



HAL
open science

AIOVA - dossier de presse

Corinne Ronfort

► **To cite this version:**

| Corinne Ronfort. AIOVA - dossier de presse. 2020. hal-04626933

HAL Id: hal-04626933

<https://hal.inrae.fr/hal-04626933v1>

Submitted on 27 Jun 2024

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.

Public Domain



Une approche novatrice du vaccin



DOSSIER DE PRESSE – Juin 2020

Contact presse
Florence Portejoie
Mob : 06 07 76 82 83
fportejoie@fp2com.fr

SOMMAIRE

1 - Le contexte	Page 3
Le vaccin, solution incontournable dans le domaine de la santé	
Les enjeux sociétaux	
2 - La technologie de rupture d'AIOVA	Page 5
3 - Les marchés visés	Page 8
4 - Les fondateurs : une équipe aux expertises complémentaires	Page 9
5 - Faits et chiffres	Page 10

1 - Le contexte

La vaccination, solution incontournable dans le domaine de la santé

Depuis la fin du 18^e siècle, le vaccin ne cesse d'évoluer sans pour autant offrir une très large couverture vaccinale. Néanmoins, dans son analyse prospective de l'innovation en santé, Santé 2030, le LEEM inclut la vaccination dans les 14 vecteurs d'innovation qui vont façonner les progrès de la recherche, du diagnostic, des thérapies et de l'accompagnement des patients.

Il précise également que « *plus de 50 vaccins ou conjugaisons de vaccins sont aujourd'hui à la disposition de la population française, résultat de 200 ans de recherche. Ils permettent de prévenir 29 maladies infectieuses.*

Cette analyse rappelle également le principe de la vaccination qui consiste à exposer l'individu à une forme atténuée de la maladie pour le protéger d'une forme beaucoup plus virulente. Plusieurs vaccins dits « vivants atténués » ont été mis au pont contre la rougeole, la rubéole, les oreillons, la fièvre jaune ou la tuberculose.

Mais atténuer la virulence n'est pas toujours possible. D'autres méthodes sont alors utilisées : certains agents infectieux peuvent être tués par un traitement chimique ou la chaleur, mais restent capables de provoquer une réponse du système immunitaire. Ce sont les vaccins inactivés.

Dans d'autres cas, seule une petite partie de l'agent infectieux est utilisée. Ce sont les vaccins sous-unitaires, contenant une quantité suffisante de fragments de microbes purifiés pour que le système immunitaire apprenne à reconnaître le germe entier.

Quel que soit le type de vaccin, la vaccination (en prévention) consiste, à l'aide de l'agent infectieux atténué, inactivé ou à l'aide de composants de cet agent, à déclencher une réaction immunitaire, qui protège d'une infection ultérieure. Le système immunitaire est capable de reconnaître l'agent pathogène des mois et des années après la vaccination et d'activer des cellules mémoires pour produire des anticorps spécifiques, des cellules tueuses et un ensemble de médiateurs chimiques bloquant l'infection ».

Ce qui est vrai pour la vaccination humaine l'est aussi pour les animaux. Les acteurs de la santé humaine et de la santé animale travaillent d'ailleurs ensemble pour préserver la sécurité sanitaire et la sécurité alimentaire dans le cadre de l'initiative « One Health » - ou Une Seule Santé - approche globale, cohérente et préventive, qui renforce les liens entre santé humaine, santé animale et gestion de l'environnement.

Les enjeux sociétaux

Les vaccins actuels ne protègent pas ou que partiellement les hommes et les animaux contre par exemple des maladies infectieuses de type SIDA - pour laquelle un vaccin est recherché depuis près de 40 ans - mais cela concerne aussi les virus grippaux. De plus, notre humanité est de plus en plus régulièrement confrontée à des émergences de nouveaux pathogènes. Chez les hommes, des émergences infectieuses ont été observées ces dernières décennies notamment avec les coronavirus qui ont provoqués le SARS en 2002-2003, le MERS en 2012 et le COVID-19 maintenant. On observe également des émergences de gripes hautement pathogènes ⁽¹⁾ (gripes H5N1 à Hong-Kong en 1997, H1N1 en monde dont la France en 2010, H7N9 à Shangai en 2013, etc...). Des émergences comparables sont observées chez les animaux notamment avec les gripes aviaires ou encore la

¹ Qui provoque des maladies

peste porcine africaine qui s'est répandue en Europe dans le courant de l'année 2019. Enfin, certaines infections sont partagées par les hommes et les animaux, ce sont les zoonoses, parmi lesquelles se trouvent des gripes aviaires pouvant toucher l'homme.

