

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

**Soutenue publiquement le 31 octobre 2024
Par M.BLANCHANT Loïc**

**Vaccins à ARN messager, une révolution dans la prise en charge
vaccinale anti Covid-19**

Membres du jury :

Président :

Monsieur El Moukhtar Aliouat, Professeur des Universités,
Professeur de parasitologie au département Pharmacie de
l'UFR3S de Lille

Directeur de thèse :

Monsieur Christophe Carnoy, Professeur des Universités,
Professeur d'immunologie au département Pharmacie de
l'UFR3S de Lille

Assesseur :

Madame Eiya Ayed, Docteur en Pharmacie, Maître de
conférence associée au département Pharmacie de l'UFR3S

Membre extérieur :

Madame Anne Follet, Docteur en Pharmacie, Titulaire de la
pharmacie Saint-Brice à Loos

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 1/131

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

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

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

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.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
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.	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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
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	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
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
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
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	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.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
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
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
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
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	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
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
Mme	KUBIK	Laurence	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
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
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.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	

M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
----	--------------------	---------	--	--

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

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



Remerciements

Au Professeur Christophe Carnoy d'avoir accepté de diriger ma thèse, de sa patience pour un sujet déposé il y a plus de 3 ans, mais surtout de sa disponibilité et de sa réactivité ces dernières semaines pour m'accompagner à achever ce travail. Vos conseils m'ont été précieux.

Au Professeur El Moukhtar Aliouat, merci de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Au Docteur Eiya Ayed, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, de ton soutien et de ta présence durant toutes ces années, autant dans les études que amicalement.

Au Docteur Anne Follet, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, des mois que tu me demandes quand ce jour arrivera, te voici incluse dans l'aventure. Merci énormément de la confiance que tu m'accordes tous les jours à l'officine.

A ma famille, Maman et Chloé, la vie n'a pas été tout le temps simple mais vous avez toujours été présentes, je vous dois une partie de ma réussite, merci.

Aux pharmaciens et leurs équipes qui m'ont tant apporté dans l'apprentissage du métier. Particulièrement au Docteur Sophie Corbisé qui m'a accueillie et appris énormément de choses, particulièrement pendant la pandémie de Covid-19, merci.

Mes amis,

Il est fort probable que j'omette de mentionner de nombreuses personnes, je ne peux pas tous vous citer individuellement sans transformer cette section en un roman de plusieurs pages.

A ceux de toujours, Marine, Aurélien, Germain, Pauline, Hélène, Mathias. De notre rencontre en début de 2^e année, jusqu'à aujourd'hui, merci pour ces années. Vous êtes aujourd'hui plus que des amis de fac. Les occasions de se voir tous ensemble se font de plus en plus rare mais c'est toujours un énorme plaisir de se retrouver.

Merci pour les verres du mercredi soir, pour les vacances au ski, les sessions de jeux, les innombrables restaurants, les colocations éphémères, et tout ce qui nous arrivera dans le futur.

A *"la distillerie"*, vous m'avez accueillis après la période du Covid, dans un moment particulier, je ne l'oublierai jamais, merci de votre présence.

A ceux de *"C-P"*, ou le groupe des plus jeunes comme j'aime l'appeler, j'ai beau être votre doyen c'est toujours un plaisir de vous voir.

A *"la famille"*, vous êtes la conclusion de ma vie dans la faluche, mais également plus que ça, vous êtes tous d'incroyables personnes.

A ceux qui m'ont accompagné lors de la préparation de l'internat, ainsi que tous les amis issus de ce groupe, je vous ai abandonnés en chemin mais ce fut très enrichissant.

Tous les amis du monde associatif. De l'AAEPL avec en particulier le bureau des hormones et des cucurbitacées. La RPE team, on est aux quatre coins de la France ou du monde, mais quand on se revoit c'est comme si on ne s'était pas vu depuis hier.

A ceux rencontrés dans le monde de la faluche, ainsi que dans le monde des élus étudiants, que ce soit à la faculté ou au Crous, cela m'a énormément apporté.

A mon comité de relecture, Alice, Eva et Margaux. Je ne suis pas un grand rédacteur, merci de m'avoir énormément aidé.

Merci à tous d'avoir été présent à un moment donné dans ce long parcours, vous avez tous une place particulière dans ma vie étudiante.

A Sophia, ainsi que sa famille, pour leur soutien durant mes années d'études, vous m'avez beaucoup aidé, merci infiniment.

Merci Eugène

Sommaire

Liste des abréviations	17
Introduction	19
A. Les vaccins à ARNm	21
a. Principes généraux de la vaccination	21
b. Principes des vaccins à ARNm	24
c. Historique du développement des vaccins à ARNm	25
1. Structures et fonctions de l'ARNm	25
i. Structure ARNm	25
ii. Fonction de l'ARNm	26
2. Les premières recherches autour de l'ARNm en "médicament"	27
d. Technologies et brevets autour des vaccins à ARNm	29
1. Optimisations conformationnelles	29
i. Coiffe 5'	31
ii. Queue Poly-A	32
iii. Régions 5' et 3' UTR	32
iv. Modifications de bases	34
v. Modification sur les open reading frames	35
a. Optimisations de bases	35
b. ARNm auto-amplifié	35
2. Véhicules et voies d'administrations	36
i. Nanoparticules lipidiques	36
a. Lipides ionisables	36
b. Cholestérol	38
c. Lipides à base de polyéthylène glycol (PEG)	39
d. Lipides auxiliaires	40
ii. Nanoparticules polymériques	41
iii. Autres systèmes	42
iv. Voies d'administration	43
3. Moyens de production	44
4. Les Principaux acteurs de l'ARNm	46
i. Les pionniers	46
ii. Les Mastodontes d'aujourd'hui	47
a. Curevac	47
b. Moderna	47
c. BioNTech	47
d. Arbutus	48
iii. Les brevets et connexions avant la crise du covid-19	48
B. L'épidémie de Covid-19, l'essor des vaccins à ARNm	51
a. Courses au vaccins, rétrospective sur le développement des vaccins à ARNm	51
	14

1. La COVID-19	51
2. Contexte d'urgence, pourquoi aller vers l'ARNm ?	53
3. Mécanisme d'action des vaccins à ARNm anti covid-19	56
i. Le virus du SARS-CoV-2	56
a. Structure du virus	56
b. Structure et organisation génomique du SARS-CoV-2	57
c. Protéines membranaire du SARS-CoV-2	57
➤ Protéine S	57
➤ Protéine E	60
➤ Protéine M	60
➤ Protéine N	60
ii. Fonctionnement Vaccin ARNm	61
4. Les procédures accélérées	63
i. Procédure accélérée d'obtention d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe	63
ii. FDA : Emergency use authorization	65
b. Mises sur le marché des vaccins à ARNm anti-covid-19	66
1. Spikevax® : Moderna mRNA-1273® / DCI : Elasméran	66
i. Point sur le stockage	67
2. Cominarty® - BNT162b2® - BioNTech/Pfizer	68
i. Spécificités	68
ii. Stockage	68
3. Autres et échecs	69
i. Curevac	69
ii. Autres vaccins à ARNm	70
c. Efficacité des vaccins à ARNm anti-covid-19	72
1. Impacts sur l'épidémie	72
i. Europe - OMS	72
ii. En France	73
2. Effets indésirables	75
i. Effets indésirables classiques	75
ii. Choc anaphylactique et vaccin à ARNm	76
iii. Myocardites et péricardites	78
a. Mécanismes et lien avec les infections virales	78
b. Etudes étrangères	79
c. Études françaises	81
3. Réponse immunitaire et nécessité de rappels	83
i. La vaccination Prime-Boost hétérologue	83
ii. Dose Booster	84
iii. Rappels vaccinaux et problématiques des variants	85
a. Les variants	85
b. La dose de rappel	86
C. Perspectives d'avenir pour les Vaccins à ARNm	89
	15

a. La vaccination anti-covid-19 dans les officines en France	89
b. Futur et évolutions des vaccins anti-covid-19	91
1. Vaccins adaptés aux variants	91
2. Vaccins combinés grippe covid	93
i. Moderna, mRNA-1083	93
ii. BioNTech	93
c. Etat des recherches et études en cours sur les vaccins à ARNm	94
1. Maladies infectieuses	94
i. Le Virus Respiratoire Syncytial : VRS	94
ii. La grippe	96
iii. Virus du Zika	97
iv. Virus du chikungunya, exemple d'immunisation passive	98
v. Virus de la rage	99
vi. Virus de l'Herpès	100
vii. Virus de l'Ebola	101
viii. Virus de l'immunodéficience Humaine (VIH)	102
ix. Le Cytomégalovirus, CMV	103
x. Tuberculose	104
xi. Le paludisme	105
2. Vaccin à ARNm et Cancérologie	107
i. Exemples de techniques	107
a. Antigènes tumoraux	107
b. Mutanome	107
ii. Essais en cours	108
Conclusion	113
Liste des figures	116
Liste des Tableaux	117
Bibliographie	118

Liste des abréviations

Ac : Anticorps

ACE 2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AES : *Amino-terminal Enhancer of Split*

Ag : Antigène

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARN : Acide Ribo-Nucléique

ARNm : ARN messenger

ARNt : ARN de transfert

AVC : Accident Vasculaire Cérébrale

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

BPF : Bonne pratique de fabrication

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMV : Cytomégalovirus

CNAM : Caisse nationale d'assurance maladie

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

Covid-19 : *Coronavirus Disease 2019*

CPAg : cellule présentatrice d'antigène

CRPV : centres régionaux de pharmacovigilance

CSP : Protéine du circumsporozoite

DMG : DiMyristoyl Glycerol

DMPE : 1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine

DOPE : 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-PE

DSPC : Distearoylphosphatidylcholine

EHPAD : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

EIF4E : *eukaryotic translation factor 4E*

EMA : *European Medicine Agency* = Agence européenne du médicament

FDA : *Food and Drug Administration*

FCM : Motif de clivage de la furine

FP : Peptide de fusion

GIS : Groupement d'intérêt scientifique
GMP : *Good manufacturing practice* = Bonne pratique de fabrication
GTP : Guanosine triphosphate
HPLC : *high performance liquid chromatography*
LNP : *Lipid nanoparticles* : nanoparticules lipidique
IM : Intramusculaire
IVT : *In Vitro-Transcribed*
MERS : *Middle Eastern Respiratory Syndrom*
mRNA : *messenger Ribonucleic acid* = ARNm
NIAID : *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*
OMS : Organisation mondiale de la santé
ORF : *Open Reading Frame*
PBAE : Poly-Beta-Amino Ester
PEG : Polyéthylène Glycol
RBD : *Receptor Binding Domain* = domaine de liaison au récepteur
ROR : Rougeole, Oreillons, Rubéole
RT-PCR : *Retro-Transcribed Polymerase Chain Reaction*
SARS : *Severe acute respiratory syndrome* = Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
SaRNA : *Self amplified RNA* = ARN messenger auto-amplifié
SNDS : Système national des données de Santé
UBC : *University of British Columbia*
UTR : *UnTranslated Region*
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VOC : *Variants of concern*
VRS : Virus Respiratoire Syncytial

Introduction

L'humanité a connu, au début des années 2020, l'une des crises sanitaires les plus graves de l'ère moderne avec l'apparition d'une mystérieuse pneumonie dans la région de Wuhan, en Chine. Très rapidement, le responsable de cette maladie s'est révélé être un nouveau coronavirus, baptisé SARS-CoV-2, responsable de la maladie que l'on appellera la COVID-19.

Le 11 mars 2020, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a officiellement déclaré la situation comme étant une pandémie mondiale. En l'espace de quelque mois, des millions de personnes ont été infectées, bouleversant les systèmes de santé et les sociétés à travers le monde.

Face à cette pandémie inédite, la communauté scientifique s'est rapidement mobilisée pour développer des traitements et des solutions préventives. Parmi celles-ci, les vaccins ont joué un rôle primordial dans la lutte contre le SARS-CoV-2, et notamment par une avancée majeure qui est le développement des vaccins à ARN messager (ARNm), nouvelle technologie dans le domaine de la vaccination. Ces vaccins, dont les premiers utilisés à l'échelle mondiale sont ceux des laboratoires Pfizer-BioNTech et Moderna, ont permis de freiner la propagation du virus et d'atténuer la gravité de la maladie, permettant ainsi de sauver des millions de vies.

Le développement de ces vaccins en un temps record s'explique grâce à plusieurs décennies de recherche sur cette technologie inédite qui, contrairement aux vaccins traditionnels, n'utilise pas de virus atténué ou inactivé mais simplement une partie de son code génétique, ce qui permet une rapidité de production et une adaptabilité aux nouveaux variants sans précédent.

Cette thèse a pour objectif de montrer les raisons pour lesquelles cette technologie a pu être utilisée de manière efficace et sans risque majeur de sécurité pour les patients lors de la pandémie de Covid-19. Elle montrera également pourquoi les

vaccins à ARN messenger sont une révolution technologique qui va permettre dans le futur d'améliorer la prise en charge de certaines maladies.

Pour ce faire, dans ce manuscrit nous allons voir comment des décennies de recherche et de développement sur l'ARNm ou encore les nanoparticules lipidiques, ont permis la création des vaccins à ARNm, tout en présentant les acteurs du milieu. Nous détaillerons ensuite comment lors de la pandémie de Covid-19 cette solution a pu être mise en place dans un cadre réglementaire précis et avec une sécurité du patient assurée.

Nous verrons comment la mise en place de la vaccination anti-Covid s'est faite dans les officines françaises et enfin nous exposerons les perspectives d'avenir de cette technologie nouvelle, que ce soit contre la Covid-19 ou d'autres maladies.

A. Les vaccins à ARNm

a. Principes généraux de la vaccination

Le moyen le plus simple d'expliquer la vaccination est probablement de reprendre une définition de l'organisation mondiale de la santé (OMS) : “La vaccination est un moyen simple, sûr et efficace de vous protéger des maladies dangereuses, avant d’être en contact avec ces affections. Elle utilise les défenses naturelles de l’organisme pour créer une résistance à des infections spécifiques et renforcer le système immunitaire.

Les vaccins stimulent le système immunitaire pour créer des anticorps, de la même manière que s'il était exposé à la maladie. Mais comme les vaccins ne renferment que des formes tuées ou atténuées des germes, virus ou bactéries, ils ne provoquent pas la maladie et n'exposent pas le sujet à des risques de complications.” [1].

Plus un grand nombre de personnes est vacciné, plus ce que l'on appelle la couverture vaccinale va augmenter, il s'agit de la proportion de personnes vaccinées dans une population à un moment donné [2]. Cet indicateur permet de suivre si une population donnée va plus ou moins être protégée contre un pathogène et permet de voir si on arrive à un stade d'immunité collective, c'est à dire à un moment où la circulation d'un agent pathogène est rendue tellement difficile que les personnes non vaccinées, pour des raisons médicales voire par choix, se retrouvent protégées contre cet agent pathogène du fait que leur entourage est vacciné.

Les vaccins font intervenir différentes composantes du système immunitaire que l'on peut rassembler en partie dans le schéma suivant (figure 1) :

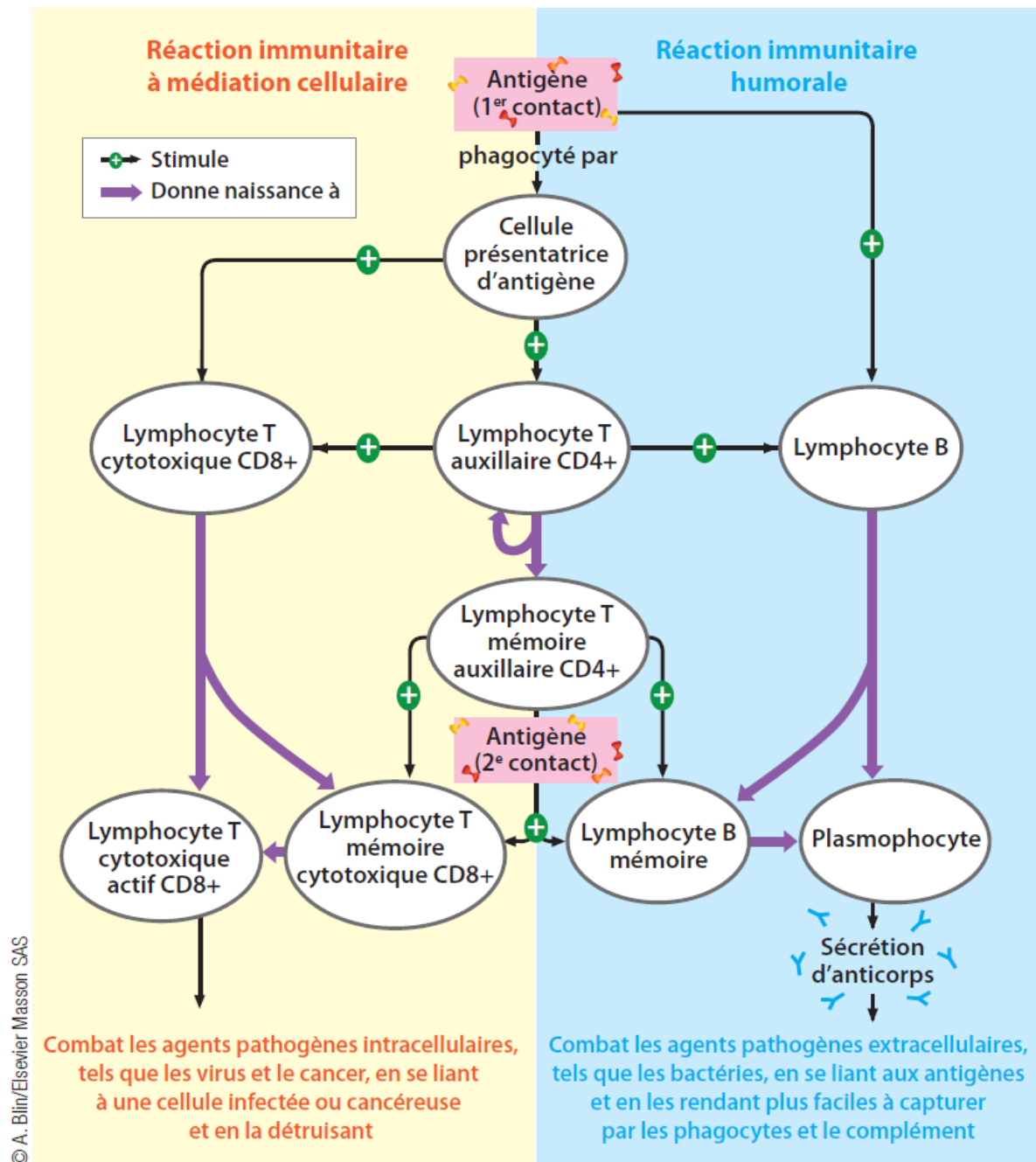


Figure 1 : Réaction immunitaire lors du contact avec un Antigène [3]

On y voit l'intervention d'un nombre très important de cellules de l'immunité différentes. Ainsi l'antigène une fois dans l'organisme sera capté par des cellules présentatrices d'antigène (CPAg), ce sont des macrophages, lymphocytes B ou encore des cellules dendritiques.

Elles vont être reconnues par des lymphocytes T auxiliaires CD4+ qui vont d'un côté activer des lymphocytes B, qui vont ensuite se différencier en plasmocytes, cellules produisant des anticorps qui en se fixant sur les cellules infectées vont entraîner leur phagocytose. De l'autre côté les lymphocytes T CD4+ auxiliaires vont également stimuler des lymphocytes T cytotoxiques CD8+, qui sont dit "tueurs". Ils vont servir à se fixer directement sur les cellules infectées pour entraîner aussi leur phagocytose, leur destruction.

En parallèle, des lymphocytes B et des lymphocytes T vont se transformer en lymphocytes B ou T dit "mémoires", c'est à dire qu'ils garderont en mémoire l'antigène présenté, permettant ainsi lors d'un contact ultérieur avec l'agent pathogène de reconnaître très rapidement l'antigène. Les lymphocytes B mémoires pourront se différencier en plasmocytes produisant des anticorps spécifiques, et les lymphocytes T mémoires en cellules tueuses, ceci avec une rapidité permettant de contrôler promptement l'infection à venir.

C'est sur ces cellules "mémoires" que la vaccination va se baser, sur le fait de faire garder en mémoire certains antigènes spécifiques d'agents pathogènes pour protéger l'individu en cas de contact avec ceux-ci [3–6].

b. Principes des vaccins à ARNm

Il existe globalement deux types de vaccins : les vaccins vivants atténués et les vaccins inertes.

Les vaccins vivants atténués contiennent l'agent infectieux vivant dont la pathogénicité a été diminuée (ex : le vaccin ROR).

Les vaccins inertes, eux ne contiennent aucun matériel vivant et peuvent se découper en différentes classes :

- les vaccins à germes entiers, contiennent la totalité de l'agent infectieux mais celui-ci a été inactivé (le vaccin contre la coqueluche par exemple)
- les vaccins sous-unitaires, qui contiennent un fragment du pathogène comme sa paroi ou sa toxine, qui induira une réponse immunitaire spécifique contre cette partie, Il en existe différentes classes en fonction des pathogènes et des parties et qui auront des immunogénicités différentes (anatoxines (ex : diphtérie / tétanos), polysaccharidiques, conjugués ou non conjugués, etc...)
- les vaccins à ARNm :

Pour les vaccins à ARNm, contrairement aux autres types de vaccins utilisés, on n'utilise pas directement un antigène qui sera reconnu par les CPAg mais qui, après l'administration du vaccin amènera via un véhicule une séquence d'ARNm (avec plus ou moins d'autres séquences et des régions spécifiques que l'on reverra par la suite) jusqu'au cytosol des cellules afin que l'ARNm y soit traduit par les ribosomes intracellulaires. Cette séquence code pour une protéine d'un antigène défini en fonction du pathogène ciblé. Les mécanismes de défense de l'organisme peuvent alors se mettre en route pour amener à la synthèse d'anticorps spécifiques mais surtout de lymphocytes B mémoires [5,7–10].

c. Historique du développement des vaccins à ARNm

L'ARNm ou acide ribonucléique messenger, n'est pas une molécule découverte récemment. Cette partie retrace le chemin parcouru par les chercheurs et les scientifiques pour arriver à la création du vaccin à ARNm, de son identification dans l'organisme jusqu'à son utilisation en thérapeutique à très grande échelle pour la première fois.

1. Structures et fonctions de l'ARNm

L'ARNm a été découvert en 1961 (par François Gros et François Jacob notamment, ce qui leur valu d'obtenir en 1965 le prix Nobel de médecine) [11,12], il s'ensuit plusieurs décennies de recherches et de découvertes autour de L'ARNm. Les premières décennies seront principalement concentrées sur la compréhension de la structure et de la fonction dans les cellules de l'ARNm.

i. Structure ARNm

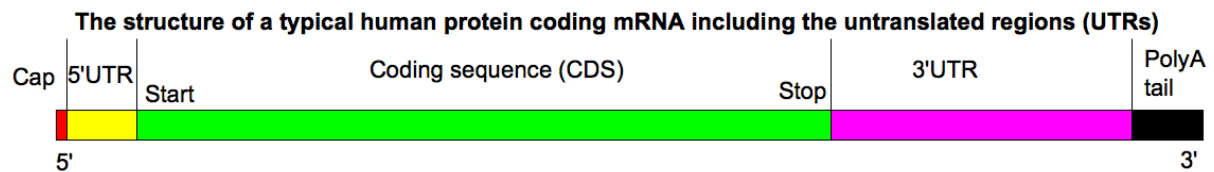


Figure 2 : Structure plane d'une ARNm avec ses régions d'intérêt [13].

L'ARNm est un enchaînement de bases (adénine, guanine, cytosine et uracile), qu'on lit (de gauche à droite) de l'extrémité 5' à 3' et s'organisant de la manière suivante :

- L'extrémité 5', comportant une base de guanine et la coiffe 5' ;
- La séquence UTR, c'est une région non traduite en protéine (UTR = *UnTranslated Region*) localisée en extrémité 5' qui sert principalement à la stabilité de l'ARNm ;
- La partie codante, qui est celle qui sera traduite en protéine ;

- Une séquence 3'UTR ayant la même fonction de stabilisation que la 5'UTR mais de l'autre côté de la partie codante ;
- L'extrémité 3' ou encore la "queue poly-A" car il s'agit d'une longue séquence composée uniquement d'adénine ;

Il s'agit ici de la structure naturelle d'un ARNm. Pour son utilisation en thérapeutique on va venir modifier certaines de ses parties afin d'améliorer l'efficacité, on parlera alors d'IVT mRNA (*in-vitro transcribed mRNA*).

ii. Fonction de l'ARNm

L'ARN messenger est une molécule intermédiaire entre l'ADN (acide désoxyribonucléique) et la synthèse des protéines. L'ADN, contenant l'information génétique, est transcrit par les ARN polymérases en ARNm dans le noyau, où la thymine est alors remplacée par l'uracile dans la séquence d'ARNm. L'ARNm, une copie simple brin de l'ADN, est ensuite transporté dans le cytoplasme. Les ribosomes y lisent la séquence de l'ARNm pour traduire la séquence de codons en protéine, chaque codon (suite de 3 bases) codant pour un acide aminé. Une fois la synthèse des protéines terminée, l'ARNm est détruit par les ribonucléases. Chez les eucaryotes, l'ARNm code pour un seul gène et une seule protéine [14].

