investis dans la recherche sur l'ARNm. Finalement, l'aboutissement de cette réflexion économique est donc d'estimer que toute innovation présentant un bénéfice social net devrait être produite.

Ainsi, grâce au système des brevets, l'innovateur est en mesure de s'approprier les bénéfices de son invention, un attrait qui favorise le rapprochement du bénéfice privé et du bénéfice social. Avec cette convergence des intérêts, le brevet pharmaceutique se révèle être un levier de l'innovation en santé particulièrement efficace.

En l'espèce, la distribution des vaccins à ARNm ayant eu lieu bien avant la délivrance des brevets couvrant spécifiquement ces derniers, le dépassement du bénéfice social sur le bénéfice privé a été complètement anticipé du fait de l'urgence sanitaire qui sévissait fortement en 2020. Les innovateurs que sont les sociétés Moderna et Pfizer/BioNTech ont ainsi pu rapidement récupérer le fruit de leur investissement en R&D⁶⁴.

⁶¹ Le brevet pharmaceutique fut dans un premier temps interdit par la loi du 5 juillet 1844. Le système fut très vite dévoyé par l'autorisation de breveté l'obtention ou la préparation d'une molécule ou d'un médicament. Au vu du risque que pourrait engendrer un monopole sur des produits pharmaceutiques au sortir de la Seconde Guerre mondiale, il fut décidé par décret en 1953 (n°53-971 du 30 septembre 1953) un système de licences spéciales pour « les brevets d'invention (...) servant à l'obtention de produits pharmaceutiques et de remèdes ». Enfin, face à la multiplication des découvertes concernant le médicament, il fut décidé en 1959 d'instaurer par ordonnance (n°59-250 du 4 février 1959) un brevet spécial médicament.

⁶² Antoine Leca, *Un thème récurrent dans l'histoire du droit depuis 1844 : l'exception pharmaceutique dans le droit des brevets*, 2022.

⁶³ Le coût est représenté essentiellement par les investissements en Recherche et Développement (R&D).

⁶⁴ Bouaziz (F.), « Levée des brevets : les « big pharma » préparent la réplique » : *Libération*, 7 mai 2021. En ligne : <https://www.libération.fr/> : 18,4 milliards de dollars de commandes de vaccins pour Moderna en 2021, et 26 milliards de recette pour le vaccin de Pfizer

Par ailleurs, le brevet permet d'accroître le bénéfice social en ce qu'il médie la diffusion de la connaissance. Le brevet se positionne comme un jalon du processus d'innovation puisqu'il est fréquent de puiser dans les innovations passées de nouvelles connaissances.

C'est ainsi que la connaissance génère de nouvelles connaissances, essentielles au progrès technique. Pour cela, la connaissance doit être nécessairement accessible et c'est par le truchement de la publication que cette condition est garantie. En effet, le fait de posséder un produit ne donne pas nécessairement la clé de la technologie qu'il recèle. En l'espèce, très peu d'acteurs dans le monde seraient capables à partir d'un vaccin à ARNm d'en percer les mystères nécessaires à une reproduction.

Précisons que le bénéfice social net d'un brevet dans le domaine pharmaceutique est généré par l'obligation de rendre accessible et gratuitement la connaissance contenue dans celui-ci. Cette contrepartie au droit monopolistique présente deux avantages : le premier est de réduire la duplication des investissements⁶⁵ et le second, le plus important est de favoriser les innovations.

Finalement, nous comprenons que la connaissance appelle à de nouvelles connaissances, et par conséquent que c'est l'innovation qui conduit à de nouvelles innovations. Ce caractère cumulatif dans la description du processus d'innovation est particulièrement efficient dans le secteur des biotechnologies.

3.1.1.2.2 Section 2 | L'effet de levier pour les innovations cumulatives dans le secteur des biotechnologies

Nous avons mis en évidence le rôle de facilitateur du brevet dans les échanges technologiques ou à tout le moins sa médiation dans la diffusion des connaissances. Dans la pratique, de nombreux secteurs technologiques comme ceux de l'information

⁶⁵ En effet, lorsque le droit est octroyé au premier inventeur, cela supprime la course aux brevets source de duplication inutile des ressources. Ainsi, les entreprises concurrentes peuvent se concentrer sur de nouvelles applications.

et des biotechnologies innovent grâce aux innovations passées. Leurs innovations sont ainsi qualifiées de cumulatives.

De manière générale, une innovation cumulative peut consister dans l'amélioration de la qualité d'un produit existant, dans la réduction du coût d'un procédé de production ou encore dans la découverte de nouvelles applications pour une invention. C'est dans ce dernier cadre que la technologie de l'ARNm s'est inscrite dans la science vaccinale. En effet, généralement en matière de biotechnologie, la cumulativité repose sur le rôle prégnant supporté par la bascule depuis la recherche fondamentale⁶⁶ vers la recherche appliquée^{67,68}.

Il se pose alors la question de la brevetabilité des inventions découlant de la recherche fondamentale. Si elles sont brevetables, les détenteurs de brevets vont contrôler la recherche appliquée qui découle de leurs travaux. Tandis que, si elles ne le sont pas, les travaux de recherche peuvent être utilisés par tous.

Avant de détailler les inventions liées à l'ARN messenger, il est intéressant d'illustrer la réflexion précédente avec l'exemple de la découverte des anticorps monoclonaux. Ces derniers sont le résultat de travaux qui ont valu aux chercheurs Kohler et Milstein le prix Nobel de physiologie et de médecine en 1984⁶⁹. Ces derniers ont fait le choix de ne pas breveter leur invention, ce qui a entraîné une multitude d'applications réalisées à partir de leurs travaux, avec notamment celle d'un kit diagnostic breveté par la société Hybritech⁷⁰. Celle-ci a été la première à utiliser cette connaissance, faisant de leur brevet un outil d'exclusion de leurs concurrents. Ainsi, de nombreux acteurs ayant développé des kits similaires ont été exclus du marché⁷¹

⁶⁶ Statistics Explained, *glossaire des termes de l'Union Européenne*, la recherche fondamentale consiste en des travaux expérimentaux ou théoriques entrepris principalement en vue d'acquérir de nouvelles connaissances sur les fondements des phénomènes et des faits observables, sans envisager une application ou une utilisation particulière.

⁶⁷ Statistics Explained, *glossaire des termes de l'Union Européenne*, la recherche appliquée consiste en des travaux originaux entrepris en vue d'acquérir des connaissances nouvelles, mais est surtout dirigée vers un but ou un objectif pratique déterminé, à la différence de la recherche fondamentale.

⁶⁸ Nous expliquerons au titre suivant comment les brevets de la recherche fondamentale sur l'ARNm ont abouti aux brevets de la recherche appliquée sur les vaccins à ARN messenger)

⁶⁹ <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1984/summary/>

⁷⁰ Brevet européen : EP0180638B1

⁷¹ Josette Rey-Debove, Alain Rey, *Le Petit Robert, op. Cit., v. « marché »* se définit comme un ensemble des offres et des demandes concernant une catégorie (ou un ensemble) de biens, de service ou de capitaux »

des kits à anticorps monoclonaux. De cet exemple, la justification du rôle du brevet dans les innovations cumulatives est éloquent, puisqu'un monopole sur une avancée technologique majeure a été octroyé à une seule entreprise, alors même qu'elle n'était pas participante à sa genèse.

En conclusion de ce chapitre, nous pouvons questionner le rôle des offices de la propriété industrielle dans leur choix de délivrer un premier brevet sur une avancée technologique. En effet, quand elles décident d'octroyer un droit à un premier inventeur, elles suppriment de fait la course aux brevets, réorientant les concurrents vers la recherche de nouvelles applications. En conséquence, le titulaire du brevet est incité à licencier et à développer des partenariats de recherche. Mais quand le premier titulaire n'est pas le fournisseur de l'avancée scientifique, il se retrouve en situation monopolistique sur un marché nouveau. L'incitation à la licence se retrouve alors circonscrite au simple besoin productif⁷², et l'incitation aux partenariats de recherche quasiment annihilée. C'est ainsi que la recherche sur les kits à anticorps monoclonaux a été ralentie par le brevet de la société Hybritech.

3.1.2 Titre 2 | Les brevets « Covid », catalyseur d'une innovation scientifique majeure

L'effervescence scientifique liée à la pandémie a montré que les brevets « Covid » avaient profondément catalysé le développement des vaccins à ARNm. Il est important maintenant de s'intéresser au rôle d'influence des brevets portant sur l'ARNm, antérieurs à la pandémie (Chapitre 1). Ces derniers ont véhiculé efficacement cette innovation, permettant à d'autres inventeurs de déposer de nouveaux brevets qui cette fois-ci sont spécifiques aux vaccins à ARNm (Chapitre 2).

3.1.2.1 Chapitre 1 | Les brevets d'avant crise, véhicules de l'innovation

⁷² Cf Thème 2, Partie 1, Titre 1, Chapitre 1, Section 1 sur le choix de de BioNTech de s'associer à Pfizer

La première de ces trois technologies est celle issue des travaux de Katalin Kariko et Drew Weissman⁷⁶ souvent considérés comme les pionniers de l'ARN messenger. Elle concerne l'utilisation de la N1-méthyl-pseudouridine, un analogue de l'uridine, une des quatre bases nucléosidiques constitutives de l'ARN. Les deux chercheurs ont ainsi découvert que l'utilisation de la N1-méthyl-pseudouridine à la place d'une base uridine classique permettait d'offrir une meilleure stabilité à la molécule d'ARNm. Ils ont alors mis au point une molécule d'ARN messenger plus stable, plus résistante aux nucléases réduisant la réponse immunitaire orientée contre la molécule d'ARN messenger elle-même. La demande internationale WO2007/024708 déposée le 21 août 2006 au nom de The Trustees of the University of Pennsylvania protège leur découverte.