Yahia Chebloune, directeur du Laboratoire Pathogénèse et Vaccination Lentivirales (PAVAL, INRAE/Université Grenoble Alpes) et conseiller scientifique de la société AIOVA, a développé un prototype vaccin dirigé contre le virus du SIDA de l'homme. Il a pendant plus de 15 ans progressivement élaboré une solution vaccinale aux performances inégalées à ce jour. Avec une seule injection du prototype vaccinal, formulé sans adjuvant, des macaques développent une batterie de réponses immunitaires puissantes, protectrices et durables au cours du temps ⁽²⁾. Aucun des autres vaccins testés à ce jour ne provoque des réponses immunes aussi performantes et complètes. En effet, ce candidat vaccin est actuellement le seul qui permet de protéger 100 % des macaques vaccinés et de contrôler durablement un virus du sida virulent. La technologie vaccinale est brevetée et un article "*A single lentivector DNA based immunization contains a late heterologous SIVmac251 mucosal challenge infection*" ⁽³⁾, présentant ces résultats, vient d'être publié en avril 2020 par le laboratoire PAVAL dans la prestigieuse revue *Vaccine*. Plusieurs stratégies vaccinales contre le virus du SIDA ont été évaluées ces 35 dernières années dans des essais cliniques chez l'homme. Le meilleur taux de protection a été obtenu dans l'essai RV144 réalisé en Thaïlande. Après trois ans et demi de suivi, cette étude a montré une protection de seulement 31 % des sujets vaccinés contre l'acquisition de l'infection (*Rerks-Ngarm, et al. 2009. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. N Engl J Med, 361 2209-2220*) mais ces résultats n'ont pas été reproduits dans des essais similaires réalisés en Afrique du Sud et l'essai vient d'être interrompu ⁴. La stratégie développée au laboratoire PAVAL reste donc la plus prometteuse à ce jour.

La technologie vaccinale du laboratoire PAVAL, en plus de son efficacité remarquable, est basée sur l'utilisation d'ADN ⁵, une molécule facile et rapide à utiliser et à produire en grande quantité à faible coût (voir § suivants).

C'est dans ce contexte que la société AIOVA (SAS) a été créée fin 2019. Elle dispose des droits sur le brevet princeps de la technologie (licence exclusive) et vise à capitaliser sur son expertise pour transposer sa technologie vaccinale vers le développement de vaccins sur les marchés humains et vétérinaires. L'objectif est de traiter des maladies sans solutions vaccinales (comme le sida du chat ou des maladies « sida-like » trouvées chez certains animaux domestiques ou de rente) et des maladies émergentes ou des maladies insuffisamment ou incorrectement traitées, notamment avec des prototypes vaccins à l'interface homme-animal (One Health) en particulier contre les gripes aviaires et humaines. La montée en puissance de la pandémie de COVID-19 a conduit la start-up à réorienter une partie de ses activités vers un vaccin contre ce coronavirus avec le soutien du laboratoire académique PAVAL.

C'est dans ce contexte qu'AIOVA propose de développer une nouvelle génération de vaccins à ADN.

² Arrode-Brusés G et al. (2012). *Vaccine* 30(19):2956-62 -- Arrode-Brusés G. et al. (2014). *PLoS One* 9(10):e110883 -- Moussa, M et al. (2015). *Vaccine* 33: 2273-2282

³ Chebloune Y, et al. (2020) *Vaccine*. 38):3729-3739.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X20304424>

⁴ Etude présentée lors du meeting virtuel de la CROI 2020.