2. Les premières recherches autour de l'ARNm en "médicament"

Une des premières publications éveillant le potentiel intérêt de l'ARNm est celle d'une expérimentation de Robert Malone à la fin de l'année 1987, où il mélange des brin d'ARNm avec des gouttes de matières lipidiques. Il remarque que des cellules humaines mises en contact avec ce mélange particulier se mettent à absorber l'ARNm et également à produire les protéines codées dans ces ARNm [15]. Il écrit au début de l'année 1988 qu'il est possible de "*treat RNA as a drug*", c'est-à-dire "considérer l'ARN comme un médicament"[16].

C'est ensuite en 1989 que l'équipe du Pr. Wolff montre que l'injection dans des cellules musculaires de souris d'un ARNm transcrit in vitro amène à l'expression des protéines encodées dans le muscle des souris in vivo. Il évoquera même à l'époque dans son article que l'expression de gènes codant pour des antigènes peut amener à une approche alternative pour le développement de vaccins [17].

Ces recherches ont encouragé l'idée que l'ARNm serait une alternative plus sûre aux plasmides d'ADN, plus étudiés à l'époque. En effet, l'ARNm doit uniquement atteindre le cytosol et être mis en contact avec les ribosomes pour agir, limitant donc les inquiétudes qui existent, et persistent encore parfois dans l'imaginaire collectif, quant à l'intégration au génome de l'hôte.

Dans les années 90, des recherches pré-cliniques à base de IVT-mRNA sont initiées dans plusieurs directions, telle que la substitution de protéines ou bien dans une approche vaccinale contre le cancer et les maladies infectieuses.

Des difficultés techniques mettront tout de même des freins au développement, l'ARNm étant très instable in vivo, rapidement dégradé par les ribonucléases intra et extracellulaires induisant une demi-vie extrêmement courte, mais également par des soucis d'immunogénicité assez forte [8].

Certains chercheurs vont alors se concentrer sur le développement de techniques et modifications structurales sur l'ARNm et la création de moyens de transfert.

Une des avancées majeures dans la progression et l'essor des recherches sur l'ARNm n'est pas directement liée à l'ARNm et ses modifications eux-mêmes. Il s'agit des innovations dans le développement des nanoparticules lipidiques.

Le développement de l'utilisation de l'ARNm en tant que vaccin sera retardé jusqu'en 2011, principalement en raison de sa forte immunogénicité, de son instabilité, de sa faible et courte traduction, ainsi que des difficultés liées à sa manipulation [18].

d. Technologies et brevets autour des vaccins à ARNm

1. Optimisations conformationnelles

L'ARNm est de base une molécule extrêmement fragile, qui est très rapidement détruite par les RNAses dans le milieu extracellulaire, ce qui rend son utilisation en tant que "médicament" compliquée et va demander des adaptations pour en optimiser l'utilisation pharmacologique.

Il va donc falloir créer un ARNm synthétique capable d'induire la production d'un antigène qui générera une réponse immunitaire. Cet ARNm transcrit in vitro (IVT mRNA) imite la structure naturelle de l'ARNm avec ses 5 sections décrites précédemment sur lesquelles sont faites des modifications afin de l'optimiser et de le rendre le plus efficace possible.

Dans un article de 2018 dont un des co-auteurs, Drew Weissman, fut récompensé d'un prix Nobel de médecine en 2023 pour ses découvertes sur les modifications de l'ARNm ayant permis le développement des vaccins ARNm [19], résume bien les différentes stratégies possibles que l'on va ensuite détailler [20] :

- Les analogues de coiffe et les enzymes de coiffe, qui stabilisent l'ARNm et augmentent la Traduction de la protéine
- Les éléments de régulation des régions 5' et 3' UTR
- Les queues poly-A
- les nucléosides modifiés
- Les techniques de séparation et/ou de purification
- les codons ou séquences d'optimisation
- Modulation sur les cellules ciblées

Ces différentes parties sont illustrées sur le schéma suivant (figure 3).

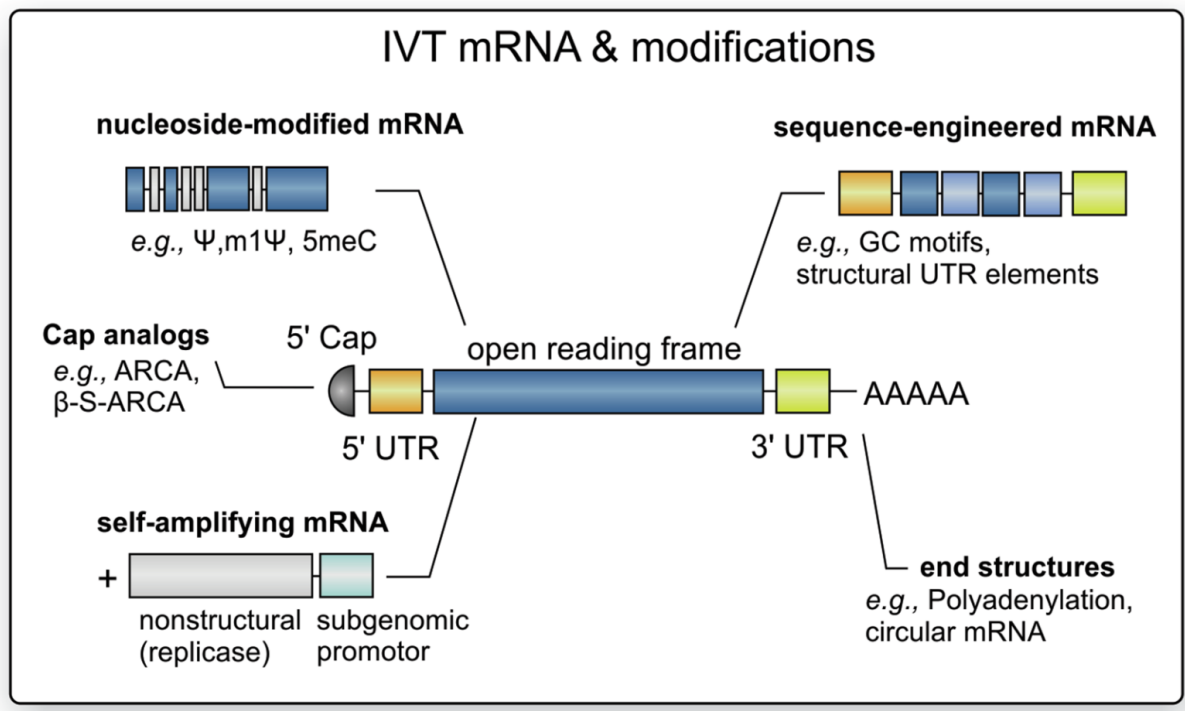


Figure 3 : ARNm modifié avec ses principaux moyens d'amélioration [21]

i. Coiffe 5'

L'extrémité 5' est importante d'un point de vue structural dans la traduction de l'ARNm. L'ARNm "naturel" est composé à son extrémité 5' d'une 7-methylguanosine (m^7GpppN) reliée via un pont triphosphate à une autre base.

La traduction ne sera efficace que si la coiffe est reliée au *eukaryotic translation initiation factor 4E* (EIF4E), sinon ce sont des enzymes décoiffantes ayant pour conséquence la dégradation de l'ARNm qui viendront se fixer.

Pour recréer cette coiffe dans les IVT-mRNA, on utilise 2 techniques différentes :

- La première technique se déroule après la synthèse initiale de l'ARNm, on effectue une deuxième étape en utilisant des enzymes "coiffante" dérivées du virus de la vaccine recombinée, ce qui permet d'obtenir une coiffe identique à la version "naturelle" de l'ARNm
- L'autre technique est l'ajout d'une coiffe synthétique lors de la synthèse in vitro de l'ARNm permettant de ne pas multiplier les étapes. Le seul facteur limitant étant la compétition pour l'utilisation du GTP de la réaction entre la transcription de l'ARNm et la synthèse de la coiffe, si bien qu'il est fréquent d'avoir des ARNm non coiffés et donc non capables de traduction via cette méthode.

Cette coiffe synthétique est quasi identique à celle de l'état naturel, c'est une 7-methylguanine reliée à une guanine terminale de l'ARNm via un pont triphosphate (m^7GppG), c'est une des plus utilisées dans les essais cliniques (dans les années 2010). Néanmoins, une partie non négligeable de la coiffe est incorporée à l'envers si bien qu'elle n'est pas reconnue par les effecteurs de la traduction induisant alors une baisse de la traduction [8].

ii. Queue Poly-A

La queue poly-A sert en coopération avec la coiffe 5' à la stabilité et à l'efficacité de la traduction. C'est également un facteur déterminant dans la longévité de l'ARNm. Pour la recréer dans les *IVT-mRNA*, on l'incorpore soit directement en l'encodant dans le modèle qui sera traduit, soit en utilisant une réaction enzymatique via une Poly(A)polymérase recombinante.

Cette dernière méthode a pour avantage de pouvoir incorporer des nucléotides modifiés dans la queue polyA, permettant ainsi de désinhiber la déadénylation par des nucléases spécifiques poly-A, augmentant alors la demi-vie de cet *IVT-mRNA*. Cependant cette méthode entraîne des longueurs de queue poly-A totalement variées, contrairement à la méthode de transcription in vitro d'un ARNm à partir d'un modèle d'ADN qui permet d'avoir une longueur définie. La détermination précise de la longueur pourrait avoir un intérêt pour une utilisation clinique sachant que la longueur optimale de cette queue est entre 120 et 150 nucléotides, là où la longueur naturelle dans les cellules des mammifères est de 250 nucléotides avant de décroître progressivement après la synthèse [22,23].

iii. Régions 5' et 3' UTR

Ce sont les zones de séquences non codantes en amont et en aval de la séquence de lecture, appelées *open reading frame* (ORF), elles jouent physiologiquement un rôle important dans la traduction et la stabilité de l'ARNm en interagissant avec les protéines de liaison à l'ARNm. Elles sont en grande partie responsables de la structure secondaire de l'ARNm.

Dans la création d'un vaccin à ARNm il est important d'optimiser ces zones non codantes pour améliorer la stabilité et l'efficacité de la traduction.

La région 5'UTR influence la traduction en amont de la région codante, il faut d'abord s'assurer qu'elle ne possède pas de séquences similaires à la région codante ou de codons initiateur de la traduction au risque de créer des erreurs de réplication en lançant la traduction trop tôt et donc d'induire des erreurs de réplication [7].

Certaines séquences, lorsqu'elles sont introduites dans le code de la région 5'UTR, améliorent l'initiation de la traduction de l'ARNm : c'est le cas de la séquence GCC-(A/G)-CCAUGG [24]. Une longueur de région 5' UTR plus courte rend également la traduction plus efficace, là où l'essai d'insertion de structure secondaire très stable fait obstruction à la traduction. Alors que l'insertion de ces mêmes structures stabilisatrices dans les 30 premiers codons de la séquence codante permet d'améliorer l'expression des gènes de cette séquence codante [22,25].

La région non-codante 3' (3'UTR) permet quant à elle de réguler la stabilité de l'ARNm ainsi que l'efficacité de la traduction. Physiologiquement, cette région est connue pour abriter des éléments particulièrement instables. C'est pourquoi dans les ARNm synthétiques (*IVT-mRNA*) on insert en général les régions 3' UTR du gène des Alpha et Bêta globulines humaines. Cela permet une augmentation significative de l'expression de protéine et une augmentation de la demi-vie de l'ARNm modifié. Une autre alternative est l'utilisation de séquences riches en AU et GU qui augmenterait la stabilité de l'ARNm.

Au contraire de la région non codante 5', une structure secondaire prononcée dans la région codante (après les 30 premiers codons cette fois-ci) ainsi que dans la région non-codante 3' est associée avec une augmentation de l'efficacité de la traduction [26–29].

iv. Modifications de bases

La modification chimique des bases de l'ARNm peut jouer un rôle important dans l'amélioration de l'expression des gènes mais également dans la réduction de l'immunogénicité. Il y a environ 172 modifications de base connues [30], mais seulement quelques-unes permettent de faciliter l'expression génétique, de réduire l'immunogénicité et d'accroître la stabilité de l'ARNm. On peut citer parmi-elles :

- La méthylation de la cytosine (m^5C)
- La pseudouridylation (une des modifications de base les plus répandues physiologiquement)
- D'autres modifications de l'uridine la transformant en 2-thiouridine ($s2U$) ou en N^1 -methyl pseudouridine ($m1\psi$)
- N^6 -méthyl adénosine ($m6A$)
- Etc ...

La N^1 -methyl pseudouridine est une des plus utilisée en thérapeutique. Car elle permet une augmentation de l'efficacité de la traduction des protéines, tout en ayant une immunogénicité moindre par rapport à d'autres modifications de ce type.

v. Modification sur les open reading frames

a. Optimisations de bases

La synthèse des protéines fait intervenir plus de 61 ARN de transfert (ARNt) différents pour décoder les codons. L'alphabet des codons fait qu'un même acide aminé peut avoir différents codons pour le traduire et donc autant d'ARNt. Il est possible de modifier les codons nécessitant des ARNt plus rares par des synonymes plus fréquents et ainsi augmenter l'efficacité de la traduction sans changer les acides-aminés traduits [31].

De plus, les ORF comportant des successions de base GC ont des taux de traduction jusqu'à 100 fois supérieur aux ORF en contenant peu [32]. Il est donc possible de chercher à augmenter la fréquence de cette séquence pour avoir un meilleur taux de traduction.

b. ARNm auto-amplifié

Une autre optimisation possible réalisable dans les ORF est l'ajout de séquences codant pour des ARN polymérases ARN-dépendante dérivées de gènes de réplicase d'alphavirus. Ainsi, une fois produites, celles-ci vont s'ajouter aux ARN polymérases naturelles et venir amplifier la synthèse de l'antigène. On parlera alors d'ARN messager auto-amplifiés (*self amplified RNA* : saRNA). Cela permet de réduire très fortement la concentration du vaccin [33].

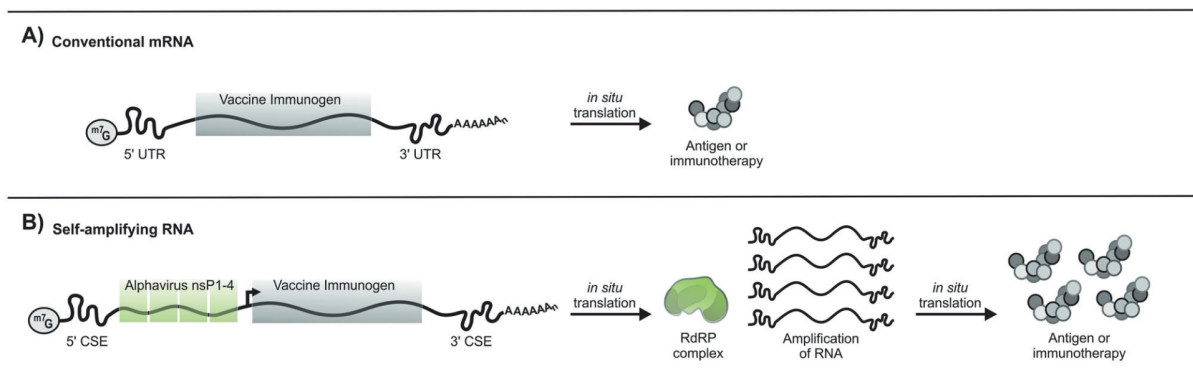


Figure 4 : Principe d'un ARNm auto-amplifié en comparaison avec un ARNm simple [33].

2. Véhicules et voies d'administrations

Un des plus grands défis rencontrés durant le développement des vaccins à ARNm concerne leur faible stabilité, les premières recherches ont rapidement montré que l'ARNm nu est rapidement dégradé après l'administration en IM. De plus l'ARNm est assez large (10^4 - 10^6 Da) et est chargé négativement, il ne peut donc pas passer à travers les bicouches lipidiques anioniques des cellules.

Beaucoup de recherches se sont concentrées sur l'amélioration de la stabilité in vivo de l'ARNm après administration. Outre les modifications conformationnelles qui ralentissent la dégradation, l'autre méthode d'approche et qui s'est très largement répandue est d'encapsuler et de protéger l'ARNm dans des systèmes de transport spécifiques [34].

i. Nanoparticules lipidiques

Il s'agit de complexes de molécules lipidiques ou pseudo-lipidiques, d'origine naturelle ou synthétique, qui vont encapsuler l'ARNm.

Ce sont en général des lipides ionisables et des molécules stabilisatrices comme les phospholipides, le cholestérol ou le polyéthylène glycol [14].

a. Lipides ionisables

Les lipides cationiques sont à la base les premiers utilisés pour le transport de l'ARNm par les équipes de Malone [15]. Leurs amines chargées positivement facilitent l'encapsulation des ARNm. Ils sont très efficaces comme système de transport de l'ARNm mais ont malheureusement le désavantage de stimuler des toxines pro-apoptotiques et de réponses pro-inflammatoires, diminuant ainsi l'efficacité et la tolérance.

Les lipides ionisables ont été créés pour répondre à ces problèmes d'innocuité. Ce sont des lipides neutres quand ils sont injectés dans le sang à pH physiologique, ils ont alors un temps de présence dans le sang nettement supérieur aux lipides cationiques.

Ils sont formulés dans un milieu acide pour être chargés positivement et ainsi transporter l'ARNm. Cette caractéristique est également utile dans le milieu acide composant les endosomes, permettant ainsi une fusion avec la membrane endosomale pour être relarguée ensuite dans le cytoplasme.

Des améliorations successives ont été réalisées au cours du temps sur ces systèmes de transport. En plus de l'amélioration de l'efficacité, les chercheurs ont également cherché à améliorer la spécificité du transport, principalement pour les vaccins et les immunothérapies, en ciblant les cellules immunitaires. Il existe différents exemples de lipides ionisables modifiés :

- Des lipides contenant des queues en adamantane polycyclique ou des têtes d'imidazoles cycliques pour cibler les cellules T de l'immunité.
- Des groupes de têtes d'amines cycliques se lient à la protéine de stimulation des gènes d'interféron entraînant une maturation des cellules dendritiques et une forte immunité antitumorale.
- Des nanoparticules lipidiques contenant des lipides ionisables dérivés de vitamine C permettent eux un transfert vers les lysosomes des macrophages, pouvant avoir un intérêt dans le traitement de sepsis induits par des BMR [35].

Ces spécificités font des lipides ionisables un des composants majeurs des complexes de nanoparticules lipidiques.

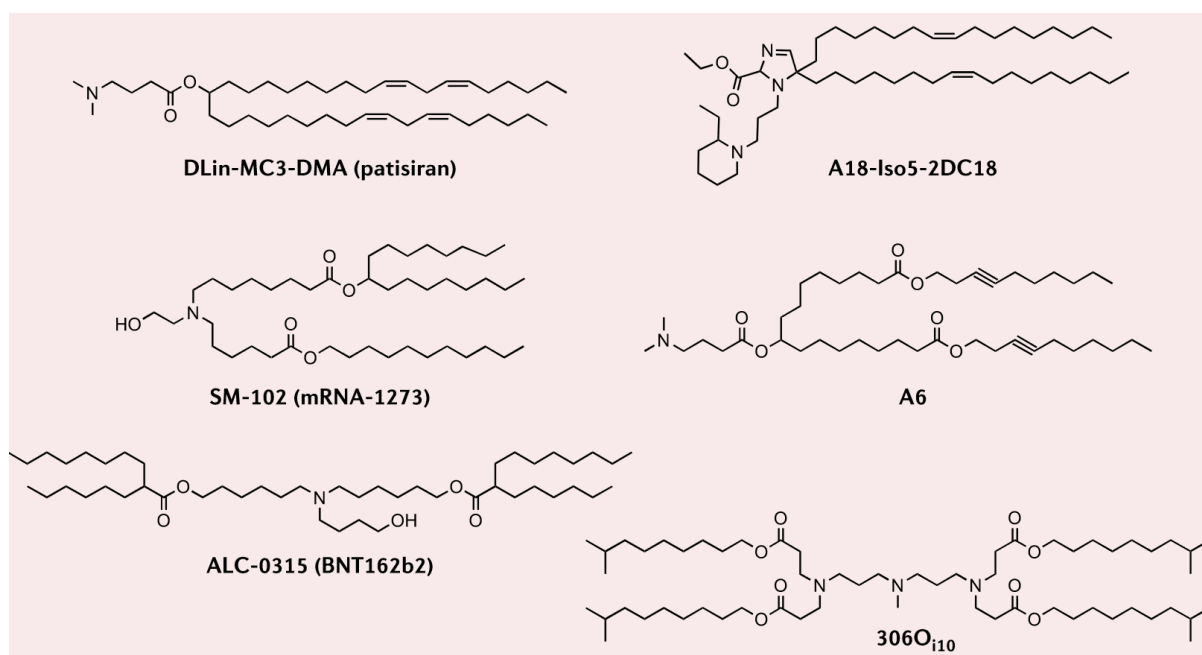


Figure 5 : exemple de structure de lipides ionisables, avec le SM-102 utilisé dans le vaccin ARNm anti-covid de Moderna ainsi que le ALC-0315 utilisé dans le vaccin anti-covid de Pfizer-BioNTech [14].

b. Cholestérol

Le cholestérol est un lipide naturel qui améliore la stabilité des nanoparticules en remplissant les espaces entre les autres lipides et aide également à la fusion avec la membrane de l'endosome pendant le transport dans la cellule.

On peut utiliser des analogues synthétiques de cholestérol (figure 6) permettant d'améliorer l'efficacité en diminuant la liaison à la protéine *Niemann-Pick type C1* dont le rôle est de réguler le transport du cholestérol et a tendance à rejeter 70% des nanoparticules des endosomes retardés dans le milieu extracellulaire.

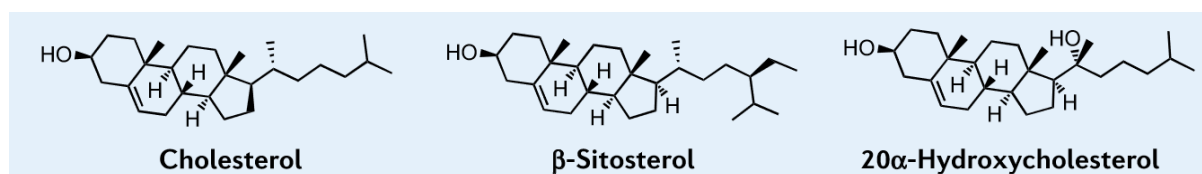


Figure 6 : Structure du cholestérol et de ses analogues [14]

c. Lipides à base de polyéthylène glycol (PEG)

Il s'agit de lipides, en général des lipides d'encrage comme le DMPE (1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine) ou le DMG (Dimyristoyl glycerol) auxquels on a ajouté une fonction PEG. Le caractère hydrophile du PEG stabilise les nanoparticules lipidiques, il limite la fusion des lipides régulant ainsi la taille des nanoparticules et diminue les interactions avec les macrophages augmentant ainsi la demi-vie.

Suivant les utilisations voulues, il est possible de moduler la taille du lipide ancreur (de 10 à 18 carbones) et/ou le poids moléculaire du PEG (350 à 3000 Da) pour ainsi modifier l'efficacité, le temps de circulation ou l'absorption par les cellules immunitaires. Ainsi, des poids moléculaires élevés et des longueurs longues favorisent un temps de circulation long et une absorption par les cellules immunitaires diminuée.

Ils sont employés dans les vaccins ARNm anti-covid-19 de Moderna et Pfizer-BioNTech (Figure 7).