La deuxième technologie correspond à la stabilisation⁷⁷ de la protéine de spicule des coronavirus codées par les ARN messagers. La technique repose sur le remplacement de deux acides aminés constitutifs de la spicule par des acides aminés proline. Cette action s'est révélée nécessaire pour assurer l'immunogénicité de la spicule en évitant qu'elle ne se « recroqueville ». La famille de brevets couvrant cette technique correspond à la demande internationale WO2018/081318 déposée le 3 mai 2018 aux noms de Etats-Unis d'Amérique, du Dartmouth College et du Scripps Research Institute.

Enfin, la troisième technologie porte sur les nanoparticules lipidiques (NPL) qui englobent l'ARN messenger. Elles le protègent tout au long de son parcours dans l'organisme, jusqu'à sa pénétration à l'intérieur des cellules au sein desquelles la molécule sera traduite, afin de produire la protéine de spicule. Les brevets portant sur ces nanoparticules sont regroupés dans la demande internationale WO2009/127060 déposée le 15 avril 2009 détenue par Arbutus Biopharma Corporation.

Les brevets portant sur ces technologies ont suscité l'intérêt des chercheurs et entrepreneurs. Ces titres ont influencé le choix de ces derniers d'investir dans cette technologie disruptive. En effet, à l'intérêt scientifique s'est joint une politique de

⁷⁶ Kariko *et al.*, *Immunity* 2005, 23, p. 165-175.

⁷⁷ Morais *et al.*, *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2021.

concession de licences non exclusives très favorable aux acteurs prêts au défi de l'ARN messenger. Les brevetés qui ne sont pas les opérateurs commercialisant les vaccins anti-covid ont en effet laissé la porte ouverte à de nouveaux entrants sur le marché de l'ARN messenger. Il semble donc acquis que l'existence de ces brevets a permis aux sociétés BioNTech et Moderna de prendre des licences dès 2017 afin de valoriser autrement ces résultats de la recherche sur l'ARN messenger. Avec ces contrats conclus bien avant la pandémie, les preneurs de licences ont pu continuer la recherche sur l'ARNm, contribuant à la mise au point de vaccins à ARNm en moins d'une année.

On voit ainsi le rôle d'influence qu'ont eu les brevets antérieurs à la crise sur le choix de développer la technologie ARN messenger selon une recherche appliquée. S'il n'y avait pas eu ces brevets, il n'y aurait pas eu de valorisation de la recherche ce qui aurait sans nul doute empêché Moderna ou Pfizer/BioNTech d'initier les investissements nécessaires à la mise au point de leurs vaccins.

3.1.2.2 Chapitre 2 | Les brevets spécifiques aux vaccins à ARN messenger contre la Covid-19

Les vaccins à ARN messenger sont donc à la fois le résultat d'une recherche fondamentale couverte par les familles de brevets présentées au chapitre 1, ainsi que le fruit d'une recherche appliquée cadencée par le dépôt de nouveaux brevets les désignant explicitement.

Aussi, face à la gravité du contexte sanitaire, un foyer d'idées nouvelles a été initié par les acteurs de la santé. Animés par un opportunisme économique, ou par un simple sentiment humaniste, les opérateurs ont mis au point une myriade de dispositifs médicaux (masques, respirateurs...) ainsi que de nouveaux médicaments (traitements, vaccins...).

A cela, soulignons deux constats intéressants. D'abord on note qu'une dynamique de dépôts de brevets auprès des offices a accompagné le développement

des nouveaux produits⁷⁸. Ensuite, l'évolution du nombre de dépôts a épousé, tout au long de l'année 2020, la courbe illustrant la succession des pics de contamination, plus communément appelés vagues de la pandémie. On note que ce phénomène semble s'être poursuivi au fil des vagues successives.

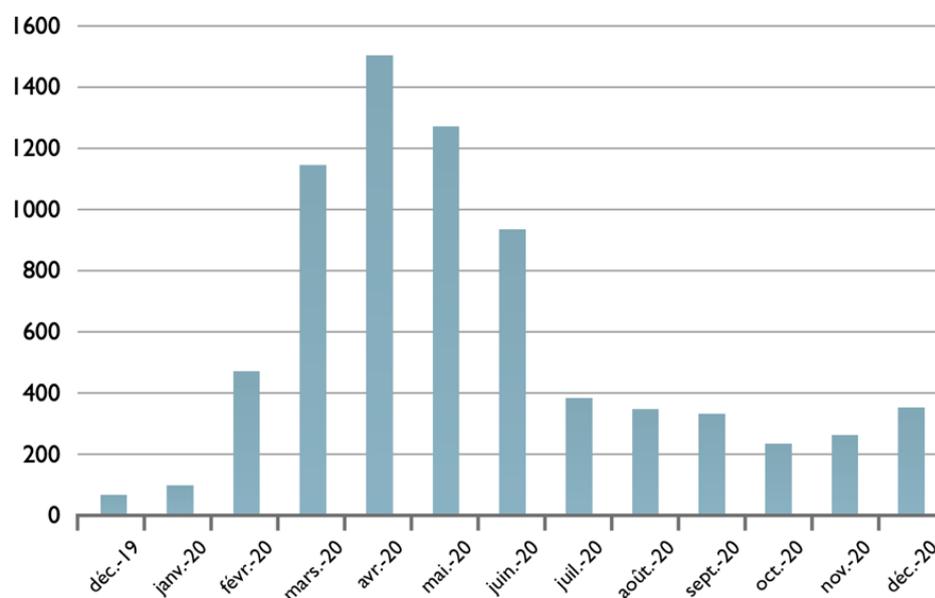


Figure 15 : Évolution du nombre de dépôts de demandes de brevets en lien avec la Covid-19 par mois, entre décembre 2019 et décembre 2020. (Lionel Vial)

Ces différents dépôts comprennent notamment ceux réalisés par les acteurs majeurs des vaccins à ARN messager. En effet, pour protéger leurs vaccins Moderna et BioNTech ont mené une politique de dépôt très rigoureuse. Respectivement, nous retrouvons 6 et 4 familles de brevets déposées⁷⁹.

Le vaccin Spikevax® de Moderna est protégé par la demande internationale WO2021/154763 déposée le 26 janvier 2021 (date de priorité : 28 janvier 2020). Tandis que le vaccin Cominarty® de BioNTech correspond à la demande internationale WO2021/213924 déposée au nom de BioNTech le 16 avril 2021 (date de priorité : 22 avril 2020)⁸⁰.

⁷⁸ Figure 15

⁷⁹ Lionel Vial, *Les brevets, un obstacle au développement de vaccins contre la covid-19 ?*, 2022, p. 5

⁸⁰ L'invention concerne des méthodes et des agents pour la vaccination contre une infection à coronavirus, la revendication 1 est la suivante : « *A composition or medical preparation comprising RNA encoding an amino acid sequence comprising a SARS-CoV-2 S protein, an immunogenic variant thereof, or an immunogenic fragment of the SARS-CoV-2 S protein or the the immunogenic variant thereof.* »

On remarquera que grâce aux considérations précédentes il est possible de répondre à un certain nombre de critiques portées à l'encontre du volet juridique de ces vaccins.

D'une part, les brevets ont été vivement critiqués pour être des outils au service d'intérêts particuliers privant les sciences médicales de leur vocation d'intérêt général. Or, un bref regard porté sur le nom des déposants montre que ces derniers sont dans une grande majorité des déposants académiques et donc des organismes essentiellement publics. Ces derniers, à l'instar de l'Université de Pennsylvanie, rémunèrent leurs travaux de recherches fondamentales grâce aux brevets, laissant place à la recherche appliquée menée par les entreprises. Sans les brevets, la recherche fondamentale se priverait d'une source de financement considérable pour la poursuite de son action.

D'autre part, une critique plus vigoureuse s'est posée sur la pertinence scientifique du choix de développer des vaccins à ARNm modifié, selon les recommandations du brevet de l'Université de Pennsylvanie⁸¹. D'aucuns ont pu voir dans ce choix de modifier l'ARNm, une motivation économique sous couvert d'une meilleure protection juridique, au lieu de faire primer le raisonnement scientifique. Selon eux, la clé du succès de ces vaccins ne reposerait pas sur la découverte de Kariko et Weissman. Pour ce faire, ils fondent leur réflexion sur les tests de Frédéric Martinon en 1993⁸², ceux de Ingmar Hoerr en 1998, ainsi que les tests cliniques menés sur l'homme en 2003 par Steve Pascolo de la société Curevac. Ces tests mettaient en évidence que l'ARNm non modifié ne provoquait pas de réaction immunitaire incontrôlable.

La question légitime qui découle de ces considérations est bien de comprendre pourquoi ce sont les vaccins à ARNm modifié qui ont été développés, laissant de côté la perspective de ne pas modifier l'ARNm. Et est-ce que finalement, le fait de ne plus pouvoir s'appropriier par des brevets les vaccins à ARN non modifié, du fait de la

⁸¹ Demande internationale WO2007/024708 déposée le 21 août 2006 au nom de The Trustees of the University of Pennsylvania

⁸² Martinon F, Krishnan S, Lenzen G, Magné R, Gomard E, Guillet JG, Lévy JP, Meulien P. Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA. *Eur J Immunol.* 1993

publication de Martinon en 1993 les plaçant dans le domaine public, n'a pas été l'instrument de ce choix ? Plusieurs éléments de réponses peuvent être déclinés.

Premièrement, la société BioNTech a réalisé deux études avec d'un côté un vaccin à ARNm modifié et de l'autre un vaccin à ARNm non modifié. Les résultats cliniques⁸³ ont permis de mettre en évidence l'efficacité de leur candidat présentant les modifications des bases uridines, au contraire de leur vaccin à ARNm non modifié.

On constate qu'aujourd'hui, les revenus et la valorisation boursière de la société BioNTech sont le fruit des ventes de doses de leurs vaccins et non le résultat de redevances de brevets, qu'elle ne détient de surcroît pas encore. Finalement, il est difficile d'accuser BioNTech d'avoir fait le choix de l'ARNm modifié pour obtenir des titres de propriété industrielle. C'est bien la science qui a guidé ses décisions, et en particulier celle matérialisée dans les brevets de Kariko et Weissman.

