



HAL
open science

Innovation et Covid-19 : de la vitesse de développement du vaccin Pfizer/BioNTech

Gilles Garel

► **To cite this version:**

Gilles Garel. Innovation et Covid-19 : de la vitesse de développement du vaccin Pfizer/BioNTech. Laurent Cappelletti; Pascale Heurtel; Stéphane Lefebvre. Crise de la connaissance et connaissance de la crise. Les points de vue du Conservatoire national des arts et métiers, Editions EMS, pp.69-77, 2022, Questions de Société, 978-2376874904. 10.3917/ems.cappe.2022.01.0066 . hal-03584682

HAL Id: hal-03584682

<https://cnam.hal.science/hal-03584682v1>

Submitted on 22 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Innovation et Covid-19 : de la vitesse de développement du vaccin Pfizer/BioNTech

Gilles Garel, Lirsa

Professeur titulaire de la chaire de gestion de l'innovation du Cnam

Chapitre d'ouvrage publié in

Crise de la connaissance et connaissance de la crise, Les points de vue du Conservatoire national des arts et métiers, 2022, 444 pages, pp. 69-77.



A partir du milieu des années 1980, la presse économique et gestionnaire s'empare du thème de la vitesse de développement des produits. La vie des affaires s'accélère, la vitesse est parée de vertu et d'avantages : lancer le premier une offre nouvelle, suivre rapidement un concurrent, livrer son client dans des délais plus courts, opérer un repli immédiat en cas d'échec... Le temps n'est mentionné que pour être raccourci, maîtrisé, vaincu. Des néologismes apparaissent pour caractériser l'accélération des cycles de développement et de production (Garel, 1999).

Le temps de développement record du vaccin contre le Covid-19 réhabilite à lui seul les stratégies de vitesse. Le vaccin à ARN messager (noté ci-après ARNm) COMirnaty de Pfizer/BioNTech est le premier à être validé par l'OMS au titre de la procédure pour les situations d'urgence le 31 décembre 2020. Un an s'est écoulé entre la découverte des premiers cas d'une maladie inconnue en Chine et le

lancement de la campagne vaccinale en Grande-Bretagne. C'est sans précédent ; jusque-là, un programme de développement de vaccin prenait jusqu'à 10 ans.

Nous proposons, à partir de sources secondaires, de réexaminer cette question de la vitesse de développement en suivant le cas du pionnier Pfizer BioNTech. Il s'agit à la fois de comprendre ce qui s'est passé et d'en tirer des enseignements. Ce faisant, nous sommes au cœur de la gestion de l'innovation.

1. Rappel chronologique simplifié

Le 1er mars 2020, Uğur Şahin et Özlem Türeci à l'origine de BioNTech, entreprise allemande de biotechnologie créée en 2008, contactent Kathrin Jansen, la responsable de la R&D vaccins de Pfizer pour lui demander si un partenariat de test de la vingtaine candidats alors déjà développés les intéressent. Le 17 mars 2020 Pfizer signe une lettre d'intention avec BioNTech. Cet engagement associe la technologie ARNm maîtrisée par l'ex start-up aux capacités de recherche, de fabrication et de distribution de la grande firme. Il est décidé, pour ne pas perdre de temps et s'engager immédiatement, que les détails financiers entre les deux entreprises seraient réglés... plus tard.

Le 19 mars, Albert Bourla, le CEO de Pfizer, affiche un objectif impossible de développement d'un vaccin « idéalement dans les six mois et certainement avant la fin de l'année » (Bourla, 2021).

Le 12 avril, le nombre de candidats vaccins est réduit de 20 à 4 sur la base des résultats obtenus dans des cultures de laboratoire et sur des souris.

Le 23 avril, commencent les essais de phase 1. Un petit nombre de volontaires en Allemagne reçoivent les premières injections et les entreprises commencent à recueillir des données sur l'efficacité de chacun des candidats en termes de réponse immunitaire et d'effets secondaires.