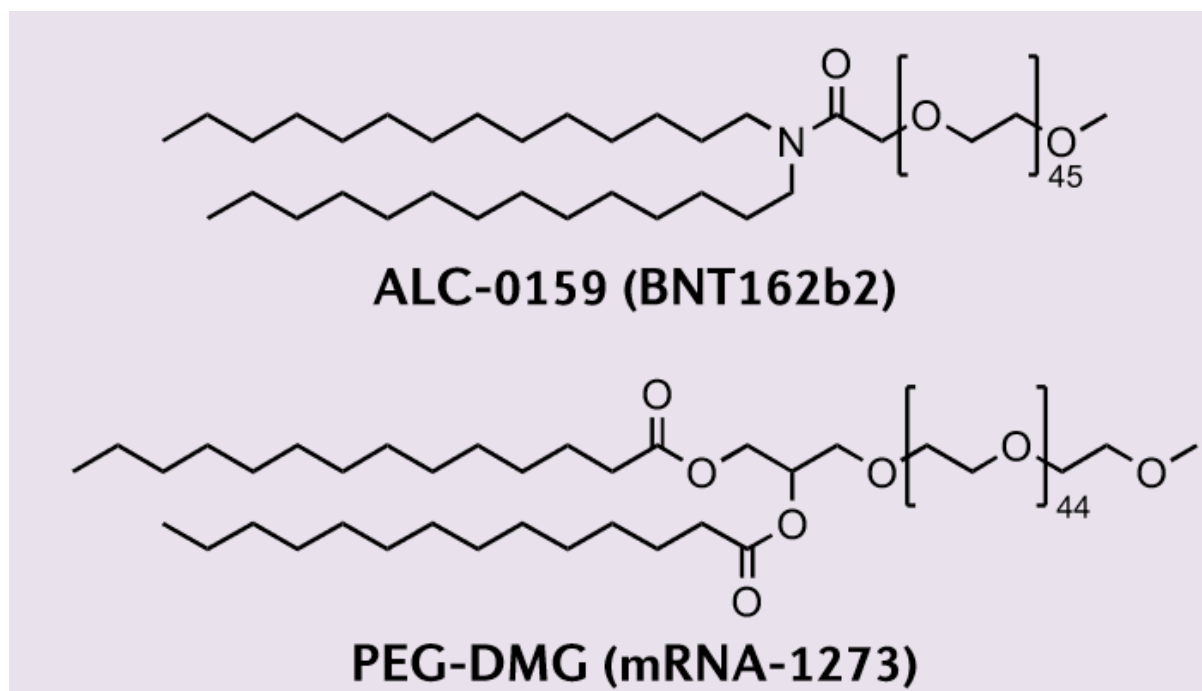


Figure 7 : exemples de Lipides à base de PEG utilisés dans les vaccins ARNm [14]

d. Lipides auxiliaires

Ils servent à moduler la fluidité et augmentent l'efficacité des nanoparticules en aidant lors de la phase de transition lors de la fusion avec la membrane de l'endosome. Le choix des lipides auxiliaires se fait en fonction des lipides ionisables déjà présents et de l'ARN à transporter. Ainsi, pour l'ARNm le meilleur choix est celui des lipides insaturés comme le DOPE (1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-PE) [36] Cependant, d'autres formes comme les lipides saturés tel que le Distearoylphosphatidylcholine,(DSPC, sont également utilisables même s'ils sont meilleurs sur les petits ARN (Figure 8).

Ils peuvent également avoir une influence sur les organes ciblés.

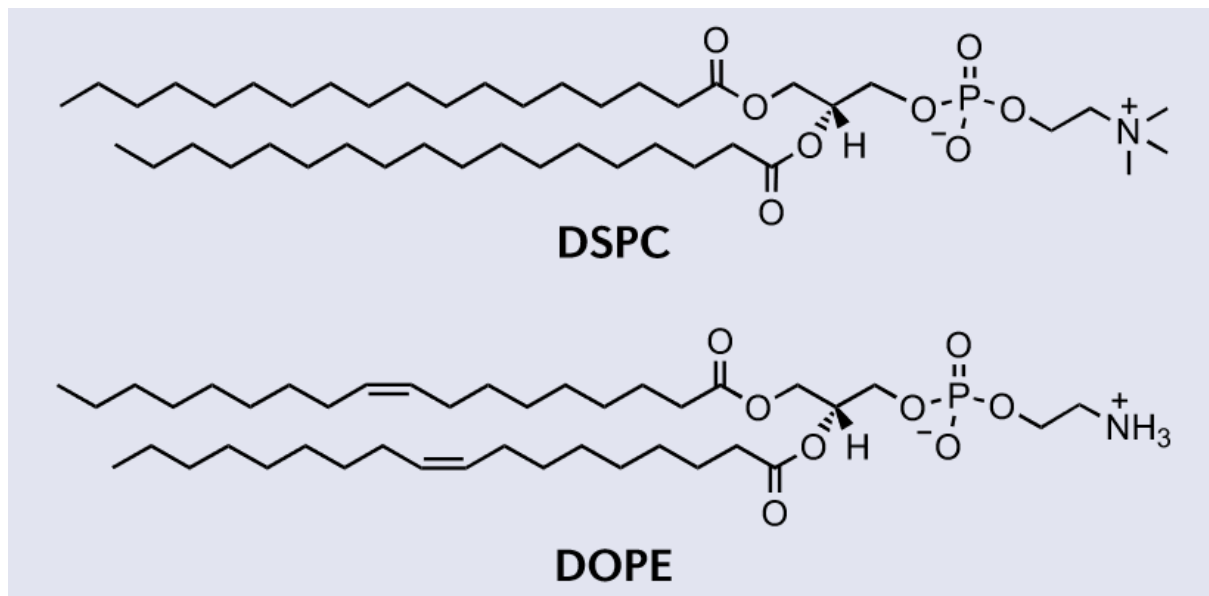


Figure 8 : Représentation chimique d'un DSPC et d'un DOPE [14]

ii. Nanoparticules polymériques

Beaucoup moins développés que les nanoparticules lipidiques, les polymères ont des avantages similaires aux lipides pour le transport des ARNm.

Les polymères cationiques condensent les acides nucléiques dans des complexes appelés polyplexes, dont les formes et les tailles varient, ils peuvent être amenés par endocytose à l'intérieur des cellules. Un des mécanismes encore inconnus et faisant l'objet d'hypothèses est l'échappement des polymères des endosomes pour délivrer le polymère dans le milieu intracellulaire et faire agir l'ARNm [37].

Le polyéthylèneimine est le polymère le plus étudié pour le transport d'acides nucléiques. Bien que son efficacité soit excellente, ses applications sont limitées de par sa toxicité, causée par sa haute densité. Il existe des moyens de la réduire en baissant le poids moléculaire, en incluant des PEG dans sa formulation, en conjuguant à la cyclodextrine, ou en incluant des ponts disulfures.

Des alternatives telles que des polymères biodégradables ont également été développées et sont moins toxiques. Les plus répandues dans le transport d'ARNm sont les familles des poly- α -amino ester (PBAE) et des polyamidoamines (Figure 9).

Tout comme les nanoparticules lipidiques avec les lipides ionisables, il existe des polymères sensibles au pH qui répondent aux variations du pH en variant leurs dimensions. Ainsi, à pH cytosolique, ces polymères se dégradent d'eux-mêmes en des composants non toxiques, relarguant par la même occasion l'ARNm qu'ils transportent [38,39].

Polymeric nanoparticle

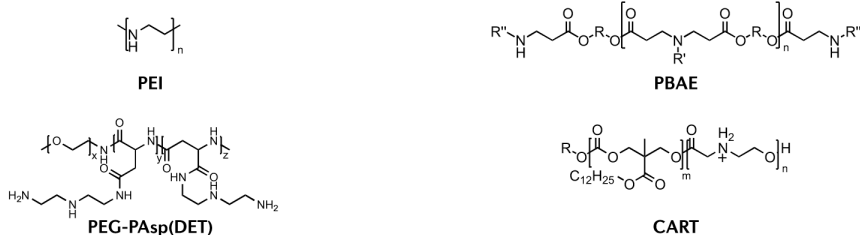


Figure 9 : Exemple de nanoparticules polymériques [14]

iii. Autres systèmes

Les peptides, tout simplement, peuvent faire des bons transporteurs d'ARNm vers le cytosol des cellules, plus particulièrement ceux avec des groupes cationiques ou amphiphiles dans leur squelette et des ramifications que vont se lier par électrostaticité à l'ARNm et former des nanocomplexes. On peut citer les peptides RALA composés de répétitions d'arginine-alanine-leucine-alanine (d'où le nom RALA), utiles pour livrer l'ARNm aux cellules dendritiques, ou encore les PepFect14, des peptides spécialisés dans le transport d'ARNm aux cellules de cancer ovariens, ou enfin des complexes riches en protamines.

Il existe également des nano-émulsions cationiques à base de squalènes (figure 10). Il s'agit de nano-émulsions avec un cœur huileux à base de squalènes, stabilisé par une enveloppe lipidique avec l'ARNm à sa surface [40], comme le MF59 développé par Novartis, qui sert actuellement d'adjuvant pour les vaccins [41].

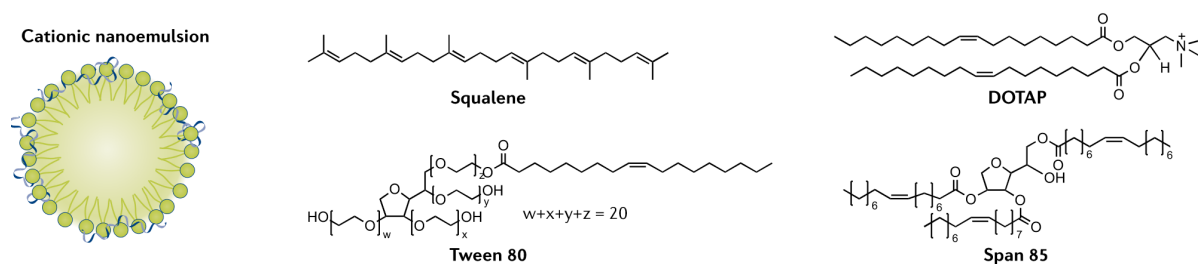


Figure 10 : exemples de nano-émulsions cationiques [14]

iv. Voies d'administration

La plupart des voies injectables sont possibles concernant l'administration des vaccins à ARNm.

La voie intramusculaire est bien sûr la plus utilisée de par sa facilité dans la vaccination. Les voies intraveineuse et sous-cutanée / intradermique sont également de bonnes alternatives envisageables facilement en thérapeutique.

Il existe également d'autres voies plus rares, envisagées dans des situations très précises, comme les voies intranodulaire, intrathécale (ou intrarachidienne) ou intratumorale [42]. Durant les recherches sur les vaccins ARNm anti Covid-19, il a également été envisagé l'utilisation de la voie nasale [43].

3. Moyens de production

Il va tout d'abord falloir créer un modèle, un patron, à base d'ADN et plus précisément d'ADN plasmidique (ADN circulaire). C'est ce qu'on appelle un plasmide d'expression d'ARN.

On conçoit cet ADN de manière à ce qu'il contient le gène d'intérêt codant pour l'antigène désiré, placé en aval d'un promoteur. L'ADN plasmidique étant circulaire, on va placer un site de restriction à la suite de la fin de la séquence correspondant à notre ARNm recherché.

Une des premières étapes est ainsi la linéarisation de notre ADN circulaire, qui consiste à couper le plasmide au niveau du site de restriction désigné afin de rendre l'ADN linéaire. On utilise pour cela des enzymes de restriction.

C'est alors que l'on va pouvoir passer à la transcription de notre ADN en ARN. Pour cela on va utiliser des ARN polymérases issues de bactériophages (Les T7 principalement, mais on peut utiliser également les T3 ou les SP6).

Ces ARN polymérases vont venir se fixer au niveau du site promoteur spécifique que l'on a encodé en amont de la séquence d'ADN codant pour notre futur ARN recherché et initier la transcription.

Après la transcription, on obtient un mélange contenant l'ARN désiré, de l'ARN polymérase spécifique de bactériophage, et des nucléosides triphosphates. C'est à ce moment que l'on va effectuer certaines modifications comme l'incorporation de la coiffe 5' ou de la queue poly-A en 3'. Cependant, l'incorporation de la queue poly-A peut être encodée directement dans la séquence à transcrire, permettant de gagner du temps et de baisser les coûts.

On vient ensuite ajouter dans le mélange une DNase I pour enlever le reste d'ADN qui servait de modèle ainsi que certains contaminants. On passe alors à la purification de la séquence d'ARN voulue. Cela se fait par chromatographie liquide

haute performance, HPLC (HPLC : *high performance liquid chromatography*), afin d'enlever les réactifs divers et les contaminants.

L'ARNm purifié est alors mis au contact de lipides dans un mixeur microfluidique, permettant de former les nanoparticules lipidiques. S'ensuit une étape de filtration ou de dialyse pour éliminer les solvants non-aqueux utilisés et tout ARNm non encapsulé. La solution d'ARNm ainsi filtrée peut être mise dans un flacon stérile.

Au niveau des réglementations sur la production, cela se fait en respect des bonnes pratiques de fabrication (*good manufacturing practice*) et sans l'utilisation de cellules humaines ou même animales [7,18,33,44–46].

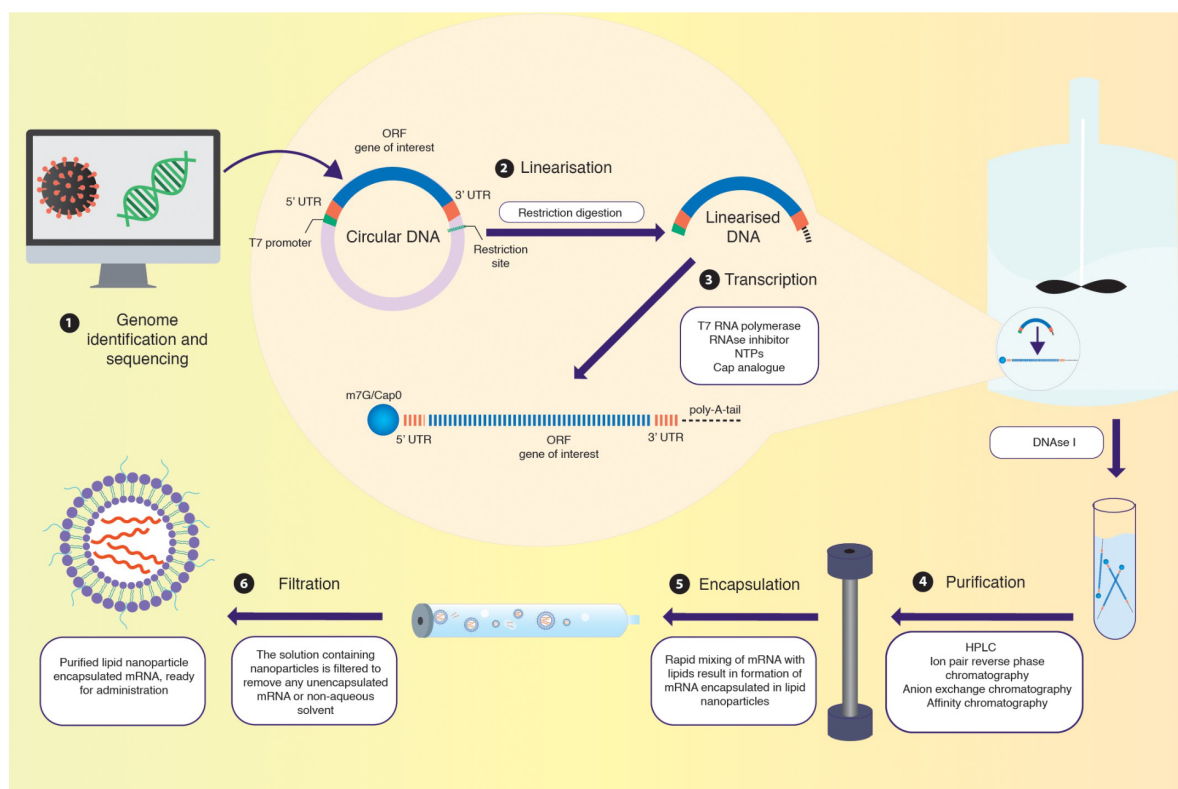


Figure 11 : Étapes de production d'un vaccin à ARNm [7]

4. Les Principaux acteurs de l'ARNm

i. Les pionniers

Les premières biotech qui ont travaillé sur l'ARNm datent de la fin des années 80 et courant des années 90. Elles ont souvent été confrontées aux difficultés de la recherche et des financements dans un nouveau domaine de technologie : l'ARNm était vu comme trop instable et trop cher à l'époque.

C'est ainsi que Robert Malone, un chercheur de l'université de Californie à San Diego, qui fut le premier en 1988 à avoir l'idée de travailler sur la transfection d'ARN via des lipides cationiques fournis par la société Syntex (qui les synthétisent pour la transfection d'ADN). Cependant Syntex arrête ses travaux sur les lipides cationiques peu de temps après (en 1989), léguant la production des liposomes à Bethesda Research Lab puis Thermo Fischer, alors que Phil Fischer l'inventeur de ces lipides cationiques fonde la société Vical. Robert Malone le rejoint ainsi pour travailler sur l'ARNm chez Vical mais ils furent contraints d'abandonner leurs recherches sur l'ARNm en 1991 à cause de l'instabilité de l'ARNm et le faible rendement, après être passés sous collaboration et contrat de license avec le géant américain Merck [16,47].

En France on peut citer la firme Transgène, créée à Strasbourg en 1981, qui travaille à partir de 1991 sur l'ARNm et essaie notamment de créer un vaccin à ARNm contre la grippe chez la souris. Là aussi, l'entreprise est rachetée par un grand groupe et rejoint donc la branche vaccin de Pasteur-Mérieux, qui concentre l'activité sur les vaccins à ADN.

A noter que les principaux brevets déposés par ses différentes firmes sont tombés dans le domaine public à la fin des années 90 / début 2000, au moment de la création d'autres entreprises qui connaîtront plus de succès grâce à des environnements universitaires plus forts et un meilleur écosystème, notamment en Allemagne et aux Etats-Unis [47].

ii. Les Mastodontes d'aujourd'hui

a. Curevac

Curevac est une entreprise allemande fondée en 2000 par des chercheurs et des universitaires de l'université de Tübingen. Elle veut se concentrer sur le développement de vaccins mais également de traitement contre le cancer ou certaines maladies infectieuses telles que le sida. C'est surtout dans les années 2010 que l'entreprise va prendre son essor en signant des contrats de collaboration avec d'autres entreprises car elle possède les installations nécessaires à la recherche et/ou au développement de médicaments ou vaccins autour de l'ARNm, comme par exemple en 2014 avec Sanofi Pasteur pour le développement d'un vaccin à base d'ARNm [48]. Elle est la première entreprise à se spécialiser réellement dans le domaine de l'ARNm.

b. Moderna

C'est une société américaine conçue en 2010, voulant créer des thérapeutiques à base d'ARN (d'où son nom initial de ModeRNA, "mode" pour *modified* et "RNA" pour ARN en anglais). Elle va se développer très rapidement à partir de 2012, et sera une des plus actives lors de la pandémie de Covid-19. Elle est basée aux Etats-Unis, à Cambridge dans le Massachusetts.

c. BioNTech

La société est fondée en 2008 par un couple de chercheurs, Uğur Şahin et Özlem Türeci, travaillant depuis la fin des années 90 sur l'ARNm. Ils amènent avec eux tous leurs brevets, articles et subventions. BioNTech lance des essais sur des vaccins contre le cancer à base d'ARNm, ou développe des systèmes de nanoparticules pour l'administration intraveineuse de vaccin à base d'ARNm. Son expertise dans le domaine en fait une des entreprises les plus rapides et influentes dans la course au vaccin Covid-19 [49]. Elle est basée à Mayence en Allemagne et possède de nombreuses structures en Europe.

d. Arbutus

C'est une entreprise issue de la fusion en 2008 entre Tekmira et Inex. Elle travaille principalement sur les nanoparticules lipidiques, et le développement de médicaments pour traiter l'hépatite B [47].

iii. Les brevets et connexions avant la crise du covid-19

Le développement de toutes les firmes pharmaceutiques évoquées précédemment, et leurs rôles prépondérant dans la recherche sur le vaccin covid-19 que l'on évoquera dans la prochaine partie, n'a pu se faire que grâce à l'existence de brevets technologiques permettant aux chercheurs d'avoir une base forte pour avancer en profitant et "s'échangeant" leurs technologies développées précédemment.

Un article paru dans "Nature" en 2021 dresse une vision des connexions existantes entre les différentes entreprises (figure 12).

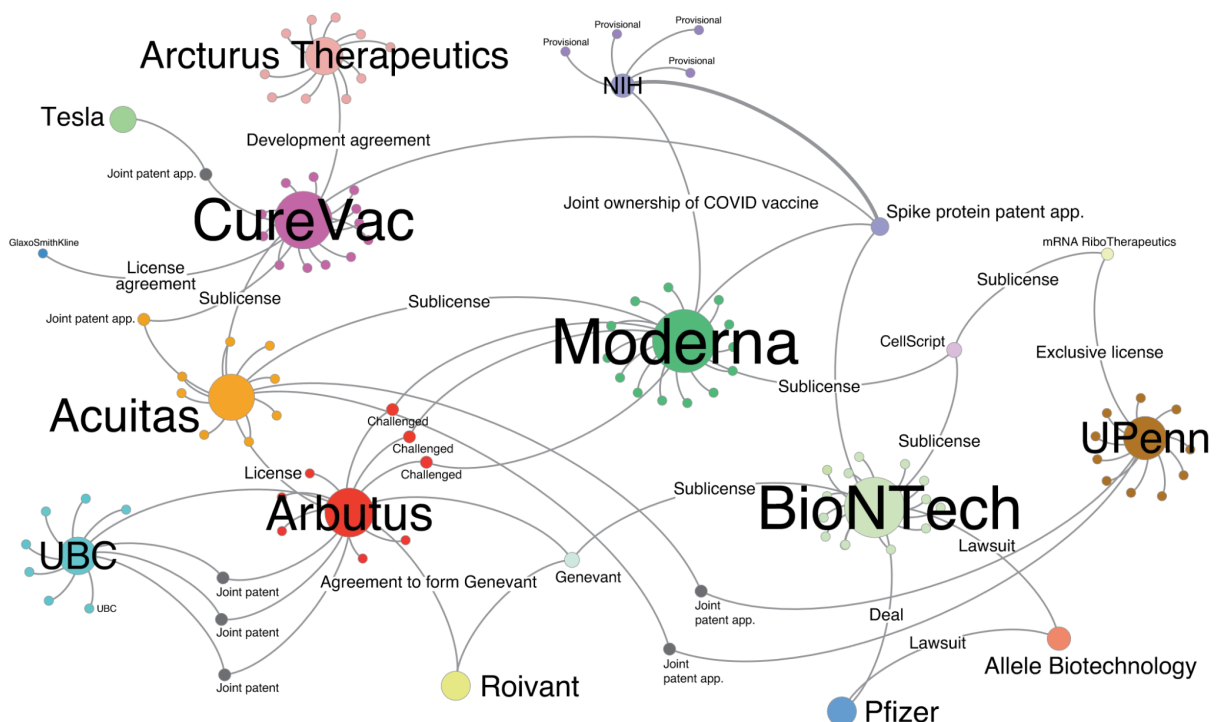


Figure 12 : Liens entre les différentes entreprises travaillant sur les technologies de vaccins à ARNm [50]

Pour mieux comprendre ce schéma, il faut s'intéresser de plus près aux brevets créés et leurs utilisations par les différentes industries.

Pour commencer on peut prendre la N1-méthyl-pseudouridine, qui résulte d'une modification de base permettant d'obtenir un ARNm plus stable. Elle est découverte par les chercheurs Katalin Kariko et Drew Weissman, travaillant alors à l'université de Pennsylvanie (*U-penn*) via laquelle ils déposent le brevet de cette découverte. Ces chercheurs rejoignent quelques années plus tard l'entreprise BioNTech à sa création, ce qui facilite ainsi l'acquisition des sous-licences des brevets déposés initialement par l'université de Pennsylvanie par BioNtech.

Seules les entreprises Moderna et BioNTech ont eu l'autorisation de disposer de sous-licences permettant ainsi de développer des candidats vaccins à base d'ARNm avec des modifications de bases, contrairement à Curevac par exemple qui n'a pu faire qu'un développement sur un vaccin à base d'ARNm non modifié [50].

L'autre aspect important concerne les nanoparticules lipidiques. Ce sont des éléments indispensables pour permettre au vaccin à ARNm d'être délivré aux cellules pour agir. Les premières recherches sont issues de l'université de Colombie britannique (*University of British Columbia / UBC*) dont les brevets furent transférés à la société Arbutus.

Arbutus qui, au cours des années 2010 autorisa l'utilisation de ses brevets sur les nanoparticules lipidiques par Curevac (2016) entre autres, mais qui par un jeu de sous-license, voire "d'attaque" de brevets auprès de tribunaux, par notamment Moderna [51], a en quelque sorte permis à toutes les principales firmes industrielles du domaine à avoir accès à la technologie des nanoparticules lipidiques.