Deuxièmement, toujours dans le même registre, la société Curevac a tenté de mettre sur le marché un vaccin à ARNm non modifié. Or, à la suite de résultats cliniques décevants⁸⁴, l'entreprise a été contrainte d'abandonner son projet de candidat vaccin.

Somme toute, ces deux projets illustrent une nouvelle fois l'influence des brevets de l'Université de Pennsylvanie dans le choix technologique de modifier l'ARN messenger, afin de le stabiliser avant son utilisation.

Aussi, au-delà de leur rôle d'influence, les brevets conduisent à des difficultés sur le volet juridique du processus d'innovation pharmaceutique et de la chaîne d'approvisionnement.

⁸³ Fernando P. Polack, M.D., Stephen J. Thomas, M.D., Nicholas Kitchin, M.D., Judith Absalon, M.D., Alejandra Gurtman, M.D., Stephen Lockhart, D.M., John L. Perez, M.D., Gonzalo Pérez Marc, M.D., Edson D. Moreira, M.D., Cristiano Zerbini, M.D., Ruth Bailey, B.Sc., Kena A. Swanson, Ph.D., et al., *The new england journal of medicine*, « Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine », 10, décembre 2020

⁸⁴ L'efficacité démontrée du candidat vaccin n'était que de 47%, voir communiqué du 16 juin 2021 (<https://www.curevac.com/>)

3.2 Partie 2 | Les difficultés juridiques inhérentes au brevet dans le processus d'innovation pharmaceutique

Le droit des brevets a donc été un des protagonistes du succès des vaccins à ARN messager. En revanche, son pouvoir incitatif indéniable doit être mesuré au regard de son appréhension par le droit des contrats (Titre 1). En effet, en temps de pandémie le brevet est un titre de propriété à l'usage délicat, notamment lorsqu'il se place sous les canons du droit de la concurrence (Titre 2).

3.2.1 Titre 1 | L'engagement contractuel en matière de brevet en temps de pandémie

Bien que les brevets aient permis de motiver les entrepreneurs de la pharmacie au développement de ces nouveaux vaccins, le contexte juridique qui entoure le brevet fragilise son efficacité sur le long terme. En effet, le contexte sanitaire incite à produire une quantité maximale de doses pour permettre une vaccination diligente de la population mondiale. Cependant il apparaît très délicat d'appliquer le principe de la licence d'office aux vaccins anti-covid (Chapitre 1). Aussi, il est intéressant de s'interroger sur la véritable implication des institutions et des entreprises qui s'adonnent à la pratique étonnante du « *patent pledge* » (Chapitre 2).

3.2.1.1 Chapitre 1 | Licence d'office et vaccin covid, l'alliance impossible

La crise de la Covid-19 a mis en évidence des lacunes dans la préparation des États à faire face à une pandémie de cette ampleur⁸⁵. La planète tout entière a été touchée par des pénuries de biens de santé (masques, gel hydroalcoolique, respirateurs, paracétamol, vaccins...). A cela s'est ajouté l'inégalité flagrante pour l'administration de vaccins entre les populations des pays riches et celle des pays à

⁸⁵ On note toutefois, une préparation à une pandémie d'origine aviaire. A ce titre, on retrouve les lignes de production du *Commonwealth Serum Laboratories* (CSL), le partenariat entre le BARDA américain et Sanofi pour notamment garantir la préservation d'un poulailler protégé, ou encore le stockage de doses de *Tamiflu*.

bas revenus⁸⁶. Dans ce contexte, le débat public s'est peu à peu cristallisé autour de revendications moyennant une « levée des brevets », autrement dit une renonciation de la part des brevetés aux droits que leurs confèrent leurs brevets.

Bien qu'il n'existe pas de mécanisme juridique permettant une « levée des brevets » en tant que telle, d'autres outils du droit ont pu susciter l'espoir de l'arrêt de la stigmatisation de la propriété intellectuelle dans l'opinion publique. Pour le comprendre, il faut dans un premier temps expliquer le mécanisme de la licence d'office pour en relever toute la complexité de mise en œuvre, particulièrement dans le contexte du brevet de médicament biologique (Section 1). Dans un second temps, nous réfléchissons sur ce qui est sans doute la solution la plus bénéfique au long terme pour les pays à bas revenus : la licence volontaire et le transfert de technologie (Section 2).

3.2.1.1.1 Section 1 | Licence d'office en matière de brevet de médicament biologique : entre espoir et complexité

Le mécanisme juridique de la licence d'office est prévu à l'article L.613-16 du Code de la propriété intellectuelle (CPI). Lorsque l'intérêt de santé publique est soulevé, il concerne les substances, les compositions, les procédés du médicament, les produits nécessaires à l'obtention du médicament, les procédés d'obtention de ces produits et depuis la loi n°2004-1338 du 8 décembre 2004, les dispositifs médicaux.

La licence d'office présente l'originalité de s'appliquer au brevet de médicament et d'être à la fois une procédure administrative et judiciaire. Ainsi, lorsque l'on est en mesure de démontrer que : « lorsque ces produits, ou des produits issus de ces procédés, ou ces méthodes sont mis à la disposition du public en quantité ou en qualité insuffisantes ou à des prix anormalement élevés, ou lorsque le brevet est exploité dans des conditions contraires à l'intérêt de la santé publique ou constitutives de pratiques déclarées anticoncurrentielles à la suite d'une décision administrative ou

⁸⁶ Mathieu Guerriaud, *L'impossible conciliation du vaccin et de la licence d'office*, 2022, l'auteur explique que : « Fin juillet 2021, l'Europe avait administré dix fois plus de doses que l'Afrique (622 millions de doses contre 61 millions) et la France, à elle seule, plus que l'Afrique entière (68 millions de doses au 22 juillet 2021). »

juridictionnelle devenue définitive »⁸⁷, alors la procédure administrative aboutit à un arrêté motivé du ministre chargé de la propriété industrielle soumettant le brevet au régime de la licence d'office. L'article L. 613-17 précise également que toute personne qualifiée peut solliciter la délivrance d'une licence de cette manière.

Une fois à ce stade, la procédure administrative est conclue et laisse place à la procédure judiciaire prévue aux articles R.613-17 à R.613-25 du Code de la propriété intellectuelle. Cette phase est notamment celle où le montant des redevances dues au breveté est fixé. Toutefois, à la différence d'une licence classique, une licence d'office ne peut pas être exclusive⁸⁸.

Finalement, la licence d'office peut être qualifiée de non volontaire au sens où elle peut se dispenser de l'accord du breveté⁸⁹. Ainsi, elle permet de circonscrire le risque du monopole conféré par le brevet sans pour autant le détruire. Lors de l'application d'une licence d'office le breveté se voit ôté de certaines de ses prérogatives à l'instar de son droit de concession ou de la possibilité de choisir l'opérateur bénéficiaire du dispositif de licence d'office. Cependant, le breveté sera soumis à ce dispositif que de manière temporaire⁹⁰ et recevra une redevance en contrepartie. Remarquons que la licence d'office invoquée pour l'intérêt de la santé publique est un mécanisme juridique qui s'est diffusé à travers le monde, avec 156 pays dotés d'un outil similaire⁹¹.

Par ailleurs, le contexte international difficile sur le sujet de la répartition des doses de vaccins entre les pays, nous amène à présenter la distinction entre la licence d'office et la licence obligatoire. Cette dernière est prévue par le règlement (CE) n°816/2006 permettant à un état importateur d'importer des médicaments fabriqués sous licence dans un autre pays. Cette disposition réglementaire fait suite à la conférence de Doha sur l'accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle

⁸⁷ Article L. 613-16 du CPI

⁸⁸ Michel de Haas, *Brevet et médicament en droit français et en droit européen*, Litec, 1981, n°1003, p. 543

⁸⁹ A l'exception de deux situations : le cas de la pratique anticoncurrentielle et le cas de l'urgence.

⁹⁰ Article L.613-17 du CPI

⁹¹ Organisation mondiale de la propriété intellectuelle (OMPI), Comité permanent du droit des brevets, « Projet de document de référence sur l'exception relative à la concession de licences obligatoire », 24-17 juin 2019

qui touchent au commerce (ADPIC)⁹² qui a reconnu que les états membres de l'organisation mondiale du commerce (OMC), dont les capacités de fabrication dans le secteur pharmaceutique sont insuffisantes ou inexistantes, peuvent recourir de manière effective aux licences obligatoires en faisant appel à des états tiers pour produire et exporter des médicaments^{93,94}.

Dès lors, d'aucuns ont pu espérer que ces mécanismes de licence d'office et obligatoire seraient des alternatives juridiques efficaces pour permettre la production et l'approvisionnement en vaccins anti-covid dans les pays en voie de développement, donnant un point final au débat stérile sur la « levée des brevets ». Malheureusement, l'application de tels mécanismes semble vouée à l'échec du fait de la complexité technique et scientifique d'un vaccin à ARNm. En effet, contrairement aux médicaments produits par le passé sous licence obligatoire⁹⁵, qui étaient synthétisés chimiquement, les vaccins à ARNm sont des médicaments biologiques de nature immunologiques⁹⁶. Ainsi, la nature de ces derniers, leur production ainsi que l'ensemble des contrôles qu'ils nécessitent sont plus complexes que pour les produits de nature chimique. Produire sous licence obligatoire un biosimilaire nécessite des moyens bien plus conséquents que la fabrication d'un générique chimique.

Comme expliqué au chapitre portant sur les brevets de l'ARNm antérieurs à la pandémie, fabriquer ce type de vaccin demande la mise en place d'un procédé hautement technique. D'abord il faut remplacer les bases uridines de l'ARNm en 1-méthyl-pseudouridine pour la stabiliser et éviter sa destruction⁹⁷. Ensuite, il faut modifier la séquence d'ARNm pour procurer une immunogénicité. Et enfin, il faut encapsuler l'ARNm dans des nanoparticules lipidiques chargées positivement, pour permettre son transport dans l'organisme. A cela s'ajoute des étapes de purification tout aussi difficiles à mettre en œuvre.