En mai, le choix se réduit à trois candidats vaccins. Commencent alors les tests aux États-Unis. Les premiers résultats sont prometteurs. C'est à moment-là que chaque candidat démontre que deux injections sont nécessaires, à trois semaines d'intervalle ; mais à ce stade aucun candidat ne se démarque des autres.

Le 23 juillet, les entreprises apprennent que deux des trois vaccins semblent engendrer une forte réponse immunitaire, l'un d'entre eux produisant en outre beaucoup moins d'effets secondaires. En parallèle, l'entreprise organise la

production et la logistique. Pfizer n'avait jamais produit de vaccin à ARNm auparavant ; cela nécessite de nouveaux équipements et processus.

En septembre Pfizer fabrique, congèle et expédie 1,5 millions de doses. En cas d'échec tout est à détruire ; en cas de succès il n'y a pas de temps de latence et la vitesse de développement peut se poursuivre.

En novembre 2020, seules 94 des 43 538 personnes qui ont reçu le vaccin candidat ou un placebo sont tombées malades. Ce résultat déterminant enclenche l'examen final indépendant qui ouvrira l'accès au marché. Le 8 novembre, les équipes dirigeantes de Pfizer et de BioNTech apprennent (à distance) des contrôleurs de données indépendants les résultats préliminaires de l'essai en double aveugle du vaccin candidat. Un taux d'efficacité de 95,6 % stupéfie le monde entier.

2. Des facteurs de vitesse cumulatifs

Cette brève chronologie montre une tension permanente, une stratégie de poker où on « paye pour voir » et une anticipation des tâches à venir (par ex. se préparer à produire quelque chose qui n'est pas encore défini). On peut désormais revenir plus en détail sur les facteurs de vitesse.

2.1. Un objectif unique et clair

Avant d'innover il faut savoir « sur quoi » on va innover. En gestion de l'innovation, on fait souvent face à des problèmes mal structurés, des wicked problems, c'est-à-dire des questions floues, bizarres, des problématiques sans angle d'entrée classique, des sujets sans prises, larges et glissants. Il faut alors réaliser un travail de réduction de la complexité, de structuration des sujets d'innovation. Le cas du Covid-19 règle cette question (dès lors que le virus est séquencé) : on sait ce que l'on cherche. L'objectif est unique et limpide : trouver un vaccin contre le Covid-19. Bien sûr, la clarté de la cible ne résout pas les controverses scientifiques, ni les risques et les incertitudes pesant sur la démarche, mais elle offre l'avantage de mobiliser très clairement les ressources. Dans les laboratoires académiques les chercheurs et les personnels se réorientent massivement vers « L »'objectif prioritaire. L'objectif unique et galvanisateur règle la question de la motivation et de l'engagement dans une mission collective.

2.2. Des technologies accélérantes

Entre la découverte du cluster de Wuhan et la publication du virus 10 jours se sont écoulés (Herzberg, 2020). Cette vitesse initiale est directement liée aux outils

récents de séquençage à haut débit. Il y a dix ans l'opération aurait pris plusieurs semaines et il y a vingt ans plusieurs mois ou même plusieurs années. Ainsi, il a fallu 18 mois pour isoler le virus du sida et deux années supplémentaires pour en obtenir la séquence génétique complète.

Le choix de l'ARNm est aussi un facteur de vitesse. Traditionnellement, la fabrication d'un vaccin commence par la culture de formes affaiblies du virus. Il a fallu quatre ans pour que le vaccin contre les oreillons, considéré comme l'un des plus rapides jamais mis au point, passe du laboratoire à la distribution dans les années 1960. Les vaccins à ARNm sont créés synthétiquement, en utilisant uniquement le code génétique de l'agent pathogène, ce qui peut être réalisé beaucoup plus rapidement.