B. L'épidémie de Covid-19, l'essor des vaccins à ARNm

a. Courses au vaccins, rétrospective sur le développement des vaccins à ARNm

1. La COVID-19

La pandémie de covid-19 que nous avons traversée a débuté à la fin de l'année 2019 dans la ville de Wuhan en Chine, avant de se répandre assez rapidement dans la totalité du globe.

En décembre 2019, une mystérieuse pneumonie touche des personnes habitant et travaillant aux abords du marché de Huanan à Wuhan dans la province du Hubei en Chine centrale. Les chiffres, fournis a posteriori par les autorités chinoises, font état de 41 cas confirmés dont 6 morts le 2 janvier 2020, en faisant avec 15% une maladie avec un taux de mortalité assez élevé [52].

L'OMS s'intéresse très rapidement à ces nouveaux cas de pneumonies de cause inconnue. C'est le 9 janvier 2020 que l'OMS annonce que les autorités chinoises ont identifié comme responsable de cette infection respiratoire un virus inconnu appartenant à la famille des coronavirus : le SARS-CoV-2 [53].

L'OMS se saisit donc du sujet et prend rapidement au sérieux cette nouvelle maladie. Voici les principales dates de l'évolution de la transmission et des actions menées [54] :

Le 13 janvier 2020, le premier cas hors de Chine est confirmé en Thaïlande. Les premiers protocoles de dépistage via RT-PCR sont publiés.

Le premier cas aux états-unis est signalé le 21 janvier 2020.

C'est au tour de l'Europe, et en particulier de la France, de signaler 3 premiers cas de retour de Wuhan le 24 janvier 2020.

L'OMS déclare l'état d'urgence de santé publique de portée internationale le 30 janvier 2020. Sa définition est un "événement extraordinaire dont il est déterminé qu'il constitue un risque pour la santé publique dans d'autres états en raison du risque de propagation internationale de maladies et qu'il peut requérir une action internationale coordonnées". Concrètement, il oblige les états à renforcer sa

surveillance et ses actions face à la maladie. A cette date, 98 cas sont recensés dans 18 pays en dehors de la Chine.

Différentes missions, interventions, lignes directrices, recherches ou feuilles de route sont mises en place progressivement alors que l'épidémie se répand à travers le monde et dont l'épicentre se resitue en Europe.

C'est le 11 mars 2020 que l'OMS déclare que la Covid-19 comme étant une pandémie.

En France, le confinement de la population est mis en place du 17 mars 2020. Il s'agit du premier mis en place sur une série qui s'étendra jusqu'en mai 2021.

Le cap du million de cas est atteint le 4 avril 2020 alors qu'il était de moins de 100 000 un mois auparavant.

La pandémie poursuit sa progression et la recherche sur les manières de lutter contre également, notamment par l'arrivée progressive de vaccins à la fin de l'année 2020 et le début de l'année 2021.

L'arrivée des vaccins changera progressivement la donne et la progression de la pandémie malgré l'apparition successive de nouveaux variants

Le 12 juin 2023, l'OMS annoncera la fin de l'état d'urgence de santé publique internationale. La pandémie, elle est toujours en cours.

La pandémie a causé, en date de juin 2023, près de 7 millions de décès à travers le monde, dont plus 2,2 millions en Europe [55], sans compter l'impact financier, sociétal ou même au niveau de la santé mentale que cette période a pu laisser.

2. Contexte d'urgence, pourquoi aller vers l'ARNm ?

Comme abordé dans la partie précédente avec les avancées technologiques successives au cours des dernières décennies, la capacité de produire des vaccins à base d'ARNm était déjà bien connue, avec même certains essais en cours. Son utilisation à grande échelle en cas d'épidémie mondiale était même déjà envisagée, comme présenté dans cet article de 2018 "*New vaccines technologies to combat outbreak situations*" [56], que l'on peut traduire de l'anglais par "les nouvelles technologies de vaccins afin de lutter contre les situations d'épidémie".

Les vaccins à ARNm étaient donc déjà envisagés comme une technologie rapide, sûre, et facile à produire mais comme une nouvelle technique encore jamais appliquée à grande échelle et n'ayant jamais démontré son efficacité dans l'urgence.

La rapidité historique et inédite de conception d'un vaccin aussi rapidement est le fruit d'une collaboration étroite entre tous les gouvernements, les agences de régulation et les fabricants [57]. Ainsi, entre le séquençage du nouveau virus SARS-CoV-2 et les autorisations d'utilisations émanant des différentes instances pour les deux vaccins à ARNm, BNT162b2® (Pfizer/BioNTech) et mRNA-1273® (Moderna), moins d'une année s'est écoulée. On peut la retranscrire sur la frise suivante (Figure 13) :

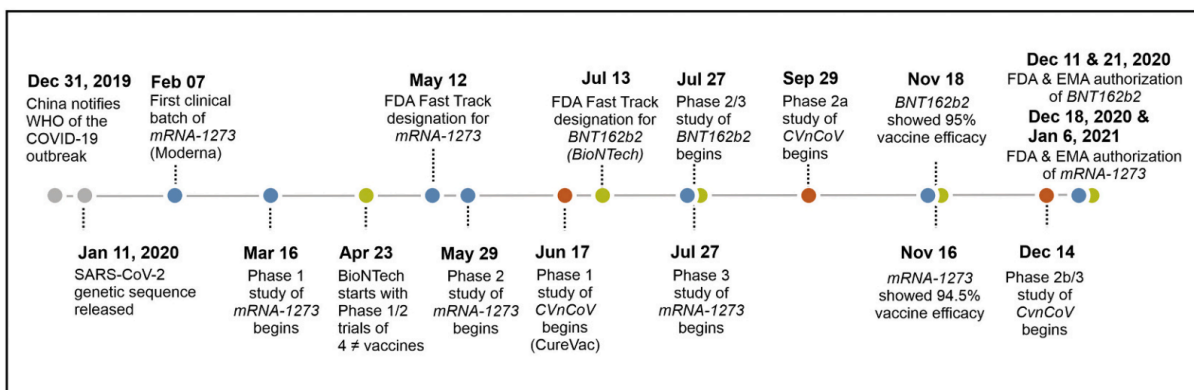


Figure 13 : Frise retraçant le développement des différents vaccins anti Covid [58]

Cette frise retrace, pour les trois principaux vaccins à ARNm, leurs étapes de développement jusqu'à leur mise sur le marché le cas échéant. Dont on va revoir les principales étapes ci dessous :

Dès les débuts de l'épidémie, le 10 janvier 2020, les chercheurs chinois ont très rapidement publié le code génétique du SARS-CoV-2 en détail au monde entier [59], permettant dès lors à tous les chercheurs de l'étudier et de se lancer dans la création d'un vaccin en urgence.

Ce fut rapidement, deux jours plus tard, le 13 janvier 2020, que le laboratoire Moderna annonçait, en collaboration avec l'institut américain de la santé (NIH), avoir séquencé un vaccin à ARNm. Quarante deux jours après la publication de la séquence du virus, le candidat vaccin de Moderna entre en phase de test auprès de la NIH.

Cette rapidité de recherche et de synthèse d'un vaccin à ARNm s'explique aussi par le fait que, comme vu précédemment, Moderna possède déjà les plateformes industrielles nécessaires à la création d'un vaccin à ARNm. Moderna a pu créer en quarante deux jours un candidat vaccin répondant aux pré-requis des *Good Manufacturing Practice* (GMP), l'équivalent de nos Bonnes Pratique de Fabrication (BPF), prêt à être testé en essai clinique sur l'Homme.

Il en est de même pour le Laboratoire Pfizer grâce à son association avec BioNTech qui travaillait déjà sur ce genre de technologies.

Ainsi, en comparaison avec les vaccins traditionnels qui sont généralement très lents et difficiles à développer, et qui nécessitent des installations utilisant dans la plupart des cas du matériel cellulaire ou bactérien, là où les installations nécessaires à la synthèse d'un vaccin à ARNm sont plus simples car de nature synthétique et permettent quelque soit la séquence à produire envisagée, une vitesse de production et une flexibilité jamais vue.

Des essais de phase I furent en parallèle effectués chez les animaux avec réussite. L'essai clinique de phase I chez l'homme débuta mi-mars 2020, initialement chez 45 patients sains, et sera étendu rapidement à 40 personnes supplémentaires d'âge plus élevé (56-70 ans).

Les deux vaccins à ARNm lors de leur Phase III ont montré une très haute efficacité, supérieure à 90%. Ces annonces faites en Novembre 2020 ont débouché sur l'obtention rapide des autorisations de mise sur le marché dans plusieurs continents à partir de décembre 2020.

Un autre facteur potentiellement intéressant pour expliquer la rapidité est qu'il faut également prendre en compte le fait que des vaccins à base d'ARNm étaient déjà en développement depuis quelques années pour d'autres maladies infectieuses, et des essais avaient déjà été réalisés sur des vaccins contre d'autres coronavirus évoqués précédemment, le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV [57,58,60,61].

3. Mécanisme d'action des vaccins à ARNm anti covid-19

i. Le virus du SARS-CoV-2

Les coronavirus sont une famille de virus bien connue pour infecter aussi bien les animaux que les humains et à la fois être responsable de différents syndromes sans gravité de type rhume, mais également d'épidémies plus sévères comme le SARS-CoV-1 en 2002, déjà en Chine, ou le MERS-CoV en 2012 dans la péninsule arabique. Le SARS-CoV-2 est la troisième menace sanitaire liée à un coronavirus en moins de vingt ans [62].

a. Structure du virus

Ils sont sphériques faisant environ 100 nm de diamètre, enveloppés dans une bicouche lipidique dans laquelle vient s'ancrer différentes protéines spécifiques. Cette bicouche enveloppe le matériel génomique du virus, qui est un ARN simple brin positif, contenant l'information génétique nécessaire au développement de nouveau virions.

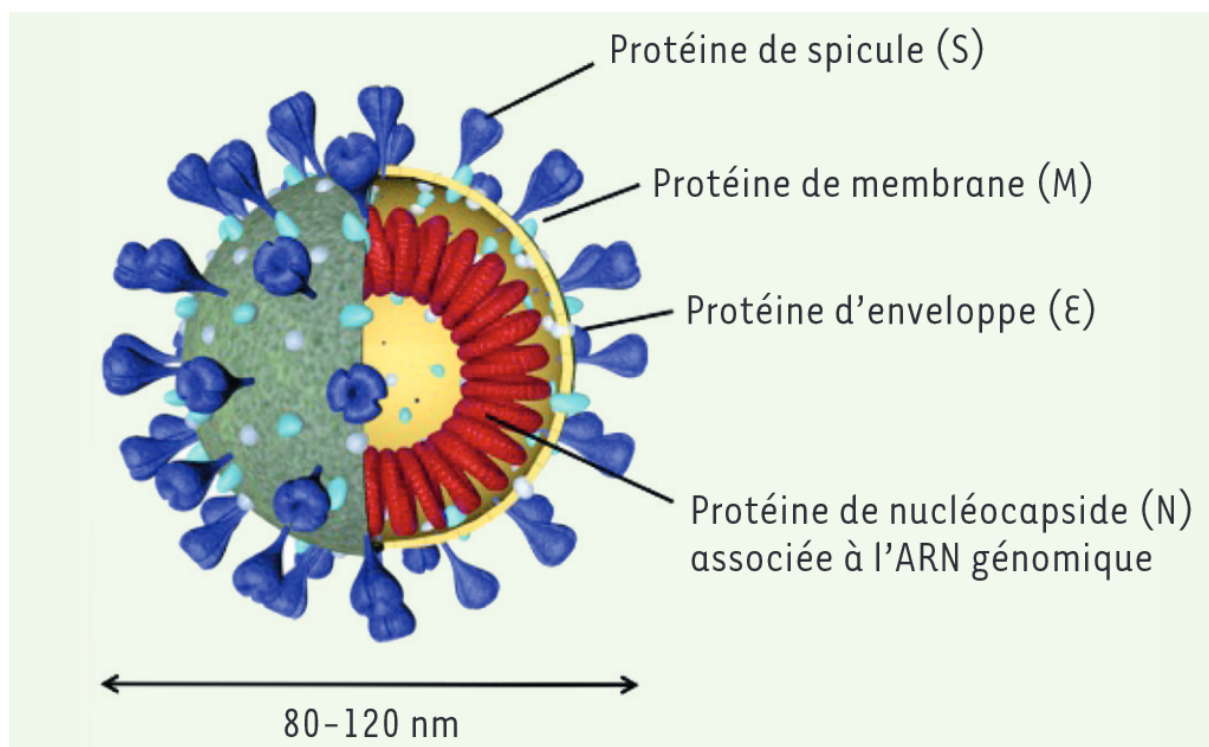


Figure 14 : Schéma d'un coronavirus [63]

b. Structure et organisation génomique du SARS-CoV-2

L'ARN du virus contenu dans l'enveloppe est de grande taille, environ 30Kb, simple brin linéaire, non segmenté, de polarité positive. Le génome code en tout pour une quinzaine de protéines non structurales appelées polyprotéines dans les ORF1 α et ORF1 β , ainsi que quatre protéines structurales (figure 14) : la protéine S (S : *spike* = spicule), la protéine E pour l'enveloppe, la protéine M pour la membrane et la protéine N pour le nucléocapside. Il code également des protéines accessoires [63,64].

Le nucléocapside est hélicoïdale, formé de la protéine de capsid N qui est complexée à l'ARN viral. Il est protégé par une enveloppe phospholipidique où sont ancrées les glycoprotéines de surface.

c. Protéines membranaires du SARS-CoV-2

➤ **Protéine S**

La protéine S, S pour spike ou spicule, est celle qui va être à l'origine du nom de coronavirus. En effet, elles tapissent la surface du virus et leurs formes en protubérance viennent donner une impression de couronne à la microscopie électronique, spécifique à cette famille [63]. Elles ont le rôle de se fixer aux cellules hôtes et de fusionner avec leur membrane cellulaire.

Ce sont des protéines transmembranaires assemblées sous forme de trimères fortement glycosylées. Chaque protomère de protéine S composant les trimères sont identiques : il comprend des sous-unités S1 et S2 ainsi qu'un ancrage transmembranaire (figure 15).

- **La sous-unité S1** comporte le domaine N-terminal (NTD) et le domaine de liaison au récepteur ou RBD (RBD = *receptor binding domain*)
- **La sous-unité S2** comprend le site du peptide de fusion (FP), qui sert à la fusion de l'enveloppe du virus avec la membrane cellulaire.

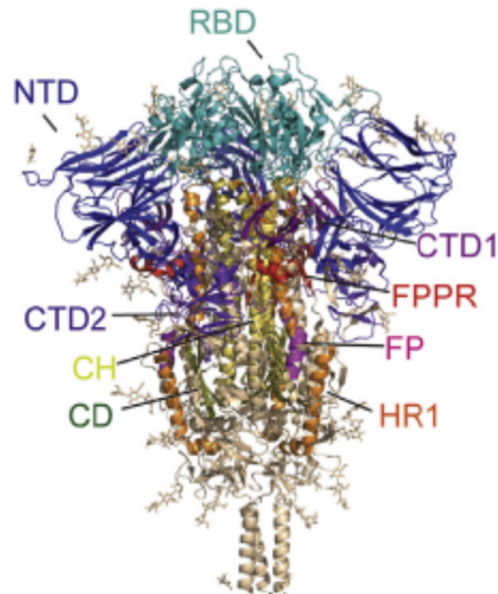


Figure 15 : Représentation en 3D d'un trimère de protéine S et de ses différents domaines [65]

Pour exercer son rôle de liaison à la membrane cellulaire de la cellule hôte, la protéine S a besoin de venir se fixer au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), que l'on retrouve notamment exprimé à la surface des cellules pulmonaires, des pneumocytes de type 2, des macrophages alvéolaires ainsi que sur les cellules endothéliales vasculaires du cœur.

La fusion du virus avec la membrane de la cellule cible demande d'importants changements conformationnels de cette protéine S. Pour cela, il va y avoir divers clivages protéolytiques de cette protéine S, présentés ci-dessous sur une représentation schématique de la séquence de la protéine S et de ses domaines structuraux (figure 16).

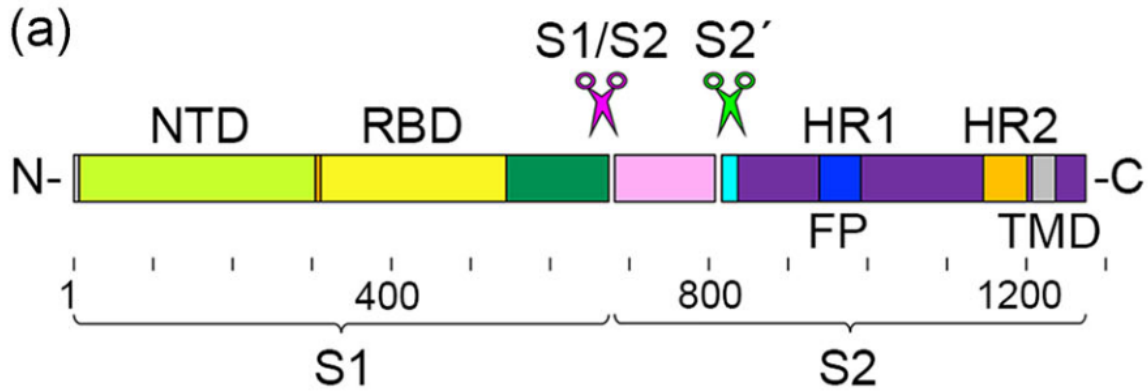


Figure 16 : représentation de la séquence de la protéine S [66]

Sur cette vue schématique des différents domaines de la protéine S, on observe un premier site de clivage entre les sous-unités S1 et S2. Ce clivage est réalisé pour le SARS-CoV-2 par une protéine présente dans la plasma humain : la furine.

La présence d'un motif de clivage à la furine (FCM : *furin cleavage motif*) augmente la virulence d'un virus, cela s'est déjà vu chez le virus de la grippe A aviaire. Ce motif est par exemple absent chez le SARS-CoV de l'épidémie de 2002-2003 qui fut beaucoup moins grave que celle du SARS-CoV-2 [67,68].

Le clivage S1/S2 va déstabiliser la protéine S et provoquer un changement de conformation du domaine RBD de la sous-unité S1. Il va passer d'une conformation couchée à une conformation ouverte, exposant la sous-unité S2 et son site de fusion, permettant ainsi une liaison avec le récepteur ACE2.

Un deuxième clivage est présent au niveau de la sous-unité S2, à l'extrémité du peptide de fusion. Il se fait par l'intermédiaire d'une protéase membranaire, TMPRSS2 (*transmembrane serine protease 2*), c'est le clivage S2'.

Ces modifications de la protéine S sont importantes car elles vont exposer le peptide de fusion, permettant donc la fusion de la membrane du virus via la protéine S avec la membrane de la cellule à infecter, permettant ainsi l'entrée du virus dans la cellule cible [63,65,66].

➤ **Protéine E**

Protéines E d'enveloppe, ce sont les moins répandues mais a priori utiles dans la synthèse de particules sub-virales (particules identiques au virus mais sans matériel génomique), assez petite (8 à 12 kDa). Elles semblent intervenir dans la sécrétion des nouveaux virions lors du cycle de réplication de par la découverte d'une activité canal ionique, et sont indispensables à l'assemblage de l'enveloppe virale [63,69].

➤ **Protéine M**

Protéine M de membrane, qui garantissent l'assemblage correcte et la répartition des autres protéines membranaires le long de l'enveloppe virale, agissent surtout lors de la mise en place de l'enveloppe lors de l'assemblage. Elle est considérée comme le moteur de l'assemblage des particules virales de par ses très nombreuses interactions avec les autres protéines membranaires.

➤ **Protéine N**

La protéine N du Nucléocapside, est une phosphoprotéine entourant l'ARN viral, formant ainsi la nucléocapside hélicoïdale.

ii. Fonctionnement Vaccin ARNm

L'ARNm est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques et codent pour la protéine S du SARS-CoV-2.

La figure suivante (figure 17) illustre ce qu'il se passe une fois les nanoparticules lipidiques au niveau cellulaire :

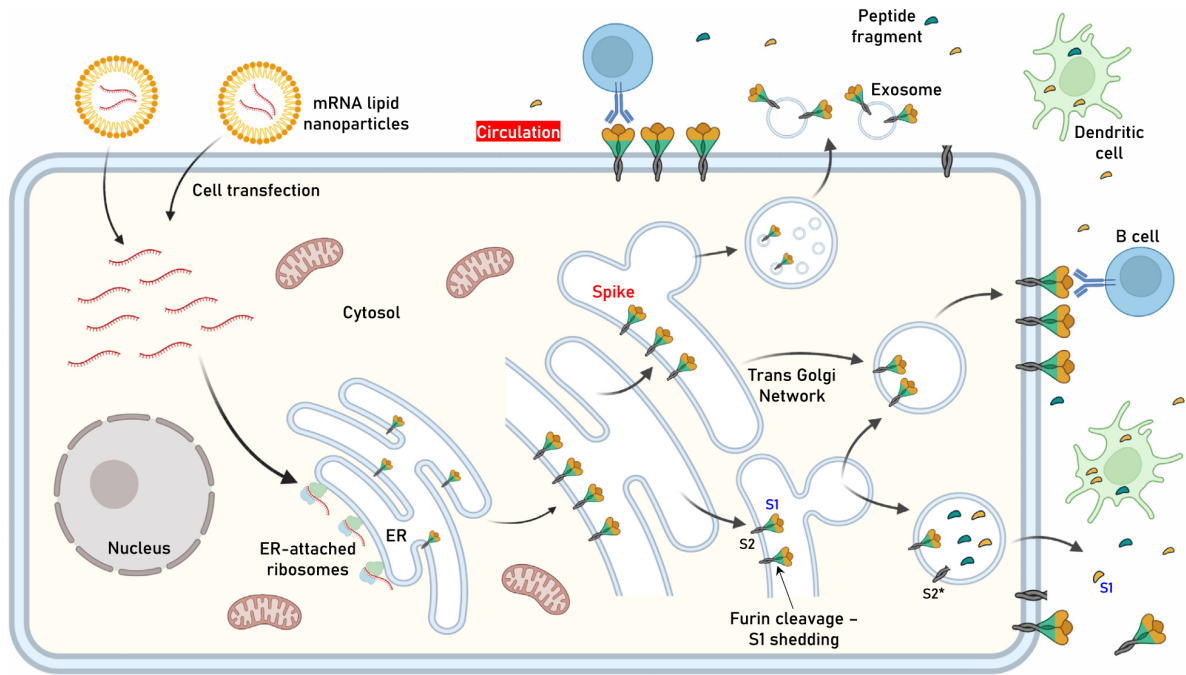


Figure 17 : synthèse et devenir de la protéine S après injection d'un vaccin à ARNm anti covid-19 [70]

Une fois les ARNm délivrés dans le cytosol de la cellule par les nanoparticules lipidiques ceux-ci vont être pris en charge par les ribosomes afin de produire ce pour quoi ils codent, la protéine S (*Spike*).

Une fois synthétisées par différents mécanismes faisant intervenir l'appareil de Golgi, les protéines S vont se retrouver exprimées au niveau de la membrane cellulaire où elles vont pouvoir être reconnues par les cellules de l'immunité, en particulier les lymphocytes B, afin de permettre la production d'anticorps et la production de lymphocytes B mémoire.

Si l'on rentre un peu plus dans les détails, c'est la sous-unité S1 de la protéine S qui est reconnue, celle-ci comportant le domaine de liaison au récepteur (RBD), alors que la sous-unités S2 sert à la fusion avec la membrane cellulaire où elle est ancrée.

Des protéines S peuvent également se retrouver en dehors de la cellule dans le milieu extracellulaire après sortie via des exosomes.

Des fragments de protéines S peuvent également, via divers mécanismes, se retrouver au niveau extracellulaire où ils sont pris en charge par des cellules présentatrices d'antigène comme des cellules dendritiques.

4. Les procédures accélérées

i. Procédure accélérée d'obtention d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe

Devant l'urgence provoquée par la pandémie, la recherche d'un vaccin fut l'un des objectifs prioritaires sur lequel la recherche mondiale s'est concentrée.

Pour l'OMS et les principales agences de régulation (la *Food and Drug Administration*, FDA, ainsi que l'*European Medicine Agency*, EMA) l'objectif initial d'un tel vaccin était de faire diminuer les hospitalisations liées au covid-19 de moitié.