⁹² Adopté le 15 avril 1994, le texte est annexé à l'Accord instituant l'Organisation mondiale du commerce (OMC)

⁹³ Article 8 de l'accord ADPIC.

⁹⁴ Article 31 de l'accord ADPIC.

⁹⁵ Exemple des États-Unis et du Canada qui ont concédé des licences pour la ciprofloxacine en tant que traitement de la maladie du charbon.

⁹⁶ Guerriaud, « Le vaccin, un médicament devenu l'arme absolue promise contre la covid-19 : une réglementation adaptée ? », *Médecine et Droit*, n°169, 2021, p. 74-80

⁹⁷ Mulligan et al., « Phase I/II study of covid-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults », *Nature*, vol.586, n°7830, 2020, p. 589-593.

Par conséquent, un laboratoire qui souhaiterait s'aventurer dans une copie du vaccin devrait mettre en place des études de comparabilité de son produit avec le vaccin dit princeps⁹⁸. Celles-ci présentent un coût et un niveau technique beaucoup plus exigeant que les études de bioéquivalence nécessaires pour la mise sur le marché d'un médicament générique⁹⁹. En sachant que ces dernières représentent déjà pour les pays à bas revenus d'importantes difficultés, notamment en matière de financement et de recrutement de main d'œuvre qualifiée.

Finalement, réussir à reproduire un médicament biologique s'apparente à un parcours semé d'embûches, tout comme la réalisation d'un biosimilaire de vaccin sous licence d'office, apparaît impossible.

C'est pourquoi, la solution la plus pertinente pour permettre aux États du monde entier d'obtenir ces vaccins à la pointe de la technologie est d'emprunter une démarche plus longue que l'application d'une licence d'office. Celle-ci reposera sur le recours à des licences volontaires vectrices de l'engagement des brevetés pour la mise en place de véritables partenariats de transfert de technologie.

3.2.1.1.2 Section 2 | Une licence volontaire pour un transfert technologique efficient

En raison de l'impossibilité de produire des vaccins anti-covid sous licence d'office ou obligatoire de brevets, les pays à bas revenus peuvent chercher un recours avec la licence volontaire. En effet, plutôt que d'avoir recours à une décision administrative et judiciaire, les laboratoires des pays à bas revenus peuvent tenter d'embarquer les titulaires de brevet dans leur projet pour bâtir une future autonomie industrielle.

Cet objectif de souveraineté industrielle ne peut s'obtenir qu'à travers un transfert technologique rigoureux ne se limitant pas au simple transfert de

⁹⁸ Définition de « princeps » de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé : « Un médicament dit « princeps » ou spécialité de référence est le médicament d'origine à partir duquel sont conçus les médicaments génériques. »

⁹⁹ Cf. aux États-Unis l'amendement de 1984 au Federal Food, Drug, and Cosmetic Act.

connaissances et d'expérience, respectivement le savoir et le savoir-faire. Pour ce faire, la licence volontaire va permettre au laboratoire preneur de licence, de s'accoutumer à l'environnement productif du médicament qu'il va fabriquer. En s'appuyant sur l'expérience technique du breveté, le licencié sera en mesure de reproduire les mêmes conditions de production en bâtissant une installation industrielle dotée du personnel et des équipements adéquats.

Finalement le mécanisme de licence volontaire offre plusieurs avantages. Il rend possible la convergence entre les intérêts du breveté et du licencié. Pour soutenir l'argumentation, on comprend qu'en obtenant le consentement du breveté, un licencié sera toujours mieux accompagné dans son dessein que si le breveté se trouve sous le carcan d'une licence obligatoire. Le laboratoire breveté décidant de délivrer une licence volontairement est de ce fait, pleinement le maître de sa politique de propriété industrielle. Il peut ainsi se projeter dans l'avenir en comptant sur de nouveaux atouts dans son portefeuille stratégique. Il a la possibilité d'obtenir grâce à son licencié de nouveaux marchés, dans des pays jusqu'alors non approvisionnés. Il gagne aussi un partenaire façonnier fiable, habitué à son savoir-faire.

Tout compte fait, la réussite de la licence volontaire en matière de médicament biologique se mesure à l'aune d'une multitude d'exemples. Par exemple, le laboratoire sud-africain Aspen a utilisé la licence volontaire pour produire des antirétroviraux. On note également la volonté récente du laboratoire Roche de développer des transferts de technologies « à condition de trouver un partenaire solide dans les pays en développement »¹⁰⁰ pour l'utilisation de son traitement contre la Covid-19.

Aussi, l'entreprise Roche joint à sa velléité de partenariat, une déclaration précisant sa décision de « ne pas faire valoir ses brevets contre l'utilisation d'Actemra/RoActemra dans le Covid-19 dans les pays à revenu faible ou intermédiaire pendant la pandémie actuelle, ce qui apportera une sécurité juridique aux fabricants de produits biologiques ».

¹⁰⁰ AWP/ATS, Coronavirus : Roche est prêt à des transferts de technologie sous condition. Bilan, 7 septembre 2021, accessible à l'adresse : <https://www.bilan.ch/entreprises/coronavirus-roche-pret-a-des-transferts-de-technologie-sous-condition>.

Or, on peut s'interroger sur le degré d'engagement du laboratoire avec cette simple déclaration. En effet, la pandémie a conduit d'autres sociétés à énoncer des engagements dans des déclarations. C'est le cas notamment de Moderna dont le communiqué est qualifié par les anglo-saxons de « *patent pledge* ».

3.2.1.2 Chapitre 2 | Le « *patent pledge* », frein ou catalyseur de l'innovation

La décision des institutions et des entreprises d'avoir recours au « *patent pledge* » n'est pas un phénomène nouveau. Toutefois, la crise du Covid-19 a donné un nouvel élan à cette démarche notamment à la suite du communiqué de presse du 8 octobre 2020 émis par la société Moderna. Ce dernier manifeste son intention de ne pas opposer ses brevets aux autres fabricants de vaccins, et ce pour toute la durée de l'épidémie¹⁰¹. On recense fin 2020, 129 engagements du type *patent pledge* en lien avec la crise sanitaire¹⁰².

Cet emballement pour les « *patent pledge* » dont la traduction française n'existe pas, mérite que l'on s'y intéresse, principalement pour l'influence qu'ils exercent sur l'innovation. En effet, pour le brevet, on définit le *patent pledge* comme une déclaration unilatérale pour laquelle le titulaire d'un brevet renonce publiquement à exercer tout ou partie des droits exclusifs attachés à son titre¹⁰³.

Dès lors, il faut prendre garde à ne pas confondre cette renonciation avec celle prévue par l'article L.613-24 du CPI. Comprenons en effet, que les brevets mis à disposition continuent d'exister, empêchant le positionnement dans le domaine public des inventions qu'ils visent. Ils rejoignent une zone trouble décrite par Contreras¹⁰⁴

¹⁰¹ Moderna : « We feel a special obligation under the current circumstances to use our resources to bring this pandemic to an end as quickly as possible. Accordingly, while the pandemic continues, Moderna will not enforce our Covid-19 related patents against those making vaccines intended to combat the pandemic. »

¹⁰² Source : Program for information justice and intellectual property (PIJIP).

¹⁰³ On notera en ce sens l'initiative Open Covid Pledge (OPC) qui fournit une solution « clés en main » aux entreprises qui souhaitent libérer leurs droits de propriété intellectuelle de façon rapide et sûre afin de favoriser l'éradication du covid-19.

¹⁰⁴ Contreras, « Patent pledges », art. cit., p. 145 : « *Their voluntary commitments thus occupy a largely uncharted middle ground between the full commercial exploitation of patent rights and the abandonment of those rights to the public domain.* »

entre l'exclusivité et le domaine public. Pour notre étude portant sur les vaccins à ARNm, il est intéressant d'observer le degré d'engagement ainsi que sur les choix opérés par Moderna dans son communiqué.

En effet, l'engagement pris par Moderna porte uniquement sur 7 titres liés au vaccin mRNA-1273¹⁰⁵, alors que d'autres acteurs comme l'université d'Oxford s'engagent sur l'ensemble de ses droits de propriété intellectuelle en lien avec la Covid-19, c'est-à-dire l'assortiment des droits d'auteurs, de dessins et modèles, de droit sui generis sur les bases de données, etc.

Finalement la décision de Moderna de maintenir son exclusivité sur le reste de sa propriété intellectuelle sur son vaccin amenuit l'objectif poursuivi. Ce dernier ambitionne justement de permettre à des acteurs tiers de s'approprier la technologie des vaccins à ARNm.

Définitivement la déclaration de Moderna ressemble à un contrat unilatéral dont l'acceptation est offerte à tous. L'entreprise fait le choix de suivre un schéma d'abstention, dans le fait de ne pas agir en contrefaçon pendant la durée de la pandémie¹⁰⁶. Dès lors, force est de constater que le *patent pledge* de Moderna a une influence modique pour le développement technologique des pays à bas revenus.

Cependant, Moderna est en mesure de corriger cela. En effet, la société de biotechnologie pourrait inscrire son *patent pledge* dans un schéma d'accord de licence gratuite ou à des conditions dites fair reasonable and non-discriminatory (FRAND)¹⁰⁷. Pour ce faire elle pourrait s'inspirer de la stratégie de Roche pour son médicament biologique décrit précédemment¹⁰⁸.

¹⁰⁵ www.modernatx.com/patents.

¹⁰⁶ Moderna : « Moderna will enforce our Covid-19 related patents against those making vaccines intended to combat pandemic. »

¹⁰⁷ Les conditions d'une licence sont dites FRAND lorsqu'il est considéré que les coûts de licences, les obligations légales ou toutes formes de contraintes ne sont pas trop importantes. Elles concernent le plus souvent un brevet essentiel selon les organismes de normalisation qui imposent au détenteur de ce brevet d'accorder des licences d'utilisation pour un prix raisonnable.