2.3. Des bases de connaissances scientifiques anciennes et robustes

Les deux sources minimales d'un processus d'innovation sont les connaissances et les concepts. Les concepts entendus en tant qu'idées plus ou moins créatives que l'on cherche à réaliser (ici c'est limpide) et les connaissances en tant que ressources à mobiliser et/ou à développer pour réaliser les concepts. Les autres dimensions du processus d'innovation, comme l'organisation, le financement, la stratégie, les équipes projets... sont des dispositifs d'action qui permettent de mettre en relation les connaissances et les concepts ou d'élaborer des concepts ou des connaissances.

La vitesse de développement du vaccin anti-Covid est indissociable de l'existence d'une base de connaissances antérieure sur l'ARNm. Les laboratoires allemands, BioNTech et Curevac, ou l'américain Moderna, travaillent depuis une dizaine d'années, testant des vaccins à ARNm contre la grippe ou le cytomégalovirus. Le partenariat Pfizer/BioNTech est un moyen d'associer l'avance des Allemands sur l'ARNm avec la force de frappe du groupe américain. Toutefois, avec une focale à courte vue sur l'année 2020 ou dans les panégyriques nord-américains qui retracent l'aventure (Bourla, 2021), on ne revient jamais soixante ans en arrière à l'Institut Pasteur à Paris. Si Pfizer refuse les financements publics (cf. infra), il bénéficie aussi, sans en assumer aucune redevance, de l'effort initial de la recherche publique fondamentale. C'est au tout début des années 1960 que les travaux d'une équipe de chercheurs incluant Jacques Monod, François Jacob et François Gros découvrent l'ARNm. Jacob et Monod, avec André Lwoff, recevront le prix Nobel de médecine en 1965. Evidemment, du Nobel au vaccin anti-Covid-19 mondialement administré, des recherches et des développements de techniques de stabilisation de la molécule et des procédés fabrication de distribution ont été nécessaires.

Du point de vue management de l'innovation, il faut s'interroger sur (1) les choix des autorités publiques de faciliter le rapport entre chercheurs publics et entreprises

privées (Le Roux, 2021), (2) sur les politiques d'acquisition ou de partenariat entre les grandes firmes et les start-up et (3) sur les choix de financer durablement la recherche fondamentale sur ce qui n'est pas encore (et ne le sera peut-être jamais) un blockbuster, comme l'étude des corona virus, largement délaissée par la recherche publique en Europe depuis 2006 (Canard, 2020).

La recherche du vaccin a aussi bénéficié des connaissances acquises lors des deux précédentes pandémies de coronavirus, le SRAS en 2003 et le MERS en 2012. « La structure de ces virus était bien connue, notamment celle de la protéine spicule [...] cible privilégiée d'un potentiel vaccin » (Herzberg, 2020).

2.4. Une innovation en collaboration ouverte

Il y a un changement d'échelle vertigineux. Via des plate-formes, des collaborations internationales s'organisent à un niveau inconnu jusque-là pour la recherche vaccinale. Traditionnellement le développement des vaccins est supporté par ceux qui peuvent assumer la durée et les investissements nécessaires. Pour les entreprises pharmaceutiques, le développement de vaccins représente un investissement lourd (entre 1 et plus de 2 milliards de dollars) associé à un risque important. Dans le cas du Covid-19 l'échelle de collaboration est mondiale, celle de toute la communauté scientifique, universitaire et industrielle, avec plus de 140 candidats-vaccins.

Le 13 mars 2020, Pfizer publie un plan en cinq points afin de se coordonner avec ses homologues des grandes firmes et plus largement avec l'ensemble des acteurs mondiaux capables de lui faire gagner la course de vitesse. Les connaissances et les outils (comme le dépistage viral), les données et les analyses associées sont partageables. Virologistes, biologistes, chimistes, cliniciens, épidémiologistes... sont prêts à partager leur expertise avec des petites sociétés de biotechnologie. Le grand groupe offre aussi des capacités de fabrication ainsi qu'une relation réglementaire aux agences nationales et internationales. La vitesse de l'innovation tient ici au degré d'ouverture de la collaboration qui permet de saisir toutes les opportunités de ressources et de partenariat. On est passé du Syndrome NIH (not invented here), fort en vogue dans la R&D des années 1980 où les grandes entreprises cherchaient à engendrer l'innovation au travers de leurs propres ressources, à des processus collaboratifs du type IWA (invented with all).