Cependant, la recherche et le développement d'un vaccin comprend énormément d'étapes qui se déroulent habituellement sur une quinzaine d'année, de la recherche clinique chez des modèles expérimentaux et/ou animal jusqu'à la pharmacovigilance après l'obtention de l'AMM, en passant par les études de phase I à III.

Ainsi, pour permettre une mise en place rapide d'un essai clinique sur un vaccin "prometteur", tout en s'assurant de la qualité du produit mais également de la sécurité des participants, une procédure spéciale dite "accélérée" a été mise en place au niveau des agences de régulation. Nous présenterons l'exemple ici de celle de l'EMA.

Cela sous-entend une participation accrue des autorités sanitaires. Elles échangent très régulièrement avec les promoteurs de l'essai clinique, qui sont les institutions, les organismes ou les laboratoires en charge de cet essai clinique. Dans l'objectif que les dossiers déposés prennent directement en compte toutes les exigences de sécurité pour les patients et toutes les exigences de qualité requises.

Ainsi, les autorités sanitaires observent étroitement la survenue des événements indésirables graves qui surviennent au cours des essais et peuvent décider de suspendre l'essai à tout moment, en cas de risque pour la sécurité des participants, pour ensuite réévaluer le rapport bénéfice/risque présenté et modifier la conduite de l'essai si nécessaire.

Dans le cadre des vaccins contre la Covid-19, une coopération internationale s'est mise en place afin d'être avertis le plus rapidement possible des signaux survenant dans les autres pays où des essais cliniques sont en cours afin de pouvoir réagir sans délai et prendre les mesures nécessaires le cas échéant.

La demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) se fait elle en temps réel, c'est ce qu'on appelle la *rolling review* [71,72].

Les données sont ainsi transmises en temps réel par les fabricants alors que, dans les procédures classiques l'ensemble du dossier et de ses données sont transmises en une fois lors du dépôt de la demande officielle.

Les données sont ainsi analysées au fur et à mesure de leur collecte alors que les études sont encore en cours. On écourte ainsi grandement la période d'évaluation en garantissant toujours la sécurité des participants.

On peut résumer cette procédure accélérée de *rolling review* par un schéma comparatif avec la procédure classique (figure 18).

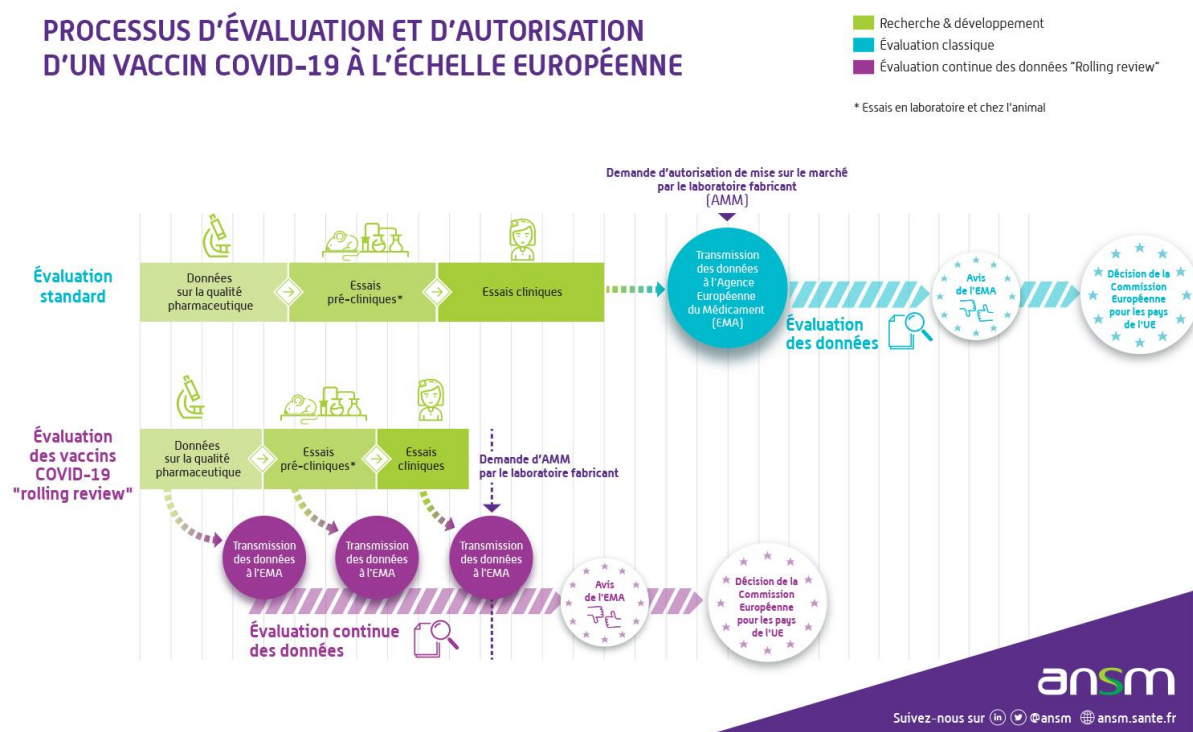


Figure 18 : Procédure de *Rolling Review* [72]

ii. FDA : *Emergency use authorization*

La rapidité de mise en circulation des vaccins à ARNm aux Etats-Unis s'explique aussi par l'application d'une procédure spéciale de la *Food and Drug Administration* (FDA), l'instance régulatrice des produits de santé aux Etats-Unis.

Cette procédure, l'*Emergency Use Authorization*, a été créée en 2004 en réponse aux attaques bioterroristes ayant touchés les états-Unis à base d'Anthrax, Elle a été utilisée pour d'autres menaces comme la grippe H1N1, Ebola ou le MERS (*middle eastern respiratory Syndrom*) par exemple.

Par exemple, le vaccin de BioNTech Pfizer au moment de sa demande d'application était à son 6^e mois de développement, cette autorisation lui a été fournie en moins d'un mois, et une "*full approval*" (autorisation complète) lui a été accordée au bout de 8 mois [73,74].

Ces procédures accélérées aussi bien au niveau de l'EMA/ANSM que de la FDA ont permis de gagner des années entières de développement par rapport à un développement de vaccin classique [75].

b. Mises sur le marché des vaccins à ARNm anti-covid-19

1. Spikevax® : Moderna mRNA-1273® / DCI : Elasméran

Synthétisé dès le 7 février 2020, il démarra sa phase I d'essai le 16 mars. La FDA approuve son passage en procédure accélérée le 12 mai. Il entame alors sa phase 2 préclinique le 29 mai, et sa 3e phase le 27 juillet, donnant comme premiers résultats une efficacité à 94,5%.

Il obtient une autorisation officielle de mise sur le marché par la FDA le 18 décembre et par l'EMA le 6 janvier 2021.

Il est co-développé par l'industriel Moderna et le NIAID (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*), un institut dépendant du ministère de la santé américain. Cette association s'est principalement révélée utile pour avoir accès très rapidement à des infrastructures et centres pour effectuer les essais cliniques.

C'est un vaccin à ARNm codant pour la protéine spike dans son intégralité, avec des substitutions de proline (en K986P et V987P), servant à stabiliser la protéine S dans sa conformation de préfusion. Ce vaccin contient également des bases de N1-méthylpseudouridine.

Sa nanoparticule lipidique est un lipide cationique ionisable contenant comme "*helper lipids*" des SM-102, du DSPC, du cholestérol et du PEG-DMG.

Son schéma thérapeutique correspond à une première administration intramusculaire dosée à 100µg, suivie d'une deuxième dose 28 jours plus tard.

i. Point sur le stockage

Probablement un des plus gros défis au niveau de la logistique des vaccins à ARNm pour permettre une diffusion mondiale, là où les vaccins traditionnels peuvent pour quasiment tous être conservés de longue date à 4°C, les vaccins à ARNm doivent être conservés à une température bien inférieure pour une conservation sur la durée. Cela est aussi un effet des procédures accélérées de validation des dossiers de mise sur le marché de ces vaccins car les études de stabilités sont très longues et donc quasiment impossible à mettre en place dans une situation d'urgence, d'où le choix de ces températures très basses afin de garantir à coup sûr une bonne stabilité et donc conservation de leurs vaccins.

Ce défi du transport et stockage de ces vaccins à très basse température a empêché une diffusion planétaire de ces vaccins, notamment dans les pays sous-développés ne possédant les structures adéquates [7,57].

Les spécifications de base concernant le mRNA-1273® étaient :

- -20°C sur le long terme
- 4°C pour 30 jours
- Quelques heures à température ambiante

2. Cominarty® - BNT162b2® - BioNTech/Pfizer

i. Spécificités

Vaccin à ARNm codant pour la protéine spike dans son entièreté, on y retrouve deux substitutions de proline (K986P et V987P), toujours pour le maintien de la protéine S dans sa conformation de perfusion.

Au niveau technique, on remarque que la séquence possède certains codons d'optimisation ainsi que des séquences enrichies en GC. Son extrémité 5' est modifiée avec une structure en cap. On trouve la présence d'alpha-globine humaine vers l'extrémité 5', et on retrouve des AES (*amino-terminal enhancer of split*) et mtRNR1 (*mitochondrially encoded 12S RNA*) vers l'extrémité 3'. Ces derniers servent à induire une réponse immunitaire plus forte. Pour terminer du côté 3', il a une queue poly-A de 110 nucléotides avec un nucléotide liant de séquence GCAUAUGACU.

Son schéma d'injection est en Intramusculaire en deux doses de 30 µg espacées de 21 jours [76].

ii. Stockage

Conditionné en flacons multidoses (6 à 7), il est à reconstituer pour utilisation.

Sa conservation avant recomposition est à sa sortie de :

- jusqu'à date d'expiration entre -80° et -60°C;
- 2 semaines entre -25° et -15°C;
- 5 jours entre 2 et 8°C;
- 2 heures au-dessus de 25°C après reconstitution il devait être utilisé dans les 6 heures.

Cela a demandé aux pays tel que la France de se doter de lieux de stockage adéquats. La plupart des centres hospitaliers ou transporteurs / grossistes de médicaments n'étant pas équipés, cela a nécessité l'achat de "super-congérateurs" à mettre dans des lieux sécurisés.

3. Autres et échecs

En juillet 2021, il y avait un total de 322 candidats vaccins, toutes technologies confondues, dont 99 étaient en essais cliniques. Au final, 25 ont atteint la phase III et 18 ont eu des autorisations pour un usage thérapeutique [77].

Dans ce chapitre seront abordés les autres essais de vaccins ARNm qui ont été lancés en nous concentrant majoritairement sur le cas de l'entreprise Curevac.

i. Curevac

Entreprise pionnière dans la recherche sur les vaccins et les thérapeutiques à base d'ARNm comme nous avons pu le voir précédemment, elle fut l'une des premières entreprises avec Pfizer et Moderna à se pencher sur la mise en place d'un vaccin à ARNm, et ce dès le début de la pandémie de SARS-CoV-2 (COVID-19).

Curevac prend le pari de créer un vaccin à ARNm non modifié, c'est-à-dire de prendre la séquence d'ARNm sans y apporter des modifications chimiques comme celles présentées dans la première partie ou utilisées par ses concurrents directs. Il code également pour la protéine S, dans sa longueur entière, et est protégé par des nanoparticules lipidiques. Il s'injecte de manière intramusculaire.

La phase I des essais du vaccin CVnCoV® débute en juin 2020 avec les études de sécurité et d'immunogénicité permettant de déterminer la dose et le schéma de vaccination à utiliser dans les études de phases 2b/ 3. Le schéma retenu est alors de deux doses de 12µg injectées à 28 jours d'intervalle.

Ces dernières phases débutent à la fin de l'année 2020, sur plus de 39680 participants répartis dans 10 pays de l'Europe et de l'Amérique latine.

Malheureusement, l'efficacité du vaccin est rapidement estimée à moins de 50%, très loin des ses concurrents à base d'ARNm montrant des résultats autour des 95% [57].

La firme décide alors rapidement, en été 2021, d'abandonner le projet de vaccins contre le COVID-19 à base d'ARNm, estimant le retard à rattraper trop important,

annulant par ailleurs de ce fait un contrat de 405 millions de doses passé avec l'Union Européenne [78].

L'échec du candidat vaccin de Curevac s'explique très probablement par le choix fait d'utiliser un ARNm non modifié chimiquement, là où ses principaux concurrents ont eu recours à la N1-méthylpseudouridine notamment, permettant de traduire des quantités plus importantes de protéines et d'avoir une immunogénicité moindre.

On peut également penser que l'échec s'explique par la dose utilisée, 12 µg, ce qui est très faible, mais également par l'émergence de nouveaux variants, alors que la protéine S dont est issue la séquence d'ARNm du vaccin date des premiers variants en circulation [79].

ii. Autres vaccins à ARNm

En plus des trois principaux vaccins, BNT162b2® et m-RNA1273® (qui ont tous deux obtenus leur AMM) et l'exemple de Curevac vu ci dessus qui a atteint la phase III des essais cliniques, d'autres candidats vaccins utilisant la technologie de l'ARNm ont également existé. Ils sont présentés sur le tableau ci-dessous (Tableau 1).

Tableau 1 : Principaux candidats vaccins en date de septembre 2021, avec de gauche à droite : Industriel / Nom du vaccin, type, voie d'administration / Dose d'ARNm /Phase de développement [57]

Company	Name of vaccine candidate: immunogen, route of administration	mRNA dose (µg)	Development phase
Pfizer/BioNTech (US FDA approved)	BNT162b2: mod S-2P, IM	30	III (NCT04368728, 5)
	BNT162b1: mod RBD, IM	1–100	II (NCT04368728, 15, 16)
	BNT162a1: unmod RBD, IM	n/a	I (NCT04380701)
	BNT162c2: SAM S-2P, IM	n/a	I (NCT04380701)
Moderna (US FDA EUA)	mRNA-1273: mod S-2P, IM	100	III (NCT04470427, 6, 95)
CureVac	CVnCoV: unmod S-2P, IM	12	IIb/III (NCT04652102, 13)
Academy of Military Medical Science, Walvax Biotechnology, Suzhou Abogen Biosciences	ARCoV: mod RBD, IM	15	III (NCT04847102)
Translate Bio/Sanofi	MRT5500: unmod S-2P/GSAS, IM	15–135	I/II (NCT04798027, 42)
Arcturus	ARCT-021: SAM WT S, IM	5 and 7.5	II (NCT04480957)
Imperial College London	LNP-nCoVsaRNA: SAM S-2P, IM	0.1–10	I/II (ISRCTN17072692)
Daiichi Sankyo Co., Ltd	DS5670a: n/a, IM	10–100	I/II (NCT04821674)
Elixirgen Therapeutics, Inc	EXG-5003: SAM RBD, ID	n/a	I/II (NCT04863131)
GlaxoSmithKline	CoV2 SAM (LNP): SAM S, IM	1	I (NCT04758962)
Providence Therapeutics	PTX-COVID19-B: n/a, IM	16–100	I (NCT04765436) and II
SENAI CIMATEC	HDT-301: SAM S, IM	1–25	I (NCT04844268)
Chulalongkorn University	ChulaCov19: mod WT S, IM	10–50	I (NCT04566276)
MRC/UVRI, LSHTM Uganda Research Unit	LNP-nCoV saRNA-02: SAM S, n/a	5	I (NCT04934111)

Abbreviations: EUA, emergency use authorization; ID, intradermal; IM, intramuscular; LSHTM, London School of Hygiene & Tropical Medicine; mod, nucleoside-modified; MRC/UVRI, Medical Research Council/Uganda Virus Research Institute; n/a, not applicable; RBD, receptor binding domain; S, spike; SAM, self-amplifying mRNA; unmod, unmodified; WT, wild type.

On remarque que la totalité de ces candidats vaccins utilisent les nanoparticules lipidiques comme véhicule pour l'ARNm. Pfizer lance des essais pour la plupart des types de vaccins à ARNm :

- Ceux à nucléosides modifiés, en l'occurrence le N1-méthyl pseudouridine (mod S-2P), comme celui de Moderna, qui ont pu être utilisés pour endiguer la pandémie.
- Ceux à nucléosides non modifiés (BNT162a1)
- Ceux à ARNm auto-amplifié (SAM S2-P → BNT162c2)

c. Efficacité des vaccins à ARNm anti-covid-19

1. Impacts sur l'épidémie

i. Europe - OMS

L'OMS estime que, pour l'Europe, l'introduction des vaccins en décembre 2020 a permis de sauver plus de 1,4 millions de vies, surtout chez les personnes âgées de 60 ans et plus [80].

Si l'on regarde un peu plus en détail le rapport émis par l'OMS [81], on peut remarquer que l'impact estimé est différent suivant les classes d'âge :

- chez les 25-49 ans, la mortalité est réduite de 48%
- chez les 50-59 ans, c'est une diminution de 52% de la mortalité
- chez les 60-69 ans, c'est une baisse de 54%
- chez les 70-79 ans, cette diminution est de 57%
- concernant les plus de 80 ans, la baisse de mortalité liée à la vaccination est estimée à 62%

Ces chiffres concernent la région européenne de l'OMS, avec une disparité existante entre les pays.

On remarque cependant dans chaque cas une nette baisse de la mortalité chez les personnes âgées vaccinées, qui sont les plus touchées par les formes graves et mortelles de la COVID-19.

ii. En France

Les derniers chiffres disponibles concernant la vaccination en France datent de juin 2023. A cette date, 54,7 millions de personnes avaient reçu au moins une dose et 19,4% de la population n'était pas du tout vaccinée [55].

Si l'on se concentre maintenant sur l'impact de la vaccination anti-COVID en France, il existe une analyse des données remontées concernant la première campagne de vaccination pour les personnes de plus de 50 ans, entre le 27 décembre 2020 et le 30 avril 2021 [82].

Précisons qu'il manque dans cette étude les données concernant le second vaccin non à ARNm utilisé lors de la première campagne de vaccination contre la covid-19 en France, celui de Janssen.

Pour regarder l'efficacité de cette première campagne de vaccination, les données de ces personnes vaccinées ont été comparées avec une population strictement identique de personnes non vaccinées, en prenant la même proportion de tranche d'âge, de région de résidence, de sexe, ainsi que l'appartenance à une structure médicale type EPHAD ou non. L'étude tente également de se rapprocher le plus possible des proportions réelles en matière de comorbidités tels que les différents risques cardiovasculaires (fumeurs, hypertension, diabète, obésité, etc...), de maladies cardiovasculaires (antécédents d'AVC, maladies coronariennes, embolie pulmonaire, etc...), et des autres comorbidités (BPCO, dialyse, troubles hépatiques, épilepsie, maladie de Parkinson, etc...).

Cette remontée de données est possible grâce au système national des données de santé (SNDS) qui collecte les données de remboursement de santé pour chaque personne possédant un numéro de sécurité sociale, ainsi que les données d'analyse de l'activité des établissements de santé. Ces données sont accessibles sur demande avec une autorisation de la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés) s'il y a un intérêt public à cette demande, comme pour certains projets de recherche [83].

Les résultats montrent une efficacité de la vaccination initiale contre le virus du covid-19 circulant courant 2021 en France, après un schéma initial de vaccination à deux doses. Nous parlons ici uniquement de personnes âgées de plus de 50 ans. Ils révèlent des chiffres de diminution du risque d'admission ainsi que de décès à

l'hôpital pour cause de covid-19 de 91% pour le BNT162b2 et 95% pour le mRNA-1273.

De plus cette protection vaccinale est effective jusqu'à 5-6 mois après la seconde doses concernant les vaccins à ARNm, et est inférieure (3-4 mois) pour la vaccin non ARNm (AstraZeneca) aussi analysé dans l'étude. Tout cela met en avant la nécessité d'une dose de rappel pour prolonger la couverture et faire face aux nouveaux variants, problématique abordée dans la partie suivante.

Elle corrobore d'autres études existantes sur le fait que les vaccins à ARNm diminueraient le taux d'admission à l'hôpital pour cause de covid-19 ainsi que le taux de mortalité associé au covid-19 avec des taux de diminution estimés allant dans ces études de 81% à 97,4%.

L'efficacité d'une vaccination complète à deux doses pendant la période de circulation du variant delta est estimée en France, dans cette étude, à 89% pour le vaccin BNT162b2® et 95% pour le mRNA-1273®. Ces données rejoignent les résultats obtenus dans d'autres pays.

Cette étude permet également de faire une comparaison de l'efficacité des vaccins à ARNm utilisés en France (BNT162b2®-Pfizer et mRNA1273®-Moderna) avec un des vaccins non ARNm utilisé lors de la première campagne de vaccination en France : celui d'oxford-AstraZeneca le ChAdOx1-S *vaccine*®. Elles sont quasiment similaires dans l'ensemble, à plus de 90% d'efficacité par rapport à des personnes non vaccinées, mais il est remarqué que l'efficacité du vaccin chAdOx1-S® décroît avec l'âge du patient, mais également après une durée de 3 à 4 mois, contrairement aux vaccins à ARNm où l'efficacité décroît plus vers le 5^e et 6^e mois.

2. Effets indésirables

On va ici parler des effets indésirables généraux des vaccins à ARNm utilisés dans la vaccination pour le covid-19 avant de nous intéresser de plus près à un effet indésirable en particulier ayant beaucoup eu d'écho, les myocardites.

Ces vaccins étant sortis après des délais de développement très raccourcis du fait de la crise sanitaire, ils ont eu des études de sécurité moindres que pour les autres vaccins. Cependant les études de phase III montrent l'absence d'effet secondaire important.

Une fois sortis, ils ont fait et font encore l'objet d'une surveillance très accrue des effets indésirables, notamment en France à l'aide des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

i. Effets indésirables classiques

On retrouve principalement des effets indésirables inhérents à la vaccination et à une injection intramusculaire, résumés dans le tableau suivant (Tableau 2) :

Tableau 2 : Comparaison des effets indésirables entre le vaccin de Pfizer/BioNtech BNT162b2® [84] et celui de Moderna mRNA-1273® [85]

Catégories	mRNA-1273®	BNT162b2®
Réactions locales	Douleur au site d'injection (92%), gonflement (15.6%), rougeur (10%)	Douleur au site d'injection (84.1%), gonflement (10.5%), rougeur (9.5%)
Réactions systémiques	Fatigue (70%), céphalées (64%), myalgies (61.5%), frissons (45.4%), arthralgies (46.4%)	Fatigue (63%), céphalées (55%), myalgies (38%), frissons (31%), arthralgies (24%)
Troubles gastro-intestinaux	Nausées (23%), vomissements (moins fréquent)	Nausées (14%)

Catégories	mRNA-1273®	BNT162b2®
Troubles généraux	Fièvre (15.5%), frissons (45.4%), fatigue (70%)	Fièvre (14.2%), frissons (31%), fatigue (63%)
Lymphadénopathie	Fréquent (1-10%)	Fréquent (1-10%)
Troubles cutanés	Éruption cutanée, érythème (peu fréquent), urticaire (rare)	Éruption cutanée, prurit (peu fréquent)
Réactions allergiques	Réactions anaphylactiques (rare, <0.01%)	Réactions anaphylactiques (rare, <0.01%)
Myocardite/Péricardite	Rare (0.01-0.1%), légèrement plus fréquent chez les jeunes hommes	Très rare (<0.01%), plus fréquent chez les jeunes hommes
Troubles neurologiques	Étourdissements, paresthésies (peu fréquent)	Étourdissements, paresthésies (peu fréquent)
Paralysie faciale périphérique	Très rare (<0.01%)	Très rare (<0.01%)
Troubles hématologiques	Thrombocytopénie (très rare, <0.01%)	Thrombocytopénie (très rare, <0.01%)
Effets indésirables rares spécifiques	Parésie, œdème de Quincke, syncope (rare)	Angioedème, syncope (rare)

Ce sont les effets indésirables les plus répertoriés après injection d'un vaccin à ARNm, il en existe cependant d'autres, plus rares, mais également très médiatisés de par la méfiance d'une partie de l'opinion publique envers ce nouveau type de vaccin et probablement au fait d'une certaine obligation vaccinale.

ii. Choc anaphylactique et vaccin à ARNm

Il s'agit d'un effet rare, sévère, mais commun à tous les types de vaccins, que se soit à ARNm ou non, contre la covid-19 ou non. C'est un effet indésirable très connu des vaccins, qui explique en général la surveillance de 15 min après chaque

néo-vaccination, la contre indication de la vaccination pour les personnes ayant déjà eu des antécédents de réaction allergique sévère suite à un vaccin.

C'est une réaction allergique aiguë très sévère, débutant en général dans les 15 minutes suivant l'exposition. Les symptômes peuvent aller des bouffées de chaleur, prurit, urticaire, nausées, diarrhée, dyspnée, palpitation ou vertiges, jusqu'au choc anaphylactique, on peut retrouver une hypotension, tachycardie, oedème de quincke pouvant amener à des convulsions, une perte de connaissance et un décès.