¹⁰⁸ Cf Chapitre précédent.

Par ailleurs, le *patent pledge* de Moderna peut se révéler être le ferment d'une insécurité juridique. Plusieurs éléments vont en ce sens. Premièrement, une entreprise qui souhaiterait se lancer dans la fabrication d'une copie du vaccin de Moderna, devrait engager des investissements colossaux, sans avoir de garantie solide sur le fait que Moderna ne reviendra pas sur sa déclaration. De plus, même en appliquant le principe de bonne foi à Moderna, son *patent pledge* ne permet en rien une liberté d'exploitation pour un utilisateur de sa technologie. En effet, nous avons expliqué précédemment que la source de la technologie de l'ARNm était couverte par des brevets, dont Moderna n'est qu'un modeste sous-sous-licencié. Par conséquent, le *patent pledge* de Moderna n'est en rien le déclencheur du déploiement de la technologie ARNm à travers le monde. Il apparaît plutôt comme un coup stratégique manié par Moderna, pour tenter de dénouer le débat sur la levée des brevets. A plus forte raison, soulignons que le 26 août 2022, alors que la pandémie sévissait encore, Moderna a assigné en justice les sociétés Pfizer et BioNTech pour violation de ses brevets, violant ainsi l'engagement de son *patent pledge*¹⁰⁹.

Deuxièmement, en plus de l'insécurité juridique qu'il suscite, le *patent pledge* de Moderna peut potentiellement conduire l'entreprise en dehors du cadre du droit de la concurrence. En effet, il est logique de penser que derrière l'autorisation que Moderna consent sur l'usage de ses brevets, il y a le vœu que le bénéficiaire de son *patent pledge* entre dans un pareil processus, en n'opposant pas à Moderna ses propres brevets. Dans ce contexte, rien n'empêcherait les parties de bâtir des politiques tarifaires communes, activant les radars des autorités de la concurrence.

Ainsi le *patent pledge*, pensé avant tout comme un outil de prévention des batailles juridiques autour des brevets, peut donc instiguer une insécurité juridique faisant du brevet un sujet d'ampleur pour le droit de la concurrence.

¹⁰⁹ « Complaint for patent infringement », MODERNATX, INC. and MODERNA US, INC., Plaintiffs v. PFIZER INC., BIONTECH SE, BIONTECH MANUFACTURING GMBH, and BIONTECH US INC., Defendants. (August 26, 2022).

3.2.2 Titre 2 | Brevets covid et concurrence : influence sur l'innovation

Les textes encadrant les rapports entre entreprises et notamment ceux relatifs au respect d'une concurrence saine, mettent au défi les titulaires de brevets anti-covid. Il est vrai que sous certains aspects les entreprises du vaccin à ARN messager paraissent oligopolistiques. Cette situation, nous interroge sur le traitement réservé à cette nouvelle technologie par le droit de la concurrence (Chapitre 1), et notamment vis-à-vis du « *patent thicket covid* », véritable outil du ralentissement de la concurrence (Chapitre 2).

3.2.2.1 Chapitre 1 | La technologie ARNm et le droit de la concurrence

La réussite rapide des entreprises à l'origine du vaccin, a conduit naturellement au partage du marché de l'ARN messager entre seulement deux acteurs. Or, au regard de l'urgence pandémique, la question d'interpréter les brevets anti-covid sous le spectre de la théorie des infrastructures essentielles est apparue comme pleinement légitime (Section 1). Ensuite, il convient de rappeler que la position oligopolistique privilégiée de ces entreprises leur impose une vigilance de tout instant dans leurs comportements (Section 2).

3.2.2.1.1 Section 1 | Les brevets vaccins à ARNm au défi de la théorie des infrastructures essentielles

Seules deux entités sont en 2022 en mesure de distribuer des vaccins à ARNm contre la Covid-19 : la société Moderna Therapeutics et l'association BioNTech/Pfizer. Ensemble, elles se partagent le marché de la vaccination à ARNm et par extension celui du marché de la vaccination anti-covid, puisque c'est bien cette technologie vaccinale qui s'est imposée jusqu'à aujourd'hui comme la plus efficace. Cela conduit naturellement à une réflexion autour du rôle prééminent de ces entités propriétaires de titres. Ces derniers sont devenus tout au long de la pandémie des vecteurs indispensables au développement d'une concurrence nécessaire pour qu'aucun pays ne soit isolé dans le combat contre le virus.

Pour ce faire, le droit de la concurrence prend effet en suivant sa vocation usuelle d'incitation des titulaires de monopole au partage de leurs titres avec la concurrence. Ces considérations nous conduisent logiquement à nous intéresser à la théorie qui a émergé de l'interprétation de l'article 102 du Traité sur le fonctionnement de l'Union européenne (TFUE).

Le paragraphe 1 de l'article 102 du TFUE dispose : « qu'est incompatible avec le marché intérieur et interdit, dans la mesure où le commerce entre États membres est susceptible d'en être affecté, le fait pour une ou plusieurs entreprises d'exploiter de façon abusive une position dominante sur le marché intérieur ou dans une partie substantielle de celui-ci »¹¹⁰. Cette théorie est celle des infrastructures essentielles.

D'abord initiée aux Etats-Unis au début du XXème siècle, elle fut consacrée en Europe dans les années 1990 par une affaire *Magill*¹¹¹. Elle a ensuite été confirmée dans le secteur pharmaceutique avec l'affaire *IMS Health*¹¹² en Allemagne avec une décision de la Cour de justice des communautés européennes (CJCE) indiquant que le refus, opposé par une entreprise qui détient une position dominante et qui est titulaire d'un droit de propriété intellectuelle sur une structure modulaire indispensable pour la présentation de données sur les ventes régionales de produits pharmaceutiques dans un État membre, d'octroyer une licence pour l'utilisation de cette structure à une autre entreprise, qui souhaite également fournir de telles données dans le même État membre, constitue un abus de position dominante au sens de l'article 82 CE.

Cette position jurisprudentielle laisse à penser que Moderna Therapeutics et BioNTech/Pfizer pourraient se retrouver en délicatesse vis-à-vis du droit de la concurrence, si leurs propriétés sur la technologie à ARNm étaient qualifiées par un juge d'infrastructures essentielles. Fort heureusement pour les sociétés biopharmaceutiques, un tel cas de figure a de très faibles chances d'aboutir. En effet,

¹¹⁰ C.com., art. L. 420-2 al. 1er

¹¹¹ CJCE, 6 avril 1995, aff.jtes C-241/91 P et C-242/91 P, Radio Telefis Eireann (RTE) et Independant Television Publication Ltd (ITP) contre Commission.

¹¹² CJCE, 29 avril 2004, C-418/01.

la décision récente de la CJUE du 25 mars 2021 dans l'affaire *Slovak Telekom*¹¹³, vient assouplir la rigueur apparente des institutions européennes de la concurrence. Soulignons deux informations clés de cette jurisprudence. D'abord, la Cour précise qu'« une entreprise dominante serait moins prompte à investir dans des installations efficaces si elle pouvait se voir contrainte, sur simple demande de ses concurrents, de partager avec eux les bénéfices tirés de ses propres investissements. ». Il est difficilement concevable de voir les entreprises de l'ARNm recevoir une sanction si elles refusent de partager le fruit de leurs travaux. Ce serait « particulièrement attentatoire à la liberté de contracter et au droit de propriété de l'entreprise dominante ». Enfin, la Cour conclue que « lorsqu'une entreprise dominante refuse de donner accès à une infrastructure qu'elle a développée pour les besoins de sa propre activité, la décision d'obliger cette entreprise à octroyer cet accès ne peut se justifier, sur le plan de la politique de la concurrence, que lorsque l'entreprise dominante dispose d'une véritable mainmise sur le marché concerné ». Ce pouvoir ne semble pas à première vue constitué le principal grief porté à l'encontre des titulaires de l'ARNm. Rien n'empêche les entrepreneurs de prendre les mêmes licences et sous-licences que Moderna Therapeutics et BioNTech/Pfizer pour développer des vaccins à ARNm différents.

Dès lors, avec cet assouplissement jurisprudentiel, il semble désormais impossible d'imposer aux titulaires de brevets sur les vaccins une obligation de licencier à leurs concurrents. C'est pourquoi, les brevetés en profitent en jouant avec des arguments toujours plus inventifs afin de se prévenir de tout comportement laissant supposer qu'ils abusent de leur position privilégiée.

3.2.2.1.2 Section 2 | L'ARNm ou l'art d'éviter l'abus de position dominante

Plusieurs stratégies s'offrent à Moderna et BioNTech/Pfizer pour contourner l'éventuelle accusation d'abuser de leur position dominante. Tout d'abord, ils peuvent forger une défense en réussissant à prouver que leur position sur le marché n'est pas une position de dominance. En effet, le secteur pharmaceutique a la particularité de donner l'impression que pour chaque médicament dit princeps, un laboratoire serait

¹¹³ CJUE, 3^e ch., 25 mars 2021, aff. C-165/19, *Slovak Telekom a.s c/ Commission*.

en monopole sur son propre marché. Or, ceci est un raccourci à éviter puisqu'au-delà de la substitution d'un princeps par son générique, il est très fréquent de trouver des alternatives thérapeutiques aux molécules princeps.

En l'occurrence, le marché vaccinal anti-covid n'est pas dominé par un seul laboratoire, bien au contraire, il est parfaitement possible de considérer que plusieurs vaccins sont situés sur le même marché. Les acheteurs ont en effet le choix entre les deux vaccins à ARNm mais aussi le choix pour le vaccin AZD1222 d'AstraZeneca¹¹⁴ ou le Janssen de Johnson & Johnson¹¹⁵, tous deux utilisant un vecteur viral plutôt que de l'ARNm. Il n'est donc pas à ce stade concevable de condamner selon les dispositions prévues à l'article 102 TFUE Moderna et Pfizer/BioNTech.