2.5. Des moyens exceptionnels

Dans les situations de crise l'innovation porte aussi sur les ressources qui sont consacrées à la résolution de la crise ; et tout peut devenir ressource (Hatchuel, 2020). Initialement on a assisté à des partenariats innovants sur la fabrication des

masques ou des respirateurs. En France, le « quoiqu'il en coûte » présidentiel a marqué les esprits tant cette formule ramassée et innovante allait à l'encontre des dogmes de Bercy et des politiques publiques depuis le début des années 1980. Y compris ceux qui dénonçaient le « cancer de l'assistanat » ont redécouvert les vertus distributrices de la solidarité.

Aux Etats-Unis, l'opération Warp Speed d'avril 2020 est un partenariat public-privé du gouvernement fédéral qui vise à faciliter et à accélérer le développement, la fabrication et la distribution des vaccins. Des financements considérables sont d'emblée mis en place. « Rien que pour les vaccins potentiels, plus de dix milliards de dollars ont été apportés par les Etats-Unis » (AFP, 2020). De son côté l'Union européenne a pré-commandé aux laboratoires jusqu'à deux milliards de doses en novembre 2020. D'autres pays ont passé des accords directement avec les laboratoires, comme le Canada, Israël ou le Royaume-Uni. Les financements sont aussi ceux des fondations ou de l'alliance pour les vaccins (Gavi) qui codirige Covax.

Le 16 mars 2020, Pfizer annonce pouvoir financer la recherche du vaccin à concurrence de trois... milliards de dollars ; une sorte de « quoi qu'il en coûte » interne. L'entreprise refuse les financements publics, « afin de libérer [ses] scientifiques de la bureaucratie et de les protéger des ralentissements inutiles » (Bourla, 2021). Les entreprises n'ont pas eu à rendre compte aux autorités gouvernementales américaines ou allemandes. Les moyens relèvent aussi d'un accroissement tout à fait considérable de la charge de travail. Cadres, chercheurs, employés ont renoncé à leurs week-ends et à leurs congés et « ont travaillé plus dur et plus d'heures que jamais auparavant » (op. cit.).

Enfin, des dizaines de milliers de volontaires sains ont accepté de recevoir un produit encore incertain. Aucun industriel n'a éprouvé de difficultés à recruter les quelques 30 à 40 000 personnes nécessaires pour chaque essai de phase 3. A contre-courant de l'innovation frugale et de la réduction de dépenses publiques dans la recherche vaccinale, la vitesse s'explique par une allocation exceptionnelle de moyens.

2.6. Une organisation parallèle du développement

On sait depuis longtemps en gestion de l'innovation que le choix d'organisation d'un projet innovant a des conséquences importantes sur la vitesse de son développement. Dans une organisation séquentielle où le projet avance d'étape en étape, de métiers en métiers, toute survenance d'un risque conduit à revenir en arrière, à reprendre le projet plus en amont et donc à perdre du temps. Une organisation en parallèle de plusieurs projets concurrents modifie profondément le rapport au temps.

Par exemple, le développement des grands projets de défense américains, pendant et après la seconde guerre mondiale, a relevé d'une organisation parallèle plutôt que par phases séquentielles. Le projet Manhattan de conception de la bombe atomique a expérimenté sept méthodes d'expérimentation en parallèle pour l'implosion (Lenfle, 2011). Parce que l'équipe qui dirige le projet ne sait pas dire quel serait le modèle d'arme qui fonctionnerait, elle maintient ouvertes toutes les options, le plus longtemps possible. L'expérimentation simultanée permet de comparer les projets et, in fine, de sélectionner le « meilleur » en lui réallouant les ressources des autres projets.