La prise en charge immédiate se fait à base d'adrénaline, d'où l'obligation d'en avoir à proximité lors d'une vaccination [77,86,87].

Aucun cas de décès suite à un choc anaphylactique n'a été rapporté lors des vaccinations anti-COVID avec un vaccin à ARNm.

iii. Myocardites et péricardites

Dans cette partie, intéressons nous à un des effets indésirables les plus médiatisés et donc connu par la population générale des vaccins à ARNm, notamment après la décision de la HAS de déconseiller aux patients de moins de 30 ans le vaccin Spikevax® de Moderna en Novembre 2021 [88].

a. Mécanismes et lien avec les infections virales

La myocardite est une inflammation du tissu musculaire du cœur, le myocarde. Ses symptômes sont divers: fatigue, essoufflement, oedème, palpitations voire mort subite dans les cas extrêmes. La péricardite est une inflammation du péricarde, une membrane enveloppant le cœur [89].

Les myocardites, ainsi que les péricardites, sont des inflammations cardiaques qui sont fréquentes notamment au cours des infections virales et le virus du SARS-CoV-2 n'y échappe pas. L'apparition de myocardites avait par ailleurs déjà été remarquée lors des épidémies de SRAS et de MERS par le passé, virus proche du SARS-CoV-2.

La protéine Spike (S) du virus de la COVID-19 a pour rôle la fusion du virus avec la membrane des cellules à infecter pour disséminer le virus dans l'organisme. Cela se fait via les récepteurs à l'angiotensine 2 (ACE2), récepteurs très exprimés dans le corps humain, et plus particulièrement au niveau cardiaque. Les récepteurs ACE2 sont ainsi présents dans 7,5% des myocytes [90].

La liaison avec le récepteur ACE2, pour l'internalisation du virus dans le myocyte, entraîne une diminution de l'expression du récepteur ACE2 à la surface cellulaire des myocytes, ayant pour conséquence une réduction de la conversion de l'angiotensine II en angiotensine I qui est une molécule cardioprotectrice s'opposant aux effets pro-inflammatoires, pro-fibrotiques et pro-oxydatifs.

De plus, lors d'une infection par le SARS-CoV-2, il est possible d'y avoir une réaction inflammatoire très importante avec une libération de molécules très inflammatoires, les cytokines, provoquant ce que l'on peut appeler un orage cytokinique, pouvant

entraîner l'apparition de syndromes inflammatoires comme les myocardites, les péricardites ou myo-péricardites.

Concernant la vaccination, les myocardites sont déjà connues pour être des effets indésirables de certains vaccins, notamment celui contre la variole.

b. Etudes étrangères

Dès le début des campagnes de vaccination contre le COVID-19, une augmentation du signalement du nombre de myocardites et/ou péricardites après injection fut remarquée, notamment après l'administration de la seconde dose.

Ainsi, de nombreuses études épidémiologiques se sont penchées sur cette apparition de myocardites et/ou péricardites après vaccination, ce que l'on retrouve dans le tableau suivant.

Tableau 3 : Résumé des cas de myocardites avant et pendant pandémie de Covid-19 ainsi que vaccination ou non par un vaccin anti covid-19 [90].

Time period assessed	No. of cases reported
Non-COVID	
Hong Kong non-COVID but during pandemic	0.55 cases/100 000 individuals
US VAERS pre-COVID	1–10 cases/100 000 individuals
US CDC non-COVID but during pandemic	9 cases/100 000 individuals
COVID-19	
US CDC COVID associated	150 cases/100 000 individuals
US VAERS COVID associated	1000–4000 cases/100 000 individuals
COVID-19 vaccines	
Singapore Pfizer and Moderna overall	0.1–1 case/100 000 individuals
US VAERS vaccine-associated 1990–2022 overall	0.38 cases/100 000 individuals
UK AstraZeneca overall	0.5 cases/100 000 individuals
Hong Kong vaccine associated	0.55 cases/100 000 individuals
US vaccine-associated overall	1 case/100 000 individuals
UK Pfizer overall	1 case/100 000 individuals
UK Moderna overall	1.4 cases/100 000 individuals
Israel Pfizer overall	2.1 cases/100 000 individuals
Israel Pfizer overall	2.7 cases/100 000 individuals
Moderna worldwide overall	9.2 cases/100 000 individuals
Israel vaccine-associated overall	11 cases/100 000 individuals
US/Europe vaccine-associated overall	410 cases/100 000 hospitalized patients
COVID-19 vaccines by sex and age	
US Pfizer 18- to 39-y olds	2.2 cases/100 000 individuals
US Moderna 18- to 39-y olds	3.1 cases/100 000 individuals
US VAERS Pfizer second dose 18- to 24-y-old male patients	5.2 cases/100 000 individuals
Israel Pfizer 16- to 29-y-old male patients	10.7 cases/100 000 individuals
Moderna worldwide 18- to 24-y-old male patients	53.8 cases/100 000 individuals

On remarque des différences entre les vaccins, le nombre de doses et le genre de la personne vaccinée. Ainsi le risque le plus élevé de faire une myocardite est plus important pour les jeunes hommes entre 12 et 39 ans, après la seconde dose de vaccins Moderna [90,91].

c. Études françaises

Plusieurs études ont été menées en France par le Groupement d'Intérêt Scientifique (GIS) Epi-Phare, comprenant la caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Elles se basent sur les données du système national des données de santé (SNDS) évoqué précédemment, les données nationales de vaccination contre la COVID-19 via VAC-SI et les données de dépistages via SI-DEP [92].

La première étude porte sur les hospitalisations de personnes âgées de 12 à 50 ans en France, entre le 15 mai et le 31 août 2021. Elle a recensé 919 cas de myocardites, appariés à 9190 témoins, ainsi que 917 cas de péricardites, appariés à 9170 témoins. Chaque cas a été apparié à 10 témoins, sélectionnés de façon aléatoire parmi l'ensemble des personnes n'ayant pas eu de diagnostic de myocardite (pour les cas de myocardite) durant la période d'étude et vivant à la date index. L'appariement a été effectué selon l'âge, le sexe et le département de résidence du cas. Chaque témoin ne pouvait être apparié qu'à un seul cas.

La seconde étude a utilisé la même méthode, mais a étendu l'analyse aux données jusqu'au 31 octobre 2021.

Elles confirment chacune l'existence d'un risque accru de survenue de myocardites dans les 7 jours suivant une vaccination après les vaccins à ARNm Cominarty® ou Spikevax®.

La même tendance d'avoir un risque plus élevé chez les jeunes hommes de moins de 30 ans après la deuxième dose de Spikevax® (Moderna) est remarquée. Bien que l'étude précise bien que ce nombre de myocardites supplémentaires est faible par rapport aux nombre de doses administrées, elle l'estime à 132 cas

supplémentaires par million de doses. Une élévation moindre est aussi remarquée chez les jeunes femmes après ce même vaccin. Ces études confirment également le nombre de péricardites augmenté après la première semaine suivant l'administration d'un des vaccins [92,93].

Point important, les cas de myocardites et de péricardites survenant après une vaccination par un vaccin à ARNm ne sont pas plus graves que lors de leur survenue dans un autre contexte. Ce sont des inflammations où l'état de santé de la personne s'améliore généralement rapidement, avec ou sans traitement. Pour les cas nécessitant une hospitalisation, il en est de même, aucun décès n'est rapporté pour cette cause durant les périodes étudiées. Les études en concluent donc que le rapport bénéfice risque n'est pas remis en cause, ces vaccins protégeant à plus de 90% contre les formes graves de covid-19. Les myocardites et péricardites ne sont que des effets indésirables dont la survenue est rare après une vaccination contre la covid-19 avec un vaccin à ARNm [92–94].

Il convient aux professionnels de santé d'être vigilants aux signes et aux symptômes des myocardites et péricardites chez un patient récemment vacciné, et de rassurer les patients sur le caractère rare de cette survenue mais également sur la résolution rapide et sans conséquence lors de ce genre d'inflammation.

3. Réponse immunitaire et nécessité de rappels

i. La vaccination Prime-Boost hétérologue

Il s'agit de vacciner la personne avec deux types de vaccins différents, en l'occurrence un vaccin à ARNm et un vaccin plus "classique". Certaines études montrent en effet une réaction immunitaire plus élevée lors d'un schéma prime-boost hétérologue que le schéma classique.

Le vaccin dit "classique" utilisé est celui d'AstraZeneca, le ChadOx1 nCoV-19® ou plus simplement Vaxzevria®, qui est un vaccin anti-covid-19 à vecteur viral non répliquatif, ici un adénovirus de chimpanzé ChadOx1 codant pour la protéine S du SARS-CoV-2.

Cette question d'un schéma hétérologue s'est posée quand le vaccin Vaxzevria® a été déconseillé pour les personnes de moins de 55 ans (pour la France, variation possible suivant les pays) suite à une augmentation avérée du risque de survenue de forme rares et graves de thrombose avec thrombopénie lors de la vaccination avec ce vaccin. Ainsi, les personnes concernées ayant reçu une première dose de Vaxzevria® ont dû en cours de schéma de primovaccination changer de vaccin pour la seconde dose, dont l'injection devait se faire entre 4 et 12 semaines après la première.

Les recommandations ont été de vacciner dans un délai optimal de 4 semaines après la première dose de Vaxzevria®, par un vaccin à ARNm en général le vaccin de Pfizer, comirnaty®.

Des résultats montrant une augmentation de la réaction immunitaire ont été aussi trouvés dans certaines études qui voulaient tester ce type de schéma notamment pour des raisons logistiques et d'accessibilité aux vaccins anti-covid-19 dans les pays moyennement et sous-développés [76,95–97].

ii. Dose Booster

La question de l'utilité d'une dose de rappel est apparue suite à des études d'immunogénicité menées chez des patients transplantés ou atteints de cancer, qui ont révélé une faible production d'anticorps après une ou deux doses de Cominarty®.

C'est pourquoi, par exemple, les autorités sanitaires de plusieurs pays, la France, l'Allemagne, l'Angleterre ou les Etats-unis, ont recommandé une troisième dose chez les patients immunodéprimés ou transplantés.

Des études ont démontré l'intérêt de cette décision. Par exemple, il a été montré qu'une troisième dose de Spikevax® chez des patients transplantés rénaux, qui n'avaient pas répondu après deux doses, induisent une réponse sérologique chez plus de 50% d'entre eux [98].

D'autres études montrent une efficacité dans la population générale également avec une augmentation de 79% de la réponse immunitaire dans les 15-20 jours après la troisième dose par rapport à la seconde dose [99].

iii. Rappels vaccinaux et problématiques des variants

C'est l'émergence de nouveaux variants à l'été 2021 qui a suscité le questionnement de la nécessité ou non d'une dose de rappel.

a. Les variants

Le SARS-CoV-2 responsable de la pandémie Covid-19, est un coronavirus. Comme la majorité des virus, il a une évolution génétique constante qui se caractérise par des suppressions (délétions), des ajouts (insertions) ou des changements (mutations) dans leur code génétique, cela pouvant faire apparaître ce que l'on appelle des variants. Ces variants peuvent avoir des impacts sur le virus et ses caractéristiques, comme l'augmentation de la transmissibilité, la résistance à certains traitements, la gravité de l'infection ou encore l'échappement immunitaire.

Leur analyse et leur identification amène à un classement en variants préoccupants, ou VOC pour "*variants of concern*", s'il montre des risques d'impact sur l'épidémie. Cela se fait par une surveillance génomique accrue du SARS-CoV-2, qui se fait via séquençage du génome du virus après un prélèvement et analyse par RT-PCR.

L'OMS classe donc les variants en 2 groupes :

- Les variants circulants n'ayant pas d'impact ou de risque et qui sont peu étendus. Ils sont alors classés en variants d'intérêts, c'est le cas des variants Eta, iota, kappa et lambda
- Les variants préoccupants, on y retrouve les variants Alpha, Beta, Gamma, Delta et ensuite Omicron.

Ces variants préoccupants sont responsables d'une augmentation des infections graves et d'un risque de mortalité élevé. Avec des mutations qui interviennent sur la séquence de la protéine S, pouvant être liées à un échappement immunitaire et/ou une augmentation de la transmissibilité.

Cela a par exemple été le cas avec le variant Alpha identifié au début 2021 au Royaume-Uni (il fut pour cela appelé à l'origine, le variant "anglais"). Il est

rapidement remplacé par le variant Delta qui sera responsable de plus de 98% des infections à la fin de l'année 2021.

Ce variant Delta qui s'est avéré plus transmissible et avec un pouvoir pathogène supérieur aux autres variants en circulation, mais également l'arrivée fin 2021 d'un autre nouveau variant préoccupant, Omicron, a poussé les instances sanitaires à réagir à leur expansion au cours de l'année 2021 alors que la vaccination anti-covid se mettait seulement en place, et qu'une résurgence des infections était également observée chez les personnes doublement vaccinées [57,78].

b. La dose de rappel

En France, devant l'émergence des variants Delta puis Omicron entraînant une augmentation des cas d'infections par le SARS-CoV-2 y compris chez les personnes doublement vaccinées, il a été instauré une première dose de rappel par vaccin à ARNm chez les personnes de plus de 65 ans (les plus à risque) en septembre 2021, rapidement étendue aux adultes de plus de 18 ans fin novembre 2021.

Le vaccin de Pfizer ayant également obtenu une extension d'AMM dans une indication de rappel le 5 octobre 2021. Il sera privilégié pour ce rappel, le Spikevax® de Moderna n'étant plus à ce moment recommandé chez les moins de 30 ans et n'ayant reçu un avis favorable de la HAS pour une utilisation en rappel par demi-dose que le 5 novembre 2021 [100].

Des études menées en Israël et aux États-Unis ont rapidement mis en évidence le bénéfice potentiel de la dose de rappel. Elles ont montré que la protection vaccinale diminuait après 5 mois chez les personnes n'ayant reçu que le schéma initial, tandis que celles ayant reçu une troisième dose présentaient une réduction de plus de 90% des hospitalisations et des cas graves [101,102].

Cette décision est confortée par une étude en France, toujours via les données provenant de la CNAM et de l'ANSM (du SNDS, Vac-SI et SI-DEP).

La dose de rappel est corrélée avec une protection augmentée face aux hospitalisations pour covid-19 chez les individus ayant reçu préalablement leur schéma initial de vaccination. Une des limites de cette étude est qu'elle ne montre que les avantages pour les cas de formes graves de Covid-19, mais cela reste déjà un résultat très important et montre l'intérêt de cette campagne de rappel [103].

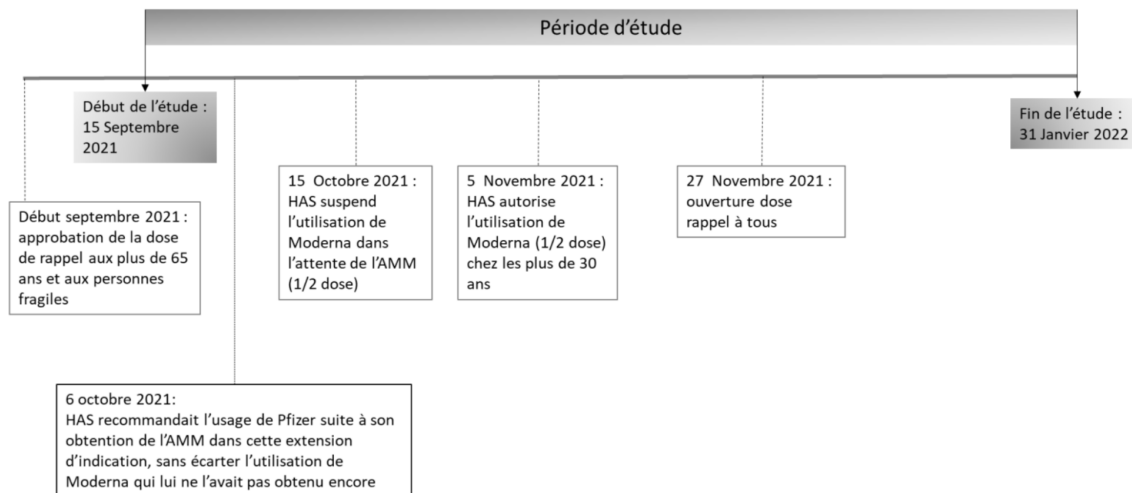


Figure 19 : Frise retraçant les recommandations sur la dose de rappel de Septembre 2021 à Janvier 2022 [103]

C. Perspectives d'avenir pour les Vaccins à ARNm

L'impact et l'efficacité des vaccins à ARNm a permis d'endiguer l'épidémie de covid-19. Nous allons voir (i) comment cette diffusion a pu se faire en France via le réseau officinal, ce qui a installé ce type de vaccin dans le paysage vaccinal français, (ii) les évolutions de ce type de vaccin dirigé contre le SARS-CoV-2, (iii) ainsi que les recherches et essais cliniques en cours dans d'autres domaines thérapeutiques.

a. La vaccination anti-covid-19 dans les officines en France

La campagne de vaccination anti-covid-19 en France a débuté le 27 Décembre 2020, soit plus d'un an après l'apparition de ce nouveau virus.

Seul le vaccin Pfizer fut dans un premier temps autorisé, étant le premier à être autorisé par l'EMA le 21 décembre 2020, ce début de campagne a ciblé principalement les populations à risque vivant en EHPAD ou dans des établissements similaires.

L'extension de la vaccination au reste de la population s'est fait progressivement au cours de l'année 2021 en parallèle de l'apparition de nouveau vaccin (le moderna, mais également les non ARNm Janssen et AstraZeneca) et des évolutions de conservation des doses. Conservation qui a posé au début de la campagne de vaccination de sérieux problèmes logistiques. La vaccination ouverte à tous est proclamée fin mai 2021 et d'être propulsée par la mise en place du pass sanitaire ainsi que la campagne de rappel en fin d'année 2021 [104].

Cette vaccination a d'abord eu lieu uniquement en centre de vaccination ou directement pour les plus fragiles, au sein des établissements de santé. C'est à partir de mars 2021 et du DGS n°2021-26 que les pharmacies d'officines ont reçu l'autorisation de vacciner contre la Covid-19.

Cette mise en place dans les officines françaises a pu se réaliser rapidement car les pharmaciens avaient obtenu l'élargissement de leurs compétences avec la mise en place de la vaccination antigrippale en officine à partir du décret du 23 Avril 2019 [105]. Ce décret fait suite à plusieurs années d'expérimentation depuis l'hiver 2017-2018 dans les régions : Nouvelle-Aquitaine et Auvergne Rhône Alpes, puis en Occitanie et dans les Hauts-de-France. La campagne suivante (2018-2019), permit en 2 ans de vacciner contre la grippe saisonnière plus d'un million de Français dans les officines [106].

La généralisation de la vaccination contre la grippe saisonnière par les pharmaciens d'officine lors de l'hiver 2019-2020 a eu pour conséquence que beaucoup de pharmacies se sont préparées et formées au geste vaccinal. Cette généralisation a permis dès l'autorisation de mars 2021 une diffusion et une mise en place rapide de la vaccination anti-covid dans les officines Françaises, malgré des contraintes logistiques, comme les conditions de conservation des vaccins à ARNm et leur conditionnement en flacon multi-doses.

Les pharmaciens d'officine ont vacciné plus que tout autre professionnel de santé, en dehors des centres de vaccination, depuis qu'ils ont autorisé à prescrire et administrer les vaccins contre la Covid-19. Une étude a mis en lumière la satisfaction des patients quant à la possibilité de se faire vacciner en pharmacie d'officine notamment grâce la facilité d'accès et la rapidité [107]. Nul doute que cela à permis d'accélérer l'élargissement des compétences en matière de vaccination par le pharmacien d'officine, qui est depuis août 2023 autorisé à prescrire et administrer l'ensemble des vaccins qui apparaissent dans le calendrier vaccinal chez les personnes de plus de 11 ans. En dehors des vaccins vivants chez les personnes immunodéprimées [108].

b. Futur et évolutions des vaccins anti-covid-19

1. Vaccins adaptés aux variants

Les variants que nous avons déjà évoqué précédemment avec la nécessité d'une dose de rappel, ont également soulevé quelques interrogations sur une "mise à jour" des vaccins à ARNm, comme cela est le cas chaque année pour la grippe saisonnière.

Depuis fin 2021 le principal variant circulant est l'Omicron, d'abord avec ses sous-lignages BA.4 et BA.5 puis ensuite son variant (toujours de la famille Omicron) XBB.

Ainsi au cours de l'année 2022 quatre vaccins à ARNm adaptés à ces nouveaux variants ont été développés [109] :

- le Spikevax® Bivalent Original/Omicron BA.1 de Moderna approuvé le 1er septembre 2022
- Le Comirnaty® bivalent Original/Omicron BA.1 approuvé le 1er septembre 2022
- Le Comirnaty® bivalent Original/Omicron BA.4-5 de Pfizer BioNTech approuvé le 12 septembre 2022
- Le Spikevax® Bivalent Original/Omicron BA.4-5 de Moderna approuvé le 19 octobre 2022

Ces vaccins possèdent un ARNm codant à la fois pour la souche dite originale et un ARNm codant pour un variant particulier.

Dernièrement, un vaccin codant uniquement pour le variant omicron XBB1.5, était en utilisation pour l'hémisphère nord afin de prévenir l'infection à Covid-19 durant l'automne 2023 / Hiver 2024 (figure 20).

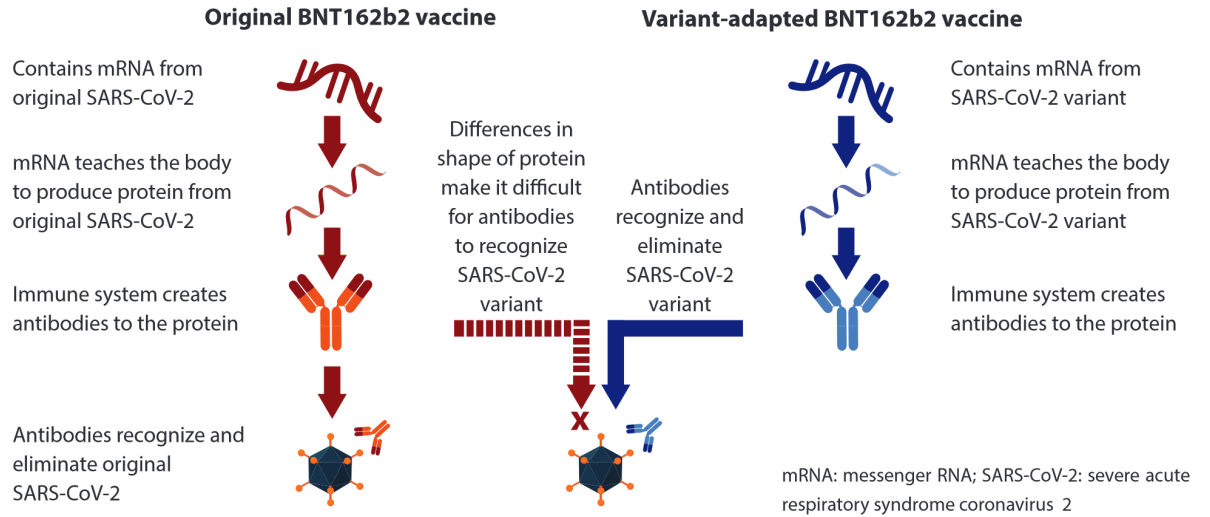


Figure 20 : Vaccin à ARNm adapté aux variants, ici le BNT162b2® de Pfizer (comirnaty®) [110]

2. Vaccins combinés grippe covid

La tendance actuelle d'évolution des vaccins à ARNm anti-covid-19 étant une mise à jour saisonnière en fonction des variants circulants, il est normal de se demander si une association avec la grippe saisonnière dans le même vaccin ARNm serait bénéfique. Cependant il n'existe pas encore de vaccins à ARNm ciblant le virus de la grippe, certains sont bien en développement et même actuellement en phase III, mais aucun n'est pour l'heure commercialisé. Cela n'a pas empêché les laboratoires de recherche de se pencher sur un vaccin associé grippe / covid.

i. Moderna, mRNA-1083

Ce vaccin à ARNm combinant le virus du Covid-19 et celui de la grippe est rentré récemment en phase III des essais cliniques [111,112]. Il est composé d'éléments provenant :

- d'un vaccin à ARNm contre la covid-19 , le mRNA-1283 qui est actuellement en phase III de son côté
- d'un vaccin à ARNm antigrippal le mRNA-1010, également en phase III, ciblant 3 souches de la grippe : H1N1, H3N2 et B/Victoria

ii. BioNTech

Il s'agit de l'essai NCT05596734 de phase II en cours chez le laboratoire BioNTech, association d'un vaccin ARNm antigrippal quadrivalent, le qIRV (22/23), ainsi que le vaccin anti covid bivalent BNT162b2 (omicron/BA.4-5) [113,114].

c. Etat des recherches et études en cours sur les vaccins à ARNm

Les vaccins à ARNm , et plus globalement la technologie de l'ARNm, font désormais partie du paysage vaccinal. Ils ont montré leur efficacité dans une période de pandémie par leurs avantages de rapidité de développement et de production tout en garantissant la sécurité par rapport aux vaccins traditionnels et aux thérapeutiques classiques.