Pour contrer cet argument, d'aucuns pourraient accuser les entreprises des vaccins à ARNm d'abuser d'une « position dominante collective » au sens de l'article 102 du TFUE, qu'elle se partagerait dans un oligopole. Il est tout à fait juste de dire que Moderna et Pfizer/BioNTech donnent l'impression d'un partage dual du marché du vaccin¹¹⁶. Toutefois, la jurisprudence plaide en leur faveur. Dans l'affaire *Cewa*¹¹⁷, la Cour a précisé que pour qualifier une position dominante collective il fallait réussir à déterminer une « entité collective » en indiquant que « l'expression « plusieurs entreprises » figurant à l'article 102 du traité implique qu'une position dominante peut être détenue par deux entités économiques, juridiquement indépendantes l'une de l'autre, à condition que, du point de vue économique, elles se présentent ou agissent ensemble sur un marché spécifique, comme une entité collective. » De nouveau, il apparaît inconcevable d'imaginer que si Moderna ou Pfizer/BioNTech étaient amenés à refuser d'octroyer une licence, ils puissent être sanctionnés en application de l'article 102 du TFUE. Ces sociétés sont parfaitement indépendantes juridiquement et économiquement sur leur marché.

Pour autant, le droit de la concurrence offre des perspectives intéressantes pour soutenir l'effort de crise. Premièrement il permet de faciliter l'apparition de coopération

¹¹⁴ Autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle au 29 janvier 2021.

¹¹⁵ AMM conditionnelle au 11 mars 2021.

¹¹⁶ Au 1^{er} avril 2021, la répartition des vaccins anti-covid était à 75% portée par les vaccins à ARNm (principalement celui de Pfizer/BioNTech), Commission Européenne (CE).

¹¹⁷ CJCE, 16 mars 2000, aff. C-395 et 396/96, pt 36.

entre les laboratoires pour la conduite de leurs R&D. Les membres du Réseau européen de concurrence (REC) ont expliqué « la nécessité pour les entreprises de coopérer afin d'assurer la fourniture et la distribution équitable de produits rares à tous les consommateurs. Dans les circonstances actuelles, le REC n'interviendra pas activement contre les mesures nécessaires et temporaires mises en place afin d'éviter une pénurie d'approvisionnement »¹¹⁸.

Deuxièmement, le droit de la concurrence permet de veiller à un exercice responsable du pouvoir de marché¹¹⁹ et de lutter contre les comportements opportunistes d'éventuels acteurs profitant de la crise. A ce sujet, les membres de la REC indiquent qu' « il est de la plus haute importance de veiller à ce que les produits considérés comme essentiels pour protéger la santé des consommateurs dans la situation actuelle (par exemple, les masques faciaux et le gel assainissant) restent disponibles à des prix compétitifs. Le REC n'hésitera pas à prendre des mesures contre les entreprises qui profitent de la situation actuelle en pratiquant la collusion ou en abusant de leur position dominante ».

Pour résumer, il faut garder à l'esprit que ce n'est pas le pouvoir de marché obtenu grâce au brevet qui est condamnable, c'est quand on abuse de ce pouvoir que le droit de la concurrence s'exercera.

Une autre pratique désignée par « *patent thicket* » ou « *patent cluster* » vient limiter la concurrence. Les laboratoires des vaccins anti-covid ne semblent pas échapper à ce fléau.

3.2.2.2 Chapitre 2 | Le « *patent thicket Covid* » ou l'art subtil d'affaiblir la concurrence

Pour les entreprises des secteurs hautement technologiques, où les innovations se forgent au prix d'avancées incrémentales ou cumulatives, les investissements sont

¹¹⁸ Voir communiqué de presse sur les sites internet des autorités nationales, (en France : www.autoritedelaconcurrence.fr/).

¹¹⁹ Définition du pouvoir de marché de la CE : « En économie, le pouvoir de marché désigne la capacité des entreprises à fixer des prix supérieurs au coût marginal d'une manière que ceci soit rentable ».

si importants que le monopole offert par un brevet apparait dès fois bien mince au regard de l'âpreté de la compétition économique qui s'opère. Le phénomène du « *patent thicket* » répondant à ce besoin de sécurité, s'est donc progressivement immiscé dans ces domaines, et nous le retrouvons dans la technologie du vaccin à ARNm (Section 1). Le blocage du marché que ce phénomène engendre n'est pas sans solution si l'on est prêt à adapter le traitement juridique des questions qu'il soulève (Section 2).

3.2.2.2.1 Section 1 | « *Patent thicket* » et Covid-19

Tout au long de notre étude, nous avons mis en évidence le rôle déterminant des brevets dans l'incitation à innover. Nous avons aussi souligné leur pouvoir d'exclusion des tiers d'un marché par le monopole temporaire conféré à l'innovateur sur le fruit de sa R&D. Dès lors, en raison de la fugacité du monopole¹²⁰ et de la nécessité d'obtenir un retour sur investissement, les entreprises innovantes tentent d'accroître leur emprise sur une technologie en utilisant stratégiquement leurs actifs immatériels. Cet usage peut parfois se draper d'une certaine malice confinant à des pratiques abusives. Dans ce contexte, le phénomène du « *patent thicket* » nécessite une approche juridique concrète.

En effet, le « *patent thicket* » ou « patent cluster » traduit en français par « maquis de brevets » ou « grappes de brevets » est une pratique qui consiste à multiplier les demandes de brevets dans un secteur déterminé afin de cloisonner la recherche et d'empêcher l'arrivée de nouveaux entrants sur le marché.

Le professeur Carl Shapiro met en garde contre le « *patent thicket* » en le définissant comme « un réseau dense de droits de propriété intellectuelle qui se chevauchent et qui contraignent l'entreprise à se frayer un chemin à travers ce réseau pour pouvoir commercialiser une nouvelle technologie¹²¹ ». Il apparait donc essentiel pour les autorités de la concurrence de prendre en considération ce phénomène, comme ce fut le cas dans le rapport d'enquête de la Commission Européenne du 8

¹²⁰ Article L. 611-2 du CPI : « les brevets d'invention, délivrés pour une durée de 20 ans ».

¹²¹ Carl Shapiro, « Navigating the Patent Thicket: Cross licences, Patent Pools, and Standard Setting » in Jaffe, Lerner, Stern (dir), Innovation Policy and the Economy, vol. 1 MIT Press, 2001 p. 119 et s.

juillet 2009, qui soulevait la dangerosité de cette stratégie de dépôt de brevet menée par les laboratoires princeps, afin d'étendre la protection et la durée de leurs de titres de propriété intellectuelle¹²².

Ce rapport indiquait également que ces laboratoires sont conscients que certaines de leurs demandes ne sont pas très sérieuses, le rapport explique « que les médicaments individuels sont protégés par jusqu'à pratiquement 100 familles de brevets portant sur un produit particulier, ce qui peut représenter jusqu'à 1300 brevets et/ou demandes de brevets en instance dans l'ensemble des États membres ». En étendant artificiellement la protection de leurs inventions, les laboratoires princeps empêchent la concurrence d'apparaître. Il devient de plus en plus difficile pour un laboratoire de développer un médicament générique pourtant indispensable à la pérennité des systèmes de soins de États.

Le *patent thicket* vient donc embouteiller tout un secteur technologique, en réduisant drastiquement les vellétés des concurrents, à continuer à innover. Mais qu'en est-il de la technologie ARNm ?

Entre 2019 et 2021, on dénombre 117 brevets publiés¹²³ portant sur cette technologie. Le jeu de licence présenté en figure 14, n'est donc qu'une partie d'une grappe qui semble de plus en plus impénétrable.

Le droit de la propriété industrielle ne s'est pour l'instant pas saisi des problèmes initiés par les *patent thickets*. Mais, fort de l'expérience issue de crise pandémique, et de la connaissance du droit positif, nous pouvons envisager quelques pistes de réflexion.

¹²² Commission Européenne, « Synthèse du rapport d'enquête sur le secteur pharmaceutique », 8 juillet 2009.

¹²³ <https://data.inpi.fr/>

3.2.2.2 Section 2 | L'adaptation juridique au « *patent thicket* »

Les *patent thickets* restreignent le processus d'innovation sur une technologie en cloisonnant l'entrée sur le marché pour les éventuels concurrents. La multitude des dépôts de brevets couvrant l'ARNm, qui ne seront en définitive, pas ou insuffisamment exploités, agissent comme des barrières à l'entrée du marché du vaccin. Le *patent thicket* de l'ARNm avec ces 117 dépôts en deux ans sera peut-être qualifié de pratique abusive pour certains déposants, de telle sorte qu'ils pourraient éventuellement être sanctionnés par le droit de la concurrence¹²⁴.

Pour sortir de cette impasse, soulignons deux solutions envisageables émanant du droit positif. La première a été identifiée par le comité consultatif de l'office européen des brevets (OEB) en 2013¹²⁵. Elle consisterait à réduire les délais d'obtention des brevets avec l'objectif que les déposants privilégient la qualité de ces derniers plutôt que leur quantité. Selon ce principe, les entreprises ne pourraient plus miser sur l'allongement artificiel de leur monopole de fait, en jouant sur les délais d'instruction des dépôts.

Le directeur général de l'Institut national de la propriété intellectuelle (INPI), a suivi ce conseil¹²⁶ en instituant une procédure de délivrance accélérée pour les demandes de brevet ayant pour objet un traitement ou dispositif anti-covid ou participant au diagnostic ou au traitement du Covid-19. L'objectif d'une délivrance dans un délai de 24 mois à compter du dépôt est celui sur lequel s'engage l'INPI.