⁵ L'ADN (Acide DesoxyriboNucléique) est la molécule support de l'hérédité génétique présente au sein de l'ensemble des cellules de tous organismes vivants

2 - La technologie de rupture d'AIOVA

Le vaccin nouvelle génération

Le principe actif de l'innovation vaccinale développée par AIOVA est constitué d'ADN (acide désoxyribonucléique). Depuis l'avènement du génie génétique, il y a plus de 50 ans, l'ADN est une molécule que l'on sait très bien travailler et produire en bioréacteurs.

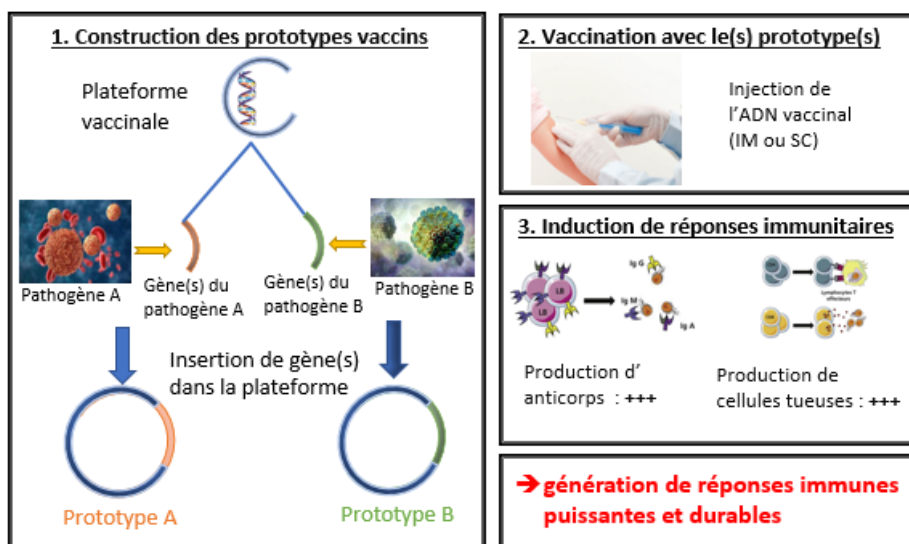
Les vaccins à base d'ADN, pourtant très commodes à utiliser, sont encore peu développés à ce jour - seuls quatre vaccins à base d'ADN sont commercialisés sur le marché vétérinaire, aucun ne l'est chez l'Homme - car ils montraient, jusqu'à maintenant, une efficacité réduite de stimulation du système immunitaire de l'homme et conséquemment des propriétés vaccinales faibles.

L'innovation d'AIOVA réside dans la mise au point d'une plateforme ADN modulaire dotée de propriétés d'amplification de l'antigène qui permet d'obtenir une réponse immune forte et persistante dans le temps.

Des travaux du laboratoire PAVAL ont montré que la réponse immunitaire de l'organisme vacciné est plus importante lorsque l'antigène est présenté au sein de cette plateforme ADN plutôt qu'au sein d'un ADN classique : les deux bras de l'immunité adaptative (réponses anticorps et cellules tueuses ou cellules T CD8+) sont activés alors que la plupart des vaccins actuels, y compris les vaccins ADN, n'induisent que partiellement la réponse T (à l'exception des vaccins vivants atténués, qui présentent cependant des problèmes de sécurité).

Comment ça fonctionne ?

Grâce à sa plateforme vaccinale à base d'ADN, AIOVA peut insérer les antigènes de différents pathogènes et proposer une formulation vaccinale facile à implémenter contre ces pathogènes.



La technologie utilise une plate-forme ADN combinée à des propriétés brevetées qui permettent :

- D'une part, de générer des prototypes de vaccins pouvant être adaptés rapidement (en quelques semaines) à des maladies infectieuses y compris les maladies infectieuses émergentes (1. de la figure),

- Et, d'autre part, dispose d'un système d'amplification de l'antigène (ou principe actif), dit à « un coup » qui va augmenter à la fois la quantité et la qualité des antigènes. L'injection du vaccin à un sujet (2.) provoque ainsi une stimulation élevée et spécifique de l'immunité contre l'agent pathogène qui se traduit par la production non seulement d'anticorps qui s'attaquent au virus mais également de cellules tueuses qui éliminent les cellules infectées par le virus (3.). Ce double système d'attaque du pathogène provoque une réponse immune inégalée, puissante et durable dans le temps (mémoire).