En réalité, son développement ne date pas de la pandémie de covid-19 et d'autres utilisations thérapeutiques étaient déjà en développement bien avant la pandémie. Cette partie examine toutes les utilisations envisagées et leurs stades de développement, qu'il s'agisse de maladies infectieuses, comme les virus autres que le SARS-CoV-2, ou de maladies non infectieuses, telles que les cancers.

1. Maladies infectieuses

i. Le Virus Respiratoire Syncytial : VRS

Virus très courant responsable de la grande majorité des infections respiratoires, surtout en hiver, dont les symptômes sont ceux d'un rhume chez l'adulte. Il est très contagieux se transmettant par voie aérienne via la toux et les éternuements ou même par contact indirect avec des surfaces contaminées.

Si il est très bien toléré en général chez l'adulte ce n'est pas le cas des jeunes enfants (< 2 ans). Le virus est responsable de la bronchiolite, entraînant plus de 60 000 décès d'enfants par an, mais également de graves syndromes respiratoires chez la personne de plus de 65 ans qui engendrent plus de 14 000 morts par an.

Des essais de vaccins contre ce virus ont eu lieu par le passé, avec notamment un candidat vaccin dans la fin des années 60, qui a entraîné la mort de 2 personnes suite à une maladie respiratoire grave associée au vaccin [7,14,115,116].

Depuis l'été 2024 la situation a bien évolué, en effet deux vaccins ont été approuvés par les autorités sanitaires, dont un vaccin à ARN messager, le mRESVIA®, ce qui en fait le premier vaccin à ARN messager ne visant pas le SARS-CoV-2 à être autorisé.

Le mResvia®, produit par le laboratoire Moderna, est indiqué dans la prévention du VRS chez les adultes de plus de 60 ans, son ARNm code pour la glycoprotéine F qui est une protéine d'ancrage à la membrane du VRS.

Sa composition technique est similaire au vaccin Anti-COVID de Moderna, avec dans son nanoparticule lipidique du SM-102, cholestérol, DSPC ou encore du PEG2000-DMG. Les modalités de conservation sont encore assez spécifiques avec une conservation initiale entre -40°C et -15°C pour une année, ensuite entre 2°C et 8°C (température d'un frigo) pour 30 jours, et peut être conservé à température ambiante (8°C à 25°C) pour 24 heures.

ii. La grippe

Virus bien connu, qui possède un très fort taux de mutation, ce qui oblige à fabriquer de nouveaux vaccins adaptés aux souches circulantes chaque année selon les recommandations des souches données par l'OMS.

La rapidité de développement et d'adaptation des vaccins à ARNm pourrait en faire une arme de choix dans la stratégie vaccinale anti-grippale.

Cela vaut pour la grippe saisonnière, mais également pour d'autres souches de la grippe qui peuvent provoquer des épidémies plus graves et sévères et ayant un réservoir animal tel que la grippe aviaire ou porcine.

Le virus de la grippe (influenza virus), possède de nombreuses cibles de vaccins potentiels : les hémagglutinines, la neuraminidase, les nucléoprotéines et les canaux ioniques. Parmi les challenges actuels; les nouveaux variants; du au fort taux de mutation demandent une modification chaque année du vaccin. Autres défis, les stratégies de développement avec la création d'un vaccin unique ciblant une mosaïque de région du virus qui est moins soumise aux mutations [7,14,21].

Des études sont menées actuellement, avec des essais sur un vaccin, par exemple sur tous les sous-types de virus de la grippe existant regroupant une vingtaine de souches de grippe A et B ayant eu des résultats positifs chez les tests animaux [117].

Des essais de Phase I sont en cours chez moderna (mRNA-1851 et mRNA 1440 par exemple) et ont déjà des résultats de sécurité montrant une réponse immunitaire dans ces phases I [118] ou encore chez Sanofi (MRT5400 et MRT5401).

iii. Virus du Zika

C'est un arbovirus transmis par les moustiques *Aedes* provoquant une maladie le plus souvent asymptomatique accompagné ou non de fièvre, d'éruptions cutanées, de douleurs musculaires ou articulaires. Pouvant également causer des complications neurologiques ou auto-immunes sévères, plus particulièrement chez les nouveau-nés ou même la mort foetale.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement ni vaccin contre cette maladie, uniquement des recommandations de protection envers les moustiques qui reste le seul moyen aujourd'hui de s'en prévenir [119].

Les vaccins à ARNm font donc partie des axes de développement d'un vaccin contre cette maladie, et des essais ciblant la pré-membrane virale et l'enveloppe en glycoprotéines ont lieu, montrant des résultats encourageant d'une réponse complète et d'une protection chez les souris et les macaques [120].

Un essai de phase I réalisé par Moderna, le mRNA-1983®, montre également des résultats encourageants [121].

iv. Virus du chikungunya, exemple d'immunisation passive

Virus de la famille des Arbovirus, comme pour celui du zika précédemment évoqué. Il est transmissible principalement par les moustiques Aedes, provoquant une atteinte articulaire très handicapante et dans de rares cas des atteintes neurologiques sévères. Il n'existe pas de vaccin contre ce virus à l'heure actuelle [122].

Il y a actuellement des essais sur une immunisation passive, c'est-à-dire qu'on encode cette fois-ci un ARNm qui va être traduit en un anticorps monoclonal neutralisant. C'est ce que fait Moderna avec le mAb CHKV-24, qui injecté 4h après une inoculation du virus du chikungunya montre une protection chez la souris contre l'arthrose induite par ce virus [123].

Cela ouvre des perspectives intéressantes sur d'autres utilisations possibles des vaccins à ARNm, des anticorps neutralisants peuvent être utilisés en prophylaxie ou en activité thérapeutique, comme antidote par exemple.

L'immunisation passive peut également avoir des intérêts chez les personnes immuno-incompétentes dont l'organisme ne sait pas produire ses propres anticorps, la technologie ARNm pourrait être en capacité de les produire [14].

v. Virus de la rage

Virus par lequel l'histoire de la vaccination a commencé. Cependant aujourd'hui la rage tue encore systématiquement les personnes infectées en l'absence de traitement ou de prophylaxie post-exposition qui permet de la prévenir à 100%.

Il y a encore plus de 59000 décès par an suite à la rage, notamment en Afrique et en Asie, du à l'absence de moyen pour mettre en place la prophylaxie post-exposition ainsi qu'une absence de contrôle des réservoirs animaux infectés tels que le chien et la chauve-souris [124].

Des schémas pré-exposition existent également mais sont destinés principalement aux personnes à risque dans les pays où la rage est éradiquée (dont la France) et est difficile à mettre en place pour toute la population dans les zones d'endémie.

Des essais de vaccin à ARNm anti-rage sont lancés, principalement par Curevac, s'expliquant par la facilité d'utilisation et de production de la technologie ARNm, de la sécurité des vaccins ARNm permettant de limiter l'usage de virus pathogène vivant qui sont atténués par méthode chimique pouvant modifier leur nature [125].

Curevac a ainsi deux candidats vaccin à ARNm antirabique en essais de phase I (CV 7201 et CV 7202) et un est en essai de phase I chez GSK (GSK3903133A) [14]. Les cibles de ces vaccins à ARNm sont des glycoprotéines membranaires.

vi. Virus de l'Herpès

L'herpès simplex virus ou HSV, est un virus très répandu dans le monde, il en existe deux types :

- HSV-1 : responsable de l'herpès oro-labial infectant plus de 67% des personnes de moins de 50 ans, soit 3,7 milliards d'humains, selon l'OMS
- HSV-2 : responsable lui de l'herpès génital, contaminant 491 millions de personnes selon les estimations

Ce sont des virus qui engendrent des infections asymptomatiques passant inaperçues dans la grande majorité des cas, pouvant provoquer quelques fois des symptômes bénins, allant jusqu'à, lors de cas particuliers, entraîner des complications.

C'est un virus incurable, il n'existe pas de moyen de s'en débarrasser une fois infecté. Il facilite l'acquisition du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les seuls moyens de lutte actuels sont la prévention [126].

C'est pour cela qu'une vaccination contre l'HSV est un axe de recherche intéressant. Il n'y a que très peu d'essais cliniques concernant un vaccin anti-HSV dans le passé, seulement quelques-uns jusqu'à la phase III. Aucun n'a abouti

Un essai de vaccin à ARNm contre l'herpès génital est en cours, pour cela il cible les deux types de virus (HSV-1 et HSV-2), c'est un vaccin trivalent qui doit bloquer l'entrée du virus et empêcher dans un second temps l'échappement immunitaire aux anticorps et au système du complément dont est capable ce virus.

Les essais préliminaires sur les souris et les cochons d'inde semblent prometteurs [127].

vii. Virus de l'Ebola

Virus, qui a été identifié en 1976, responsable de fièvre hémorragique pouvant conduire à la mort des personnes infectées dans plus de 50% des cas, mais aussi de plusieurs épidémies sporadiques faisant des milliers de morts en Afrique centrale et de l'Ouest [128].

Un vaccin contre le virus de l'Ebola est déjà existant. Il est en utilisation sous surveillance de l'OMS, ne possède pas d'AMM en France, et possède une autorisation conditionnelle par l'EMA, cependant son utilisation est possible pour les personnes se rendant en zone endémique. Il est difficile à mettre en place en systématique dans les zones endémiques car nécessite un stockage à -80°C et n'est pas suffisamment testé.

Malgré une efficacité à plus de 97,5 % il existe quelques réserves sur la sécurité et les effets secondaires de ce vaccin. Il s'agit d'un vaccin vivant et des cas de fièvres survenue après vaccination associée à une réplication du rSVS-EBOV (la séquence du vaccin) et des cas d'arthralgie sévère ont été rapportés. D'où la nécessité d'avoir d'autres options vaccinales [129].

L'idée d'un vaccin à ARNm le remplaçant est idéal car celui-ci n'a aucun risque de se répliquer dans l'organisme. Un vaccin à ARNm a été développé, il s'agit d'un ARNm auto-amplifiée (Sa-mRNA) non modifié encodant une glycoprotéine, montrant des résultats chez l'animal.

viii. Virus de l'immunodéficience Humaine (VIH)

Virus responsable de l'épidémie de SIDA, reste à l'heure une maladie incurable, bien qu'il est possible de nos jours de vivre normalement avec en prenant tous les jours des traitements antirétroviraux.

En 2022 l'OMS estime à 39 millions le nombre de personnes vivant avec le virus, dont 1,3 millions contaminées cette année-là, ainsi que 630 000 décès liés à ce virus.

Il n'existe aucun vaccin existant malgré des efforts intenses de la communauté scientifique depuis 1984 et de nombreux essais non concluants. Cela s'explique car c'est un virus qui possède énormément de variants différents et cela même au sein d'un même individu, car il fait souvent des erreurs lors de sa réplication.

Parmi ces essais certains utilisent déjà la technologie de l'ARNm mais ne montrent pas en phase II des résultats suffisants en immunogénicité ou de prévention du rebond viral [14,33,130].

Sur les quelques pistes explorées pour un vaccin à ARNm, on peut citer celui utilisant des anticorps monoclonaux isolés de patients ayant neutralisé certains variants du virus, ces anticorps monoclonaux les VRC01, neutralisent 98% des souches du VIH [131].

Un vaccin à ARNm codant pour le VRC01 a montré, chez la souris, une efficacité contre la contamination au VIH dès la première dose.

Quelques essais de phase I sont en cours [132], par exemple :

- NCT05217641 : un vaccin à ARNm codant pour un trimères de précurseurs germinaux issus de variants particuliers, BG505 MD39.3 pouvant induire la production d'anticorps spécifiques en guidant la maturation d'affinité de précurseurs de cellules B.
- NCT05001373 : Vaccin à ARNm codant pour une nanoparticule, eOD-GT8, pouvant stimuler les précurseurs de cellules B pour produire des anticorps spécifiques.

Ceux-ci sont des vaccins à ARNm pour une immunisation active contre le VIH, c'est-à-dire pour protéger les personnes contre une infection à venir. Des essais

d'immunisation passive par un vaccin à ARNm sont également en cours pour soigner des personnes déjà infectées [133].

ix. Le Cytomégalovirus, CMV

Virus assez courant de la famille des herpesviridae que l'on a vu précédemment (c'est le HSV-5), il infecte la grande majorité des adultes et est asymptomatique.

Cependant dans des cas d'immunodépression ou d'infections fœtales pré-natales il peut avoir des conséquences fatales.

C'est par exemple la première cause de mort in-utero aux Etats-unis en faisant de la recherche d'un vaccin une priorité, aucun n'existant à l'heure actuelle [134,135].

Des essais de vaccins ont déjà eu lieu dans le passé sans succès. Plusieurs candidats vaccins sont en cours de développement dont plusieurs utilisant la technologie de l'ARNm.

Ces vaccins à ARNm en développement sont multi-cibles, ils codent pour différentes glycoprotéines de l'enveloppe (la glycoprotéine B et un complexe pentamérique de glycoprotéine) ciblant l'entrée cellulaire du virus lors d'une infection à CMV.

Un de ces candidats vaccin à ARNm est aujourd'hui en phase III d'essai clinique, le mRNA-1647 par moderna [136].

x. Tuberculose

Maladie causée non pas par un virus mais par une bactérie, le mycobacterium tuberculosis, elle se traduit en général par des symptômes pulmonaires et est hautement contagieuse.

Elle a causé plus de 1,3 millions de décès en 2022 elle est donc cette année la deuxième maladie infectieuse la plus mortelle derrière la Covid-19 [137].

Un vaccin existe de longue date, le bacille de Calmette et Guérin, mais est surtout efficace sur les formes graves touchant les jeunes enfants (méningite tuberculeuse) mais très peu sur les formes pulmonaires de l'adulte.

Des traitements médicamenteux existent pour traiter la tuberculose mais depuis plusieurs années il y a une recrudescence de cas de résistances aux antibiotiques pour la tuberculose. Dans les pays "développés", dans certains pays n'ayant pas de structure médicale et un système de santé efficace, l'accès à ses traitements et même au dépistage est très compliqué.

La recherche pour trouver un vaccin plus efficace et pouvant empêcher la transmission de cette bactérie est toujours en cours.

Deux essais de vaccins à ARNm contre la tuberculose sont actuellement en cours menés par BioNTech :

- NCT05547464
- NCT05537038

En phase I, ils ont des résultats encourageants, montrant que la technologie à ARNm est une alternative envisageable dans l'arsenal thérapeutique contre la tuberculose [138,139].

xi. Le paludisme

C'est une des seules maladies infectieuses non causée par un virus ayant un vaccin à ARNm en développement.

Cette maladie causée par un parasite du genre *plasmodium* est la maladie infectieuse la plus répandue mais également la plus mortelle au monde. Elle a infecté en 2022 plus de 249 millions de personnes et causé cette année-là plus de 608 000 décès selon l'OMS [140].

Des traitements existent mais le parasite devient de plus en plus résistant comme l'artémisine. Des traitements prophylactique existent également mais surtout destinés aux voyageurs se rendant en zone endémique (Afrique principalement).

Depuis 2021 un vaccin existe ayant une efficacité limitée et uniquement contre l'espèce *plasmodium falciparum* et non les autres espèces. Les traitements de prévention contre les moustiques sont encore là une des recommandations les plus efficaces.

La production d'un vaccin contre le paludisme est très compliquée de part l'absence d'antigène de surface sur le parasite contrairement aux virus et également au cycle de vie des plasmodiums qui est très complexe.

Des cibles potentielles ont été évaluées pour créer un vaccin à ARNm [141] :

- **Protéine du Circumsporozoite (CSP)** : c'est une protéine de surface produite pendant la formation des sporozoïtes dans le moustique, elle sert à la migration du parasite du moustique à l'hôte intermédiaire (l'Homme notamment) pendant l'infection des hépatocytes. L'intérêt de cette cible est qu'elle est "conservée" c'est-à-dire qu'elle se retrouve dans toutes les espèces du parasite et est peu concernée par les mutations.

Une étude comprenant un ARNm de CSP a déjà été réalisée montrant une réponse immunitaire fonctionnelle et protectrice chez la souris, ouvrant la voie à de possibles essais humains par la suite.

- **Protéine de surface-1 du mérozoïte (MSP-1)** : Autre protéine de surface qui est présente dans les mérozoïtes, intervenant dans l'infection des globules rouges. Elle se lie avec la spectrine, une protéine de surface des

érythrocytes, pour former un complexe important dans la stabilité cellulaire. Cependant cette cible n'est pas "conservée" et n'est donc pas retrouvée dans toutes les espèces de plasmodium.

- ***Plasmodium falciparum Reticulocyte Binding Homologue 5 (Rh-5)*** : Comme son nom l'indique, c'est une protéine intervenant dans l'infection des réticulocytes.
- **Pfs25** : Également une protéine de surface présente aux stades de zygotes et ookinetes du parasite. Des anticorps dirigés vers le Pfs25 sont capables d'arrêter le développement de l'oocyste, prévenant ainsi la transmission des Hommes vers le moustique en bloquant la transition ookinetes-oocyste.
- ***Plasmodium falciparum glutamic-acid-rich protein (PfGARD)*** : c'est une protéine de surface exprimée à la surface des érythrocytes infectés, qui est reconnue par les anticorps des enfants résistants aux plasmodium falciparum. Un essai de vaccin a lieu sur ce modèle, produit par Acuitas Therapeutics, montrant une réduction de parasitémie chez les modèles primates infectés [142].

Ainsi le laboratoire BioNTech, a annoncé en décembre 2022 lancer un essai de phase I sur un vaccin antipaludique ayant des multiples cibles antigéniques, probablement ceux de la liste ci-dessus [143].

2. Vaccin à ARNm et Cancérologie

Les vaccins à ARNm sont une piste de plus en plus étudiée en cancérologie comme une alternative prometteuse aux chimiothérapies permettant d'étoffer l'arsenal thérapeutique contre les cancers.

i. Exemples de techniques

a. Antigènes tumoraux

Certains antigènes associés à des tumeurs et exprimés dans les cellules cancéreuses sont de bons modèles que pourrait encoder un vaccin à ARNm.

Des essais sur ce type d'antigènes sont en cours : c'est le cas du BNT 111, ou Lipo-MERIT, qui est en développement pour traiter le mélanome.

C'est un vaccin administrable par voie intraveineuse contenant quatre séquences d'ARNm codant pour quatre antigènes tumoraux distincts.

Après une phase I lancée en 2015, il accède à la phase II des essais cliniques en 2021 après des résultats de phase I concluants. [144]

b. Mutanome

Une autre approche possible concerne les "mutanomes", c'est l'ensemble des mutations cancéreuses somatiques contenues dans une tumeur individuelle.

Si l'on séquence les mutations d'un cancer d'une personne on peut à l'aide de vaccin à ARNm créer des néo-épitopes personnalisés.

Les néo-épitopes sont des peptides dérivés de ces mutations qui sont exposés à la surface des cellules cancéreuses, associées au complexe d'histocompatibilité (CMH) et reconnus par les lymphocytes T pouvant créer une réaction immunitaire contre les cellules cancéreuses.

Il est donc possible de créer des vaccins à ARNm personnalisés en fonction du mutanome d'un patient. Des tests effectués sur certains mélanomes ont été réussis

[42,145] et sont en essais de phase I, par exemple l'essai de phase I concernant le cancer du sein triple négatif [146].

ii. Essais en cours

Tableau 4 : Essais en cours en matière de cancérologie, avec le type de cancer ciblé, la référence de l'essai clinique, sa phase, le type de vaccin ARNm utilisé et la date de lancement de l'essai [21,147].

Type de Cancer	Référence de l'essai	Phase de l'essai	Type de vaccin	Date de début
Adénocarcinome gastrique Adénocarcinome pancréatique Adenocarcinome colorectal	NCT04163094	I	Vaccin ARNm	Novembre 2019
	NCT01334047	I/II	Vaccin ARNm cellules dendritiques (DC-006)	Avril 2011
	NCT00929019	I/II	Cellules dendritiques transfectées avec des ARNm autologues	Juin 2009
	NCT00243529	I/II	Cellules dendritiques transfectées avec des ARNm autologues	Octobre 2005
	NCT03897881	II	mRNA-4157	Avril 2019
Cancer du sein	NCT01456104	I	Cellules dendritiques de type langerhans	Octobre 2011
Cancer du côlon	NCT03480152	I/II	ARNm personnalisé	Mars 2018
Cancer Gastrointestinal	NCT02140138	II	CV9104	Mai 2014
Glioblastome	NCT01885702	I/II	Vaccin ARNm à cellules dendritiques	Juin 2013

Type de Cancer	Référence de l'essai	Phase de l'essai	Type de vaccin	Date de début
Carcinome à cellules claires du rein	NCT03548571	II/III	Immunisation par cellules dendritiques	Juin 2018
Carcinome à cellules claires du rein	NCT02808364	I	Vaccin à Cellule personnalisé	Octobre 2017
Glioblastome Multiforme Gliome malin	NCT02465268	II	ARNm via cellules dendritiques	Juin 2015
	NCT04911621	I/II	Vaccin ARNm à cellules dendritiques	Juin 2021
	NCT01686334	II	Vaccin ARNm à cellules dendritiques	Septembre 2012
Leucémie myéloïde Chronique Myélome multiple	NCT00965224	II	Vaccin ARNm à cellules dendritiques	Août 2009
	NCT01734304	I/II	Vaccin ARNm à cellules dendritiques	Novembre 2012
	NCT00923312	I/II	CV9201	Juin 2009
Cancer du foie	NCT02649829	I/II	Vaccin ARNm à cellules dendritiques	Janvier 2016
	NCT02693236	I/II	Vaccin ARNm à cellules dendritiques et adénovirus transfecté	Février 2016

Type de Cancer	Référence de l'essai	Phase de l'essai	Type de vaccin	Date de début
Mélanome	NCT00204516	I/II	Antigènes tumoraux	2007
Cancer de la prostate	NCT02140138 NCT00831467 NCT01817738	I/II	ARNm modifié	

Conclusion

Nous avons vu dans ce manuscrit l'importance qu'ont eu les vaccins à ARN messager dans la lutte contre la pandémie de Covid-19, ainsi que le potentiel à venir de ces vaccins. C'est une technologie assez récente mais dont on connaissait le potentiel éventuel en situation d'urgence. Ils ont bien joué un rôle prépondérant face au virus du SARS-CoV-2, et représentent bien une avancée scientifique majeure dans le domaine médical où ses applications futures pourraient transformer la prévention et le traitement de nombreuses maladies. Revenons sur quelques aspects majeurs de cette technologie : l'impact qu'ont eu les vaccins ARNm dans la gestion de la pandémie, les différents obstacles rencontrés et notamment dans sa distribution, et bien sûr les perspectives d'avenir qu'offre cette innovation technologique.

Pour commencer, parlons du rôle des vaccins à ARNm dans le contrôle de la pandémie de Covid-19. Ils offrent des avantages techniques inédits, notamment la rapidité de production ainsi que la possibilité d'adapter facilement les formulations face aux nouveaux variants. En comparaison aux vaccins traditionnels qui utilisent souvent des virus atténués ou inactivés, les vaccins à ARNm offrent une flexibilité et une efficacité sans précédent. Les décennies de recherche sur l'ARNm, combinées aux progrès technologiques sur les nanoparticules lipidiques ont permis une mise en œuvre accélérée de cette technologie dont on connaissait le potentiel mais sans avoir eu d'applications concrètes. La collaboration de grande ampleur inédite entre divers gouvernements, de nombreux laboratoires de recherche ainsi que les instances de régulation a permis un déploiement rapide, ce qui a eu un impact sur la réduction du nombre de cas graves, permettant ainsi d'alléger la pression sur les systèmes de santé.