Une deuxième solution est envisagée par Maître Matthieu Dhenne, qui appelle de ses vœux une revitalisation du mécanisme de la licence d'office, qui selon lui présenterait un caractère incitatif inattendu¹²⁷. Son analyse se poursuit en précisant que « le mécanisme pourrait servir de levier pour que les États puissent encourager les fabricants brevetés à délocaliser des usines sur leurs territoires et/ou à baisser les

¹²⁴ Jourdain-Fortier, Moine- Dupuis (dir), *Les pratiques de l'industrie pharmaceutique au regard du droit de la concurrence*, LexisNexis, 2010 ; Frison-Roche (dir), *Concurrence, santé publique, innovation et médicament*, *op.cit.*

¹²⁵ OEB, *Workshop on Patent Thickets, Report*, 2012, spec. p. 10.

¹²⁶ Décision n°2021-65 du 21 avril 2021.

¹²⁷ Dhenne, « Covid-19 : l'espoir d'un « monde d'après » pour la propriété intellectuelle ? », D. 2020 p.2257, n°9 et s.

prix, notamment pour donner accès aux soins de santé en temps de pandémie et pour relancer leur économie après ladite pandémie ».

Enfin, toujours avec l'objectif de favoriser les échanges technologiques, il est envisageable d'inciter les titulaires de brevets à construire un pool de brevets avec le concours de licences croisées. Sans les contraindre, les brevetés s'engageraient à licencier à des conditions FRAND, facilitant la coopération entre les acteurs. Enfin, force est de constater la valeur que représente cette dernière idée pour les institutions. En l'espèce notons que l'organisation mondiale de la santé (OMS) a conclu un accord Covid-19 technology access pool ou C-TAP¹²⁸, regroupant des technologies autour du Covid-19.

¹²⁸ <https://www.who.int/initiatives/covid-19-technology-access-pool>

4 Conclusion

Les vaccins à ARN messenger représentent une véritable révolution pour l'univers de l'innovation pharmaceutique. La maniabilité et le potentiel de cette technologie se sont pleinement exprimés dans la lutte contre la pandémie du Covid-19. Le passage d'un code génétique, à la délivrance de milliard de doses de vaccins en moins d'une année relève d'un exploit qui marquera l'histoire scientifique.

En parallèle de cela, notre étude a mis en évidence que pour un grand nombre d'entreprises, les brevets représentaient une partie non négligeable de leur patrimoine. Il est vrai que les sociétés de biotechnologies, comme Moderna et BioNTech, au sein desquels les lois du capital-risque décident des innovations futures, les brevets constituent leurs principaux actifs. En plus de participer à la valorisation de ces sociétés, ils jalonnent le progrès technologique en indiquant les trajectoires suivies par les chercheurs.

Après son appréhension économique, contractuelle et concurrentielle, le brevet s'est affirmé comme l'outil juridique essentiel au processus d'innovation. C'est lui qui a permis d'accélérer le passage entre la recherche fondamentale sur l'ARNm, vers la recherche appliquée sur les vaccins à ARNm.

Aussi, le brevet doit être considéré comme l'instrument du financement et du refinancement de l'innovation. Il est la variable indispensable pour emporter la confiance des investisseurs. Or, nous avons vu que cette confiance est parfois malmenée par les décisions des institutions dirigeantes. En ce sens, la décision de juin 2022 prise par l'OMC d'autoriser les pays en développement de lever, pendant cinq ans, les brevets sur les vaccins anti-covid sous certaines conditions, interroge.

Au regard de l'inutilité d'une telle mesure¹²⁹, la réaction des investisseurs à cette déclaration nous éclairera sans doute encore plus, sur le rôle d'influence des brevets dans les choix technologiques de demain.

¹²⁹ En 2022, on note une « surproduction mondiale de vaccins Covid », Robert Blasters, disponible sur le site : <https://www.village-justice.com/articles/covid-organisation-mondiale-commerce-approuve-juin-2022-levee-temporaire-des,43392.html>

5 Bibliographie

Bibliographie du Thème 1

- Les 17 Objectifs de Développement Durable (ODD) adopté par l'ensemble des États Membres de l'ONU (Organisation des Nations Unies)
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 5, 536–544 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- Rozhgar A. Khailany, Muhamad Safdar, Mehmet Ozaslan, *Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2*, *Gene Reports* 19 (2020) 100682
- Irwin Jungreis, « Conflicting and ambiguous names of overlapping ORFs in the SARS-CoV-2 genome: A homology-based resolution », *Virology*, 2021
- Peter Schmidtke, « SARS-CoV-2 - part 2 - From the viral genome to protein structures », *discngine*, 2020
- Chakraborty and S.Parvez, « COVID-19: An overview of the current pharmacological interventions, vaccines, and clinical trials » *Biochemical Pharmacology* 180 (2020) 114184
- Imane Jamai Amir, « Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique », *Option/Bio.*, 2020
- L. Casalino, Z. Gaieb, J. A. Golsmith, C. K. Hjorth, A. C. Dommer, A. M. Harbinson, C. A. Fogarty, E. P. Barros et al., « Beyond sheilding : The roles of glycans in the SARS-CoV-2 spike protein », *ACS Cent. Sci.* 6 (2020), no. 10, p. 1722-1734
- Felix Rey, « Structure-function relations of the SARS-CoV-2 spike proein and impact of mutations in the variants of concern », *Les comptes-rendus. Biologie, Institut de France, Académie des sciences, Volume 344, issue 1 (2021), p. 77-110*
- Romarao Poduri, Gaurav Joshi, Gowraganahalli Jagadeesh, « Drugs targeting various stages of the SARS-COV-2 life cycle : Exploring promising drugs for the treatment of Covid-19 », *Cellular signalling, Volume 74, octobre 2020, 109721*

- Erwan Sallard et al, « Tracing the origins of SARS-COV-2 in coronavirus phylogenies », *Med, Sci (Paris)* 2020 ; 36 : 783-796
- Akiko Iwasaki, « Innate immunity to influenza virus infection », *Nature Reviews Immunology*, 2014
- Luca Piccoli, « Mapping Neutralizing and Immunodominant Sites on the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain by Structure-Guided High-Resolution Serology », *Cell*, 2020
- A. Arcanjo, « The emerging role of neutrophil extracellular traps in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (COVID-19) », *Nature - Sci Rep*, 2020
- Francesca Coperchini, « The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system », *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2020
- Verbeke R, Lentacker I, De Smet S, Dwitte H. Three decades of messenger RNA vaccine development, *Nano Today* 2019: 100766
- L.Y. Du, Y. Yang, Y.S. Zhou, L. Lu, F. Li, S.B. Jiang, MERS-CoV spike protein: a key target for antivirals, *Expert. Opin. Ther. Tar.* 21 (2017) 131-143.
- X.C. Tang, S.S. Agnihothram, Y.J. Jiao, J. Stanhope, R.L. Graham, E.C. Peterson, Y. Avnir, A.S Tallarico, J. Sheehan, Q. Zhu, et al., Identification of human neutralizing antibodies against MERS-CoV and their role in virus adaptative evolution, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111 (2014) (pp. 6863-6863).
- Rein Verbeke, *et al* « The dawn of mRNA vaccines: The COVID-19 case », *Journal of Controlled Release* 333 (2021) 511-520
- D.M. Mauger, B.J. Cabral, V. Presnyak, S.V. Su, D.W. Reid, B. Goodman, K. Link, N. Khatwani, J.Reynders, M.J. Moore, et al., mRNA structure regulates protein expression through changes in functional half-life, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 116 (2019) 24075.
- H.K. Wayment-Steele, D.S. Kim, C.A Choe, J.J. Nicol, R. Wellington-Oguri, A.M. Watkins, R.A.P. Sperberg, P.-S. Huang, E. Participants, R. Das, Theoretical basis for stabilizing messenger RNA through secondary structure design, *bioRxiv* (2021) (Preprint).
- Résumé des caractéristiques du produit : COVID-19 Vaccine Moderna, dispersion injectable, Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19

- Résumé des caractéristiques du produit : Cominarty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19
- https://fr.sinopeg.com/mrna-vaccine-lnp-delivery-system-technology-introduction-and-excipients-supply_n41
- U. Sahin, A. Muik, I. Volger, E. Derhovanessian, L.M. Kranz, M. Vormehr, J.Quandt, N.Bidmon, A. Ulges, A. Baum, et al., BNT162b2 induces SARS-CoV-2-neutralising antibodies and Tcells in humans, medRxiv (2020).
- L.A Jackson, E.J. Anderson N.G. Roupheal, P.C. Roberts, M. Makhene, R.N. Coler, M.P. McCullough, J.D. Chappell, M.R. Denison, L.J. Stevens, et al., An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 – preliminary report, N.Engl. J. Med. 383 (2020) 1920-1931.
- U. Sahin, A. Muik, I. Volger, E. Derhovanessian, L.M. Kranz, M. Vormehr, J.Quandt, N.Bidmon, A. Ulges, A. Baum, et al., BNT162b2 induces SARS-CoV-2-neutralising antibodies and Tcells in humans, medRxiv (2020).
- L.A Jackson, E.J. Anderson N.G. Roupheal, P.C. Roberts, M. Makhene, R.N. Coler, M.P. McCullough, J.D. Chappell, M.R. Denison, L.J. Stevens, et al., An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 – preliminary report, N.Engl. J. Med. 383 (2020) 1920-1931.
- Polack, F. P. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 383, 2603-2615, doi:10.1056/NEJMoa2034577 (2020)
- Baden, L. R. *et al.* Efficacité et sécurité du vaccin mRNA-1273 SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 384, 403-416, doi:10.1056/NEJMoa2035389 (2021)
- Thomas, S. J *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med*, doi:10.1056/NEJMoa2110345 (2021)
- SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among Us veterans during 2021 : Barbara A.Cohn, Piera M.Cirillo, Catalin C. Murphy, Nickilou Y.Krigbaum, Arthur W.Wallace, *Science*, 4 novembre 2021
- SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among US veterans during 2021 : Barbara A.Cohn, Piera M.Cirillo, Caitlin C. Murphy, Nickilou Y.Krigbaum, Arthur W.Wallace, *Science*, 4 novembre 2021.
-

Bibliographie du Thème 2

A | Textes

- Code de la propriété intellectuelle
- Loi du 5 juillet 1844
- Décret n°53-971 du 30 septembre 1953
- Ordonnance (n°59-250 du 4 février 1959)
- Amendement de 1984 au Federal Food, Drug, and Cosmetic Act
- Accord instituant l'Organisation mondiale du commerce (OMC)
- Program for information justice and intellectual property (PIJIP)
- Traité sur le fonctionnement de l'Union européenne (TFUE)

B | Ouvrages généraux

- Droit de la propriété intellectuelle :
 - Nicolas Binctin, *Stratégie d'entreprise et propriété intellectuelle*, LGDJ, 1^{er} édition, 2015.
- Droit de la concurrence :
 - Jouradain-Fortier, Moine- Dupuis (dir), *Les pratiques de l'industrie pharmaceutique au regard du droit de la concurrence*, LexisNexis, 2010.
 - Frison-Roche (dir), *Concurrence, santé publique, innovation et médicament*,
- Économie de l'innovation :
 - Stigler, G.J., *The theory of price*, New York, Macmillan, 1966.
 - Coase, Ronald H. The Problem of Social Cost. *J. Law & Econ.*
 - Garrett Hardin, *The Tragedy of the Commons*, *Science*, vol. 162, n°3859, 13 décembre 1968.