De très nombreux avantages

Les vaccins ADN, y compris ceux proposés par AIOVA, présentent de très nombreux avantages par rapport aux autres vaccins :

- L'ADN est un produit sécuritaire : contrairement à l'utilisation de pathogènes entiers dans des formulations vaccinales (cas des vaccins à base de pathogènes atténués ou inactivés), l'ADN ne présente aucun danger connu pour les différents manipulateurs et utilisateurs (pas de risque infectieux). Cette propriété s'avère particulièrement intéressante dans le cas de formulations vaccinales dirigées contre des virus hautement pathogènes, car il n'est pas nécessaire de manipuler le pathogène lui-même lors de la R&D ou lors de la fabrication.
- Ses propriétés le rendent propice pour une utilisation en vaccination :
 - Il n'y a pas d'immunité contre l'ADN et donc contre le vecteur vaccinal lui-même : il peut être réutilisé sans limitation pour une vaccination de rappel ou une vaccination ultérieure contre d'autres pathogènes.
 - L'ADN injecté ne persiste pas dans l'organisme.
 - L'ADN ne se modifie pas, alors que subsiste un risque de réversion vers un virus répliquatif lors de l'utilisation de vaccins vivants ou de vaccins atténués.
 - Il peut être conçu « à façon » et ne porter que le strict nécessaire de séquences virales.
- Du fait de sa « simplicité » de manipulation, la phase de R&D peut être très courte,
 - En cas d'épidémie majeure, un vaccin à base d'ADN peut-être très rapidement implémenté : par rapport à d'autres vaccins, les temps de conception en labo (quelques semaines) et de production à l'échelle industrielle (1 à 2 mois) peuvent être très courts.
- La production en lots GLP ou GMP est rapide, permettant de réduire les durées de préparation des différents lots pour les essais précliniques et cliniques et, ultérieurement, l'approvisionnement de la population.
- Des coûts de production et distribution réduits en raison de la non-nécessité de maintenir la chaîne du froid tout au long des processus.

La technologie d'AIOVA apporte des avantages supplémentaires inégalés :

- **Les deux bras de l'immunité adaptative** (réponses anticorps et cellules T) sont donc **activés** à la suite d'une **injection unique**
- Il en résulte que **l'addition de divers adjuvants de synthèse** comme cela est pratiqué pour la majorité des vaccins **n'est pas requise**. Les préparations injectées sont **saines**.
- **Une réponse immunitaire mémoire (durable) de plusieurs mois est générée** (démontrée jusqu'à 18 mois dans les tests de laboratoire mais probablement bien plus longue après vaccination d'une seule dose).

S'agissant de la lutte **contre les coronavirus**, AIOVA dispose d'arguments solides en faveur d'une vaccination qui stimule les deux bras armés de l'immunité adaptative. En effet :

- Le rôle protecteur joué par les anticorps reste incertain à ce jour. De plus, la réponse anticorps recherchée par de nombreux vaccins développés à ce jour sont pour la plupart dirigés contre une protéine extérieure du virus (protéine *Spike*). De nombreux travaux indiquent que, seule, cette réponse n'est probablement pas la plus adaptée, notamment parce que les coronavirus ont la capacité de muter très rapidement, et particulièrement au niveau de cette protéine. Ainsi, les anticorps développés contre une souche virale ne vont pas nécessairement protéger contre un virus mutant. Enfin, il semblerait que la réponse anticorps développée par un certain nombre de malades soit de courte durée.
- D'autres données récentes semblent indiquer l'importance de la réponse « cellules tueuses » qui éliminent les cellules infectées par le virus qui, d'une part permet d'attaquer des constituants internes au virus qui mutent peu, et, d'autre part seraient plus durables. Activer ce bras de l'immunité permet de vacciner contre la souche en cours mais également contre les souches mutantes et les autres membres de la famille virale, puisque la réponse immune générée s'attaque à des constituants internes au virus et communs à de très nombreuses souches de coronavirus.