Pfizer a décidé de travailler sur plusieurs vaccins candidats en parallèle au lieu de tester les plus prometteurs les uns après les autres, comme habituellement. En avril 2020 Pfizer aurait dû (selon les pratiques en vigueur jusque-là) effectuer des tests sur des animaux plus grands avant de commencer les essais de phase 1 sur l'homme, qui impliquent alors 20 à 100 participants et durent généralement plusieurs mois. Face à l'urgence l'entreprise a obtenu l'approbation de la FDA américaine et de l'Institut Paul Ehrlich (l'autorité réglementaire allemande) pour les effectuer simultanément. Le même recouvrement a été accordé pour la demande (et c'est sans précédent) de combiner les essais de phase 2 (qui portent sur des centaines de sujets et durent généralement de 1 à 3 ans) avec les essais de phase 3 (des centaines ou des milliers de sujets sur un à quatre ans).

La mise en parallèle de l'organisation ne concerne pas que les phases d'essai. Les chaînes de fabrication et la logistique ont été lancés... sans attendre le résultat des essais. En juillet 2020, l'équipe de fabrication de Pfizer se prépare à livrer des dizaines de milliers de doses d'essai et des centaines de millions de doses finales dans le monde entier dès que... le vaccin sera prêt. L'entreprise achète de nouvelles machines de formulation de l'ARNm et les installe dans ses usines du Michigan, du Massachusetts et de Belgique. Il s'agit aussi de trouver de nouvelles approches pour accélérer la production (éventuelle) et des innovations de transport à grand froid (entre -60 et -90 degrés à l'origine).

Les agences de validation des Etats ont elles aussi accéléré leur examen, examinant les données « au fil de l'eau », commençant l'instruction avant de disposer de l'intégralité des éléments. Eux aussi ont travaillé en ingénierie concurrente.

Conclusion

Finalement « rien de miraculeux ou de suspect » dans cette course de vitesse (Herzberg, 2020). Rien de nouveau non plus. On retrouve une articulation

coordonnée des dispositifs de gestion de l'innovation étudiés et connus. L'urgence et l'ampleur mondiale de la crise pandémique changent complètement le contexte de la mobilisation de ces dispositifs. Les industriels ont pris des risques, mais protégés par les fonds publics ; chercheurs et citoyens ont activement participé.

En gestion on parle toujours d'action collective finalisée et souvent d'argent. Sur les trois premiers mois de 2021, le vaccin à ARNm a rapporté 2,9 milliards d'euros à Pfizer tandis que BioNTech publiait un bénéfice de 2,7 milliards d'euros au second trimestre. Albert Bourla a vendu pour 5,6 millions de dollars le jour de l'annonce des résultats préliminaires sur l'efficacité du vaccin... On pourrait à ce stade basculer sur une analyse beaucoup plus critique, notamment sur les effets pervers ou la tyrannie de la vitesse (Virilio, 1977).

Paris, août 2021

Bibliographie

AFP Challenge économie (2020), « Covid-19: une pluie de financements pour les vaccins », 25/11.

Bourla A. (2021), « The CEO of Pfizer on Developing a Vaccine in Record Time », Harvard Business Review, may/june.

Canard B. (2020), « Face aux coronavirus, énormément de temps a été perdu pour trouver des médicaments », Le Monde, 29/02.

Garel G. (1999), « La mesure et la réduction des délais de développement des produits nouveaux », Recherche et Applications en Marketing, vol. 14 (2), pp. 29-47.

Hatchuel A. (2020), « Le Covid-19, un accélérateur d'innovations », Le Monde, 18/11.

Le Roux M. (2021), « Un découplage entre investissements publics et privés », Le Monde, 8/02.

Lenfle S. (2011), « The Strategy of Parallel Approaches in Projects with Unforeseeable Uncertainty: The Manhattan Case in Retrospect », International Journal of Project Management, 29 (4), pp. 359-373.

Nathaniel H. (2020), « Vaccins anti-Covid : les raisons d'un record de vitesse », Le Monde, 26/12.

Virilio P. (1977), Vitesse et Politique : essai de dromologie, Galilée.