C | Ouvrages spéciaux

- Dictionnaires :
 - Gérard Cornu, *Vocabulaire juridique*, PUF, Association Henri Capitant, 12^e édition, 2018

- Glossaire des termes de l'Union Européenne,
- Le Petit Robert, op. Cit.,
- Définition de « princeps » de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

D | Articles

- Dahlman C. J., « The Problem of Externality », *The journal of Law and Economics*,
- Michael A. Heller, *The tragedy of the Anticommons: Property in the Transition from Marx to Markets* in *Harvard Law Review* vol. 11, N°3, Janvier 1998, pages 621 à 688
- Antoine Leca, *Un thème récurrent dans l'histoire du droit depuis 1844 : l'exception pharmaceutique dans le droit des brevets*, 2022.
- Bouaziz (F.), « Levée des brevets : les « big pharma » préparent la réplique » : *Libération*, 7 mai 2021
- Gavira et Kilic, *Nature Biotechnology* 2021, 39, p. 546-549.
- Kariko *et al.*, *Immunity* 2005, 23, p. 165-175.
- Morais *et al.*, *Frontiers in Cell an Developmental Biology* 2021
- Lionel Vial, *Les brevets, un obstacle au développement de vaccins contre la covid-19 ?*, 2022, p. 5
- Martinon F, Krishnan S, Lenzen G, Magné R, Gomard E, Guillet JG, Lévy JP, Meulien P. *Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA. Eur J Immunol. 1993*
- Fernando P. Polack, M.D., Stephen J. Thomas, M.D., Nicholas Kitchin, M.D., Judith Absalon, M.D., Alejandra Gurtman, M.D., Stephen Lockhart, D.M., John L. Perez, M.D., Gonzalo Pérez Marc, M.D., Edson D. Moreira, M.D., Cristiano Zerbini, M.D., Ruth Bailey, B.Sc., Kena A. Swanson, Ph.D., et al., *The new england journal of medicine*, « Safety and efficacy of the BNT162b2 m RNA Covid-19 Vaccine », 10, décembre 2020
- Mathieu Guerriaud, *L'impossible conciliation du vaccin et de la licence d'office*, 2022
- Michel de Haas, *Brevet et médicament en droit français et en droit européen*, Litec, 1981, n°1003, p. 543

- Guerriaud, « Le vaccin, un médicament devenu l'arme absolue promise contre la covid-19 : une réglementation adaptée ? », *Médecine et Droit*, n°169, 2021, p. 74-80
- Mulligan et al., « Phase I/II study of covid-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults », *Nature*, vol.586, n°7830, 2020, p. 589-593.
- Contreras, « Patent pledges », art. cit., p. 145 : « *Their voluntary commitments thus occupy a largely uncharted middle ground between the full commercial exploitation of patent rights and the abandonment of those rights to the public domain.* »
- Carl Shapiro, « Navigating the Patent Thicket: Cross licences, Patent Pools, and Standard Setting » in Jaffe, Lerner, Stern (dir), *Innovation Policy and the Economy*, vol. 1 MIT Press, 2001 p. 119 et s.
- Dhenne, « Covid-19 : l'espoir d'un « monde d'après » pour la propriété intellectuelle ? », *D.* 2020 p.2257, n°9 et s.

E | Jurisprudence

- TGI Paris, 3^{ème}, 22-11-2012, n°10/18196
- C.com., art. L. 420-2 al. 1er
- CJCE, 6 avril 1995, aff.jtes C-241/91 P et C-242/91 P, Radio Telefis Eireann (RTE) et Independant Television Publication Ltd (ITP) contre Commission.
- CJCE, 29 avril 2004, C-418/01.
- CJUE, 3^e ch., 25 mars 2021, aff. C-165/19, *Slovak Telekom a.s c/ Commission*.
- CJCE, 16 mars 2000, aff. C-395 et 396/96, pt 36.
- Décision n°2021-65 du 21 avril 2021.
- « Complaint for patent infringement », MODERNATX, INC. and MODERNA US, INC., Plaintiffs v. PFIZER INC., BIONTECH SE, BIONTECH MANUFACTURING GMBH, and BIONTECH US INC., Defendants. (August 26, 2022).

F | Brevets

- Brevet européen : EP0180638B1
- Demande internationale WO2007/024708 déposée le 21 août 2006 au nom de The Trustees of the University of Pennsylvania.

G | Avis

- Comité permanent du droit des brevets, « Projet de document de référence sur l'exception relative à la concession de licences obligatoire », 24-17 juin 2019.
- Commission Européenne, « Synthèse du rapport d'enquête sur le secteur pharmaceutique », 8 juillet 2009.
- OEB, *Workshop on Patent Thickets, Report*, 2012, spec. p. 10.

H | Sites internet

- <https://www.nytimes.com/fr/2020/11/13/science/coronavirus-vaccin-BioNTech-Pfizer.html>
- <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1984/summary/>
- <https://www.curevac.com/>
- <https://www.bilan.ch/entreprises/coronavirus-roche-pret-a-des-transferts-de-technologie-sous-condition>
- www.autoritedelaconcurrence.fr/
- <https://data.inpi.fr/>
- <https://www.who.int/initiatives/covid-19-technology-access-pool>

6 Figures

- **Figure 1** : Tableau récapitulatif de la taxonomie de certains coronavirus en comparaison avec la taxonomie de l'Homme.
- **Figure 2** : Représentation schématique de la structure génomique du SARS-CoV-2.
- **Figure 3** : Schéma présentant les différentes parties du SARS-CoV-2.
- **Figure 4** : Représentation en ruban de la protéine S modélisée par dynamique moléculaire sur la membrane virale et basée sur des structures de tomographie cryo-électronique de résolution intermédiaire de la protéine S sur particules virales inactivées.
- **Figure 5** : Schéma linéaire de la protéine S indiquant la position des sous-unité individuelles S1 et S2, les segments transmembranaire (TM), les domaines individuels et les sites de clivage.
- **Figure 6** : Schéma représentant les clivages de la protéine S.
- **Figure 7** : Schéma représentant le cycle de vie du SARS-CoV-2.
- **Figure 8** : Schéma représentant l'ARNm codant pour la protéine S présent dans les vaccins.
- **Figure 9** : Représentation de la substitution Uridine / N1-methylpseudouridine.
- **Figure 10** : Mécanisme d'action des vaccins à ARNm du point d'injection au système lymphatique.
- **Figure 11** : Mécanisme d'action des vaccins à ARNm au niveau intracellulaire.
- **Figure 12** : Réponse immunitaire innée après une vaccination par un vaccin à ARNm.
- **Figure 13** : Efficacité du vaccin en fonction du temps contre l'infection par le SRAS-CoV-2, estimée à partir de modèles de risques proportionnels de Cox, ajustés en fonction de l'âge, de la race, de l'origine ethnique, du sexe et du score de comorbidité.
- **Figure 14** : Maillage des brevets et contrats de licence sur la technologie ARN messenger. (*Nature biotechnology*, 2021)
- **Figure 15** : Évolution du nombre de dépôts de demandes de brevets en lien avec la Covid-19 par mois, entre décembre 2019 et décembre 2020. (Lionel Vial)

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : HAON
Prénom : Sébastien

Titre de la thèse :

Vaccins à ARN messenger : une épopée scientifique saisie par la propriété industrielle

Mots-clés :

**VACCINS – ARN MESSENGER – COVID-19 - BREVET – INNOVATION –
TECHNOLOGIES PHARMACEUTIQUES**

Résumé :

La pandémie du Covid-19 a profondément bouleversé les équilibres mondiaux. Le Sars-CoV-2 à l'origine de la crise, a engendré une myriade de défis pour la communauté scientifique. D'abord dans la caractérisation des spécificités du virus, puis dans la conception de médicaments capables de protéger les organismes contre celui-ci. Ce parcours scientifique et entrepreneurial s'inscrit dans un contexte juridique caractérisé par son rôle d'influence sur les choix de technologies à développer. Parfois le droit de la propriété industrielle catalyse le processus d'innovation. D'autres fois il l'inhibe. Les sociétés Moderna et Pfizer/BioNTech ont su cheminer habilement entre les subtilités juridiques et les complexités techniques. Avec le développement en moins d'une année de leurs vaccins à ARN messenger, elles ont réussi un véritable exploit scientifique en se saisissant avec intelligence des atouts de la propriété industrielle.

Membres du jury :

Président : M. Christophe CARNOY, Professeur à l'université de Lille

Assesseur : M. Thomas MORGENROTH, Maître de conférences à l'université de Lille

Membre extérieur 1 : M. André TARTAR, Docteur en pharmacie et Docteur ès sciences, chimie organique

Membre extérieur 2 : M. Grégory TEMPREMANT, Docteur en pharmacie, Président de l'URPS Pharmaciens Hauts-de-France