La technologie développée contre le virus du SIDA (développée ci-dessus) est, d'une part, capable d'activer fortement ces deux réponses immunes et, d'autre part, de fournir des protections croisées entre des souches différentes et variantes du même virus. C'est ce qui en fait, avec ses coûts réduits de R&D, de fabrication et de distribution, la principale force de cette technologie vaccinale de rupture.

3 - Les marchés visés

AIOVA a pour ambition de répondre aux **besoins de vaccins nouveaux en médecine humaine et vétérinaire**. Les industriels de la pharmacie humaine et vétérinaire essaient d'élargir leurs gammes pour lutter contre des maladies infectieuses pour lesquelles ils ne sont pas en mesure de proposer de vaccins ou ne disposent pas de formulations vaccinales satisfaisantes. Certaines sont des **maladies infectieuses chroniques** qui persistent, chez l'homme ou dans les élevages (sida, herpès, ...) et en réduisent les performances économiques. D'autres sont des **maladies infectieuses aiguës** (grippe humaine, grippe aviaire pouvant s'avérer hautement pathogène pour l'homme) dont les effets sur l'hôte infecté sont immédiats.

Les industriels, face à une demande sociétale de plus en plus exigeante, sont demandeurs de vaccins plus **sécuritaires** et plus **efficaces**, et notamment des vaccins ne nécessitant pas l'ajout **d'adjuvants** artificiels pour augmenter leur efficacité.

Ils affichent également leur intérêt fort pour des formulations vaccinales **moins coûteuses** à développer et distribuer, en particulier pour les animaux de rente pour lesquels les coûts sont très contraints et doivent être parfaitement maîtrisés. Ils recherchent des vaccins qui ne nécessitent pas le respect de la **chaîne du froid** lors de leur transport, stockage et distribution car cela occasionne des coûts très importants.

Enfin, ils veillent à conquérir des **marchés non encore pourvus** pour assurer leur croissance

Ils sont également soumis à des demandes sociétales et institutionnelles fortes de **fournir rapidement des solutions vaccinales en cas d'émergences virales**.

AIOVA leur propose des prototypes vaccinaux « clés en main » qui leur donnent accès à des marchés vierges sur lesquels il n'existe pas de produits aux performances équivalentes aux siens. Le modèle économique d'AIOVA repose ainsi sur le développement de produits issus de sa propre R&D et la vente de licences d'exploitation.

L'augmentation des besoins en produits animaux liée à une augmentation de la population humaine mondiale (> 10 milliards de personnes en 2050), tout comme l'augmentation des maladies infectieuses due en partie au réchauffement climatique, à la déforestation et à la densité toujours plus importante des animaux dans les élevages, sont autant de facteurs de croissance du marché du vaccin.

Concernant un vaccin contre le coronavirus Covid-19, le design des prototypes a été réalisé et les tests démarrés.

4 - Les fondateurs : une équipe aux expertises complémentaires

	<p>Docteur Corinne Ronfort, Docteur es Sciences, Co-fondatrice et Présidente</p> <p>Corinne Ronfort (PhD, HDR) a consacré 25 ans à la recherche fondamentale et finalisée à l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE), en tant que chercheur et chef d'équipe d'une dizaine de personnes. Elle a ainsi acquis des compétences dans les domaines de la biologie moléculaire et la génétique, la biologie cellulaire et la virologie (moléculaire et cellulaire), dans un contexte international. En 2016, elle rejoint le projet scientifique de Yahia Chebloune au laboratoire PAVAL (Pathogénèse et Vaccination Lentivirales – UA Université Grenoble Alpes/INRAE). Corinne a alors suivi le programme Start-Up Entreprendre de l'EM Lyon pour se former aux enjeux de l'entrepreneuriat en contexte d'innovation, et a bénéficié de périodes d'accompagnement du projet de création d'AIOVA par la SATT Linksiium à Grenoble (projet mûri et incubé pendant 36 mois).</p>
	<p>Docteur Yahia Chebloune, Docteur es Sciences, Co-fondateur et conseiller scientifique</p> <p>Yahia CHEBLOUNE (PhD, HDR) est chercheur en virologie et immunologie à l'INRAE depuis 35 ans. Il est directeur du laboratoire Pathogénèse et Vaccination Lentivirales (PAVAL - Univ Grenoble Alpes / INRAE), où il a mis au point la plateforme de vaccins à ADN. Sa première réalisation vaccinale a été contre le premier rétrovirus découvert chez les vertébrés, le Virus du Sarcome de Rous responsable de cancers fulgurants chez les oiseaux : Yahia a mis au point le 1^{er} vaccin contre un rétrovirus efficace à 100 % et qui a donné lieu à un brevet et des publications. La technologie a été étendue avec succès à la maladie aviaire de NewCastle chez les oiseaux.</p> <p>Fasciné par les événements émergents des agents pathogènes, leur conquête et leur adaptation chez de nouveaux hôtes, il s'est intéressé aux lentivirus, groupe de rétrovirus rendu tristement célèbre par l'émergence du virus de l'immunodéficience humaine (SIDA) responsable d'une pandémie qui compte à ce jour plus de 75 millions d'individus infectés et plus de 35 millions de décès.</p> <p>Depuis un peu plus d'une dizaine d'années Yahia a focalisé son activité vers le développement de prototypes vaccins du futur en commençant par le virus du SIDA humain et en élargissant la stratégie à d'autres agents pathogènes. Il est l'inventeur de la technologie vaccinale à la base de la création de l'entreprise. Il a publié plus d'une centaine d'articles de résultats et revues dans des journaux à comité de lecture.</p>

5 - Faits et chiffres

Lancé en 2016, le projet « VaccyVet », devenu aujourd'hui la société AIOVA, a bénéficié de l'accompagnement « maturation et incubation du projet » proposé par la SATT grenobloise Linksium, de 24 et 18 mois, respectivement.

Lauréate du concours d'innovation i-Lab 2018, AIOVA est également qualifiée « Deep Tech » par BPI France et bénéficie également d'une Bourse French Tech Emergence et de fonds du Fonds de l'Industrie et de l'Innovation (FII).

Avec ces deux co-fondateurs, AIOVA dispose de plus de 40 ans cumulés de recherche fondamentale en virologie et vaccinologie ayant donné lieu à plusieurs brevets et savoir-faire secret développés au sein de l'INRAE et de l'Université Grenoble Alpes.

AIOVA prévoit une levée des fonds en 2020 de l'ordre de 500 k€.

1 brevet mondial : FR1158096 du 12 09 2011 « Génomes lentiviraux chimériques non intégratifs comme vaccins innovants contre le VIH-1 » - WO2013037841

1 « Savoir-Faire » secret pour un prototype du même type dirigé contre une maladie virale de l'animal

3 prototypes vaccins en cours de développement : coronavirus, vaccin grippe universel, sida du chat

5 personnes : nombre de recrutements prévus d'ici fin 2020 – S1 2021

3 milliards de dollars : marché du vaccin de la grippe humaine

500 millions de dollars : marché du vaccin contre la grippe aviaire (Occident, hors Chine)

25 à 50 millions : marché du vaccin contre le sida du chat (marché vierge)

1,2 à 12 millions : nombre de décès humains annuels liés à la transmission de maladies animales à l'homme (zoonoses). En augmentation due à l'émergence des zoonoses contre lesquelles l'humain ne dispose d'aucune protection immunitaire.

10 milliards : population mondiale prévue en 2050 (7.7 milliards à ce jour)

30 milliards d'euros : montant des pertes annuelles liées aux maladies infectieuses touchant les animaux d'élevage. En augmentation en raison de la croissance de la population humaine et des besoins en protéines animales