Cependant, malgré un succès scientifique et médical important, il existe des difficultés de distribution mondiale, notamment dans les pays à faibles revenus. Les pays développés ont eu accès en priorité à ces vaccins dès les premiers mois de production, cela s'explique par l'investissement financier massif de certains

gouvernements ainsi que par des accords passés avec les laboratoires pharmaceutiques, les coûts de production étant élevés, mais il existe également des soucis d'infrastructures. Les infrastructures nécessaires pour stocker et transporter ces vaccins, à des températures extrêmement basses, ne sont pas facilement implantables et représentent des coûts d'investissement très élevés pour des pays n'ayant ni les moyens financiers ni même les infrastructures médicales nécessaires. Ce déséquilibre de distribution a remis en lumière les inégalités existantes au niveau des systèmes de santé, et a montré la nécessité de réformes structurelles pour améliorer l'accès mondial aux nouvelles technologies médicales, et particulièrement en période de crise sanitaire.

Pour terminer, l'avenir des vaccins à ARN messenger s'annonce extrêmement radieux. Le succès contre le virus du SARS-CoV-2 ouvre la voie à de nouvelles applications, lesquelles étaient déjà présentes dans de nombreux projets de recherche avant la pandémie, non seulement contre des maladies infectieuses mais également dans des domaines plus complexes comme la lutte contre le cancer et d'autres maladies chroniques. L'autorisation récente d'un premier vaccin à ARNm visant le VRS montre déjà l'élargissement de cette nouvelle technologie à d'autres pathologies. D'autres vaccins contre des pathogènes pour lesquels il n'existe pas de vaccins ou contre des maladies incurables pourraient dans l'avenir voir le jour.

Le domaine de l'oncologie suscite en particulier beaucoup d'espoir. De nombreux essais cliniques sont en cours pour explorer une utilisation possible de la technologie de l'ARNm dans la lutte contre le cancer. L'ARNm pourrait servir à guider le système immunitaire à attaquer des cellules cancéreuses spécifiques. Cela représenterait une révolution dans la prise en charge des cancers, là où les traitements actuels sont assez limités, que ce soit en matière d'efficacité ou d'effets secondaires. Des projets de vaccins à ARNm sont aussi à l'étude pour des maladies infectieuses pour lesquelles peu ou pas de vaccins sont disponibles, comme le VIH ou la malaria. Cela représenterait encore une révolution thérapeutique dans la prévention et la prise en charge de ces maladies où les solutions actuelles sont insuffisantes.

En conclusion, même si la pandémie de Covid-19 a représenté un défi colossal pour la communauté internationale dans son ensemble, elle a permis de démontrer le potentiel et l'efficacité de cette nouvelle technologie que sont les vaccins à ARNm. Les défis logistiques et les inégalités d'accès devront être sérieusement pris en compte afin de garantir que toutes ces innovations profitent à tous, quel que soit le pays ou le niveau de développement économique. Cette technologie représente un formidable espoir pour l'avenir, dans la prévention et le traitement de nombreuses maladies. Si bien que le développement des vaccins à ARN messenger pourrait être une des avancées technologiques et médicales majeures du 21^e siècle.

Liste des figures

- Figure 1 : Réaction immunitaire lors du contact avec un Antigène
- Figure 2 : Structure plane d'une ARNm avec ses régions d'intérêt
- Figure 3 : ARNm avec ses principaux moyens d'amélioration
- Figure 4 : Principe d'un ARNm auto-amplifié en comparaison avec un ARNm simple
- Figure 5: exemple de structure de lipides ionisables, avec le SM-102 utilisé dans le vaccin ARNm anti-covid de Moderna ainsi que le ALC-0315 utilisé dans le vaccin anti-covid de Pfizer-BioNTech
- Figure 6: Structure du cholestérol et de ses analogues
- Figure 7: Exemples de Lipides à base de PEG utilisés dans les vaccins ARNm
- Figure 8 : Représentation chimique d'un DSPC et d'un DOPE
- Figure 9 : Exemple de nanoparticules polymériques
- Figure 10 : Exemples de nano-émulsions cationiques
- Figure 11 : Étapes de production d'un vaccin à ARNm
- Figure 12 : Liens entre les différentes entreprises travaillant sur les technologies de vaccins à ARNm
- Figure 13 : Frise retraçant le développement des différents vaccins anti Covid
- Figure 14 : Schéma d'un coronavirus
- Figure 15 : Représentation en 3D d'un trimère de protéine S et de ces différents domaines
- Figure 16 : Représentation de la séquence de la protéine S
- Figure 17 : Synthèse et devenir de la protéine S après injection d'un vaccin à ARNm anti covid-19
- Figure 18 : Procédure de *Rolling Review*
- Figure 19 : Frise retraçant les recommandations sur la dose de rappel de Septembre 2021 à Janvier 2022
- Figure 20 : Vaccin à ARNm bivalent, ici le BNT162b2 de Pfizer (comirnaty®)

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Principaux candidats vaccins en date de septembre 2021, avec de gauche à droite : Industriel / Nom du vaccin, type, voie d'administration / Dose d'ARNm / phase de développement

Tableau 2 : Comparaison des effets indésirables entre le vaccin de Pfizer/BioNtech BNT162b2® et celui de Moderna mRNA-1273®

Tableau 3 : Résumé des cas de myocardites avant et pendant pandémie de Covid-19 ainsi que vaccination ou non par un vaccin anti covid-19

Tableau 4 : Essais en cours en matière de cancérologie, avec le type de cancer ciblé, la référence de l'essai clinique, sa phase, le type de vaccin ARNm utilisé et la date de lancement de l'essai

Bibliographie

1. OMS. Vaccins et vaccination : qu'est-ce que la vaccination ? [Internet]. [cité 2024 avr 9]; Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination>
2. SPF. Mesure de la couverture vaccinale en France. Sources de données et données actuelles [Internet]. [cité 2024 avr 9]; Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/mesure-de-la-couverture-vaccinale-en-france.-sources-de-donnees-et-donnees-actuelles>
3. Blin A. Principe de la vaccination. *Actualités Pharmaceutiques* 2018;57:47-9.
4. Floret D. Vaccination. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2021;34:12-35.
5. Canouï E, Launay O. Histoire et principes de la vaccination. *Revue des Maladies Respiratoires* 2019;36:74-81.
6. Janeway CA, Murphy KP, Weaver CT, Masson PL. *Immunobiologie de Janeway*. 4e éd. Louvain-la-Neuve (Belgique) [Paris]: De Boeck supérieur; 2018.
7. Rouf NZ, Biswas S, Tarannum N, Oishee LM, Muna MM. Demystifying mRNA vaccines: an emerging platform at the forefront of cryptic diseases. *RNA Biol* 19:386-410.
8. Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. mRNA-based therapeutics — developing a new class of drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2014;13:759-80.
9. Plotkin SA, Plotkin SL. The development of vaccines: how the past led to the future. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:889-93.
10. Vaccins et vaccinations · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm [cité 2023 févr 16]; Available from: <https://www.inserm.fr/dossier/vaccins-et-vaccinations/>
11. Découverte de l'ARN messager, en 1961 [Internet]. Institut Pasteur 2021 [cité 2023 mars 15]; Available from: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/decouverte-arn-messager-1961>
12. Jacob F, Monod J. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *Journal of Molecular Biology* 1961;3:318-56.
13.  (1137×198) [Internet]. [cité 2024 mars 21]; Available from: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/2e/MRNA_structure.png
14. Chaudhary N, Weissman D, Whitehead KA. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. *Nat Rev Drug Discov* 2021;20:817-38.
15. Malone RW, Felgner PL, Verma IM. Cationic liposome-mediated RNA transfection. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1989;86:6077-81.
16. Dolgin E. The tangled history of mRNA vaccines. *Nature* 2021;597:318-24.
17. Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A, et al. Direct Gene Transfer into Mouse Muscle in Vivo. *Science* 1990;247:1465-8.
18. Pardi N, Muramatsu H, Weissman D, Karikó K. In Vitro Transcription of Long RNA Containing Modified Nucleosides [Internet]. In: Rabinovich PM, éditeur. *Synthetic Messenger RNA and Cell Metabolism Modulation*. Totowa, NJ: Humana Press; 2013 [cité 2024 févr 6]. page 29-42. Available from:

- https://link.springer.com/10.1007/978-1-62703-260-5_2
19. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2023 [Internet]. NobelPrize.org [cité 2023 oct 12]; Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/press-release/>
 20. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17:261-79.
 21. Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. Three decades of messenger RNA vaccine development. *Nano Today* 2019;28:100766.
 22. mRNA structure regulates protein expression through changes in functional half-life [Internet]. [cité 2024 janv 31]; Available from: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1908052116>
 23. Kim SC, Sekhon SS, Shin WR, Ahn G, Cho BK, Ahn JY, et al. Modifications of mRNA vaccine structural elements for improving mRNA stability and translation efficiency. *Mol. Cell. Toxicol.* 2022;18:1-8.
 24. Kozak M. At least six nucleotides preceding the AUG initiator codon enhance translation in mammalian cells. *Journal of Molecular Biology* 1987;196:947-50.
 25. Pelletier J, Sonenberg N. Insertion mutagenesis to increase secondary structure within the 5' noncoding region of a eukaryotic mRNA reduces translational efficiency. *Cell* 1985;40:515-26.
 26. Holtkamp S, Kreiter S, Selmi A, Simon P, Koslowski M, Huber C, et al. Modification of antigen-encoding RNA increases stability, translational efficacy, and T-cell stimulatory capacity of dendritic cells. *Blood* 2006;108:4009-17.
 27. Mauger DM, Cabral BJ, Presnyak V, Su SV, Reid DW, Goodman B, et al. mRNA structure regulates protein expression through changes in functional half-life. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2019;116:24075-83.
 28. Ferizi M, Leonhardt C, Meggle C, K. Aneja M, Rudolph C, Plank C, et al. Stability analysis of chemically modified mRNA using micropattern-based single-cell arrays. *Lab on a Chip* 2015;15:3561-71.
 29. Niessen AGO von, Poleganov MA, Rechner C, Plaschke A, Kranz LM, Fesser S, et al. Improving mRNA-Based Therapeutic Gene Delivery by Expression-Augmenting 3' UTRs Identified by Cellular Library Screening. *Molecular Therapy* 2019;27:824-36.
 30. Boccaletto P, Machnicka MA, Purta E, Piątkowski P, Bagiński B, Wirecki TK, et al. MODOMICS: a database of RNA modification pathways. 2017 update. *Nucleic Acids Research* 2018;46:D303-7.
 31. Gustafsson C, Govindarajan S, Minshull J. Codon bias and heterologous protein expression. *Trends in Biotechnology* 2004;22:346-53.
 32. Kudla G, Lipinski L, Caffin F, Helwak A, Zylicz M. High Guanine and Cytosine Content Increases mRNA Levels in Mammalian Cells. *PLOS Biology* 2006;4:e180.
 33. Bloom K, van den Berg F, Arbuthnot P. Self-amplifying RNA vaccines for infectious diseases. *Gene Ther* 2021;28:117-29.
 34. Pardi N, Tuyishime S, Muramatsu H, Kariko K, Mui BL, Tam YK, et al. Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes. *Journal of Controlled Release* 2015;217:345-51.
 35. Hou X, Zhang X, Zhao W, Zeng C, Deng B, McComb DW, et al. Vitamin lipid nanoparticles enable adoptive macrophage transfer for the treatment of multidrug-resistant bacterial sepsis. *Nat. Nanotechnol.* 2020;15:41-6.

36. Lipid Nanoparticle Formulations for Enhanced Co-delivery of siRNA and mRNA | Nano Letters [Internet]. [cité 2024 févr 10]; Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.nanolett.8b01101>
37. Bus T, Traeger A, Schubert US. The great escape: how cationic polyplexes overcome the endosomal barrier. *J. Mater. Chem. B* 2018;6:6904-18.
38. Haabeth OAW, Blake TR, McKinlay CJ, Waymouth RM, Wender PA, Levy R. mRNA vaccination with charge-altering releasable transporters elicits human T cell responses and cures established tumors in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2018;115:E9153-61.
39. McKinlay CJ, Vargas JR, Blake TR, Hardy JW, Kanada M, Contag CH, et al. Charge-altering releasable transporters (CARTs) for the delivery and release of mRNA in living animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2017;114:E448-56.
40. Brito LA, Chan M, Shaw CA, Hekele A, Carsillo T, Schaefer M, et al. A Cationic Nanoemulsion for the Delivery of Next-generation RNA Vaccines. *Molecular Therapy* 2014;22:2118-29.
41. Ko EJ, Kang SM. Immunology and efficacy of MF59-adjuvanted vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:3041-5.
42. Coulie PG, Van den Eynde BJ, van der Bruggen P, Boon T. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2014;14:135-46.
43. Topol EJ, Iwasaki A. Operation Nasal Vaccine—Lightning speed to counter COVID-19. *Science Immunology* 2022;7:eadd9947.
44. Beckert B, Masquida B. Synthesis of RNA by In Vitro Transcription [Internet]. In: Nielsen H, éditeur. *RNA: Methods and Protocols*. Totowa, NJ: Humana Press; 2011 [cité 2024 févr 6]. page 29-41. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-248-9_3
45. Jackson NAC, Kester KE, Casimiro D, Gurunathan S, DeRosa F. The promise of mRNA vaccines: a biotech and industrial perspective. *npj Vaccines* 2020;5:1-6.
46. Developing mRNA-vaccine technologies [Internet]. [cité 2024 janv 31]; Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.4161/rna.22269?needAccess=true>
47. Propriété industrielle et recherche fondamentale dans la genèse du vaccin ARNm contre la COVID-19 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 2023 janv 5]; Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0001407922003065?token=6A984CE3022553E2A4EA95A4BB37F766B368FF45315AA217C8A27133631086A7E2D426FBDA905A98EC9E10E41FC9021&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230105160441>
48. McKee S. CureVac, Sanofi Pasteur in 150m-euro-plus vaccines deal - PharmaTimes [Internet]. 2014 [cité 2024 févr 3]; Available from: https://pharmatimes.com/news/curevac_sanofi_pasteur_in_150m-euro-plus_vaccines_deal_1002135/
49. BioNTech | The History of BioNTech - The Road to a New Era of Immunotherapy [Internet]. [cité 2024 févr 3]; Available from: <https://www.biontech.com/int/en/home/about/who-we-are/history.html>
50. Gaviria M, Kilic B. A network analysis of COVID-19 mRNA vaccine patents. *Nat Biotechnol* 2021;39:546-8.
51. Does Moderna Therapeutics' pipeline depend upon its patent dispute with

- Arbutus Biopharma over mRNA delivery? [Internet]. Markman Advisors 2018 [cité 2024 avr 8]; Available from: <https://www.markmanadvisors.com/blog/2018/12/17/does-moderna-therapeutic-s-pipeline-depend-upon-its-patent-dispute-with-arbutus-biopharma-over-mrna-delivery>
52. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395:497-506.
 53. WHO Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China [Internet]. [cité 2023 juin 9]; Available from: <https://www.who.int/hongkongchina/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china>
 54. Chronologie de l'action de l'OMS face à la COVID-19 [Internet]. [cité 2024 juill 4]; Available from: <https://www.who.int/fr/news/item/29-06-2020-covid-timeline>
 55. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. [cité 2024 août 27]; Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
 56. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Frontiers in Immunology* [Internet] 2018 [cité 2023 févr 22];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01963>
 57. Hogan MJ, Pardi N. mRNA Vaccines in the COVID-19 Pandemic and Beyond. *Annu. Rev. Med.* 2022;73:17-39.
 58. Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. The dawn of mRNA vaccines: The COVID-19 case. *Journal of Controlled Release* 2021;333:511-20.
 59. Abbasi J. COVID-19 and mRNA Vaccines—First Large Test for a New Approach. *JAMA* 2020;324:1125-7.
 60. Szabó GT, Mahiny AJ, Vlatkovic I. COVID-19 mRNA vaccines: Platforms and current developments. *Molecular Therapy* 2022;30:1850-68.
 61. Park JW, Lagniton PNP, Liu Y, Xu RH. mRNA vaccines for COVID-19: what, why and how. *Int J Biol Sci* 2021;17:1446-60.
 62. Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao GF. MERS, SARS, and Ebola: The Role of Super-Spreaders in Infectious Disease. *Cell Host & Microbe* 2015;18:398-401.
 63. Juckel D, Dubuisson J, Belouzard S. Les coronavirus, ennemis incertains. *Med Sci (Paris)* 2020;36:633-41.
 64. Bertholom C. Évolution génétique du Sars-CoV-2 et ses conséquences. *Option/Bio* 2021;32:22-3.
 65. Yao H, Song Y, Chen Y, Wu N, Xu J, Sun C, et al. Molecular Architecture of the SARS-CoV-2 Virus. *Cell* 2020;183:730-738.e13.
 66. Takeda M. Proteolytic activation of SARS-CoV-2 spike protein. *Microbiology and Immunology* 2022;66:15-23.
 67. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Molecular Cell* 2020;78:779-784.e5.
 68. Wu Y, Zhao S. Furin cleavage sites naturally occur in coronaviruses. *Stem Cell Research* 2021;50:102115.
 69. Bos ECW, Luytjes W, Meulen HVD, Koerten HK, Spaan WJM. The Production

- of Recombinant Infectious DI-Particles of a Murine Coronavirus in the Absence of Helper Virus. *Virology* 1996;218:52-60.
70. Trougakos IP, Terpos E, Alexopoulos H, Politou M, Paraskevis D, Scorilas A, et al. Adverse effects of COVID-19 mRNA vaccines: the spike hypothesis. *Trends Mol Med* 2022;28:542-54.
 71. COVID-19 guidance: evaluation and marketing authorisation | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2020 [cité 2024 sept 18];Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-public-health-emergency-international-concern-2020-23/guidance-medicine-developers-and-other-stakeholders-covid-19/covid-19-guidance-evaluation-marketing-authorisation>
 72. Dossier thématique - Procédure d'autorisation de mise sur le ma [Internet]. ANSM [cité 2024 sept 18];Available from: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-mise-en-place-et-surveillance-des-essais-cliniques-portant-sur-les-vaccins>
 73. Emergency Use Authorization Vs. Full FDA Approval: What's the Difference? [Internet]. Yale Medicine [cité 2024 août 26];Available from: <https://www.yalemedicine.org/news/what-does-eua-mean>
 74. Bishnoi M, Sonker A. Emergency use authorization of medicines: History and ethical dilemma. *Perspect Clin Res* 2023;14:49-55.
 75. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020;586:516-27.
 76. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect* 2022;28:202-21.
 77. Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, Wang Z, Pierce BF. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol* 2021;21:626-36.
 78. Kremsner PG, Ahuad Guerrero RA, Arana-Arri E, Aroca Martinez GJ, Bonten M, Chandler R, et al. Efficacy and safety of the CVnCoV SARS-CoV-2 mRNA vaccine candidate in ten countries in Europe and Latin America (HERALD): a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2022;22:329-40.
 79. à 18h10 PLP avec AL 12 octobre 2021. Covid-19 : le laboratoire allemand CureVac abandonne son premier candidat-vaccin [Internet]. leparisien.fr2021 [cité 2024 août 8];Available from: <https://www.leparisien.fr/societe/sante/covid-19-le-laboratoire-allemand-curevac-abandonne-son-premier-candidat-vaccin-12-10-2021-2IYKUCTTCBEZBOWGNXHATQMAJA.php>
 80. Une nouvelle étude indique que les vaccinations contre la COVID-19 ont sauvé plus de 1,4 million de vies dans la Région européenne de l'OMS [Internet]. [cité 2024 mai 23];Available from: <https://www.who.int/europe/fr/news/item/16-01-2024-covid-19-vaccinations-have-saved-more-than-1.4-million-lives-in-the-who-european-region--a-new-study-finds>
 81. The WHO European Respiratory Surveillance Network. Estimated number of lives directly saved by COVID-19 vaccination programs in the WHO European Region, December 2020 to March 2023 [Internet]. 2024 [cité 2024 mai 23];Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2024.01.12.24301206>
 82. Bouillon K, Baricault B, Botton J, Jabagi MJ, Bertrand M, Semenzato L, et al.

- Effectiveness of BNT162b2, mRNA-1273, and ChAdOx1-S vaccines against severe covid-19 outcomes in a nationwide mass vaccination setting: cohort study. *bmjmed* 2022;1:e000104.
83. Le système national des données de santé (SNDS) et l'accès aux données de santé | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 2024 juin 30];Available from: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sources-outils-et-enquetes/le-systeme-national-des-donnees-de-sante-snds-et-lacces-aux-donnees-de>
 84. [anx_152604_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210713152604/anx_152604_fr.pdf) [Internet]. [cité 2024 sept 20];Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210713152604/anx_152604_fr.pdf
 85. [spikevax-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/spikevax-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 2024 sept 20];Available from: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/spikevax-epar-product-information_fr.pdf
 86. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US—December 14, 2020-January 18, 2021. *JAMA* 2021;325:1101-2.
 87. Anaphylaxie - Immunologie; troubles allergiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD [cité 2024 août 27];Available from: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/reactions-allergiques-auto-immunes-et-autres-reactions-d-hypersensibilite/ana-phylaxie>
 88. Covid-19 : la HAS précise la place de Spikevax® dans la stratégie vaccinale [Internet]. Haute Autorité de Santé [cité 2024 août 23];Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3297260/fr/covid-19-la-has-precise-la-place-d-e-spikevax-dans-la-strategie-vaccinale
 89. Myocardite - Troubles cardiaques et vasculaires [Internet]. Manuels MSD pour le grand public [cité 2024 août 14];Available from: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-cardiaques-et-vasculaires/maladies-pericardiques-et-myocardite/myocardite>
 90. Fairweather D, Beetler DJ, Di Florio DN, Musigk N, Heidecker B, Cooper LT. COVID-19, Myocarditis and Pericarditis. *Circ Res* 2023;132:1302-19.
 91. Filippetti L, Selton-Suty C, Huttin O, Pace N, Marie PY, Juillière Y. Myocardite et COVID-19, mythe ou réalité ? *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux - Pratique* 2020;2020:5-10.
 92. Association entre les vaccins Covid-19 à ARN messager et la survenue de myocardite et péricardite chez les personnes de plus de 12 ans en France | L'Assurance Maladie [Internet]. 2022 [cité 2024 août 23];Available from: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/2022-vaccin-arn-messager-covid-19-myocardite-pericardite>
 93. Vu SL, Bertrand M, Jabagi MJ, Botton J, Drouin J, Baricault B, et al. Association entre les vaccins COVID-19 à ARN messager et la survenue de myocardite et péricardite chez les personnes de 12 à 50 ans en France. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2022;70:S262.
 94. Le Vu S, Bertrand M, Jabagi MJ, Botton J, Drouin J, Baricault B, et al. Age and sex-specific risks of myocarditis and pericarditis following Covid-19 messenger RNA vaccines. *Nat Commun* 2022;13:3633.
 95. VAXZEVRIA ASTRAZENECA | MesVaccins [Internet]. [cité 2024 août 24];Available from:

- <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/650-vaxzevria-astrazeneca>
96. Shaw RH, Stuart A, Greenland M, Liu X, Nguyen Van-Tam JS, Snape MD. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *The Lancet* 2021;397:2043-6.
 97. Liu X, Shaw RH, Stuart ASV, Greenland M, Aley PK, Andrews NJ, et al. Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet* 2021;398:856-69.
 98. Benotmane I, Gautier G, Perrin P, Olagne J, Cognard N, Fafi-Kremer S, et al. Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses. *JAMA* 2021;326:1063.
 99. Patalon T, Gazit S, Pitzer VE, Prunas O, Warren JL, Weinberger DM. Short Term Reduction in the Odds of Testing Positive for SARS-CoV-2; a Comparison Between Two Doses and Three doses of the BNT162b2 Vaccine [Internet]. 2021 [cité 2024 août 24];Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.08.29.21262792>
 100. dgs-urgent_no117_-_rappels_moderna.pdf [Internet]. [cité 2024 août 24];Available from: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_no117_-_rappels_moderna.pdf
 101. Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane IS, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *The Lancet* 2021;398:2093-100.
 102. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2021;398:1407-16.
 103. Jabagi MJ, Baricault B, Botton J, Bertrand M, Bouillon K, Drouin J, et al. Efficacité de la première dose de rappel des vaccins à ARN-messagers sur le risque d'hospitalisation pour COVID-19 en France durant la période du 15 septembre 2021 au 31 janvier 2022 : étude de cohorte parmi 37 millions de sujets doublement vaccinés.
 104. Covid-19 : on vous résume la première année de campagne de vaccination en France en neuf actes [Internet]. Franceinfo2021 [cité 2023 août 11];Available from: https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/vaccin/covid-19-on-vous-resume-la-premiere-annee-de-campagne-de-vaccination-en-france-en-neuf-actes_4894643.html
 105. Décret n° 2019-357 du 23 avril 2019 relatif à la vaccination par les pharmaciens d'officine. 2019.
 106. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Généralisation de la vaccination contre la grippe saisonnière par les pharmaciens d'officine [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention2023 [cité 2023 août 15];Available from: <https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/generalisation-de-la-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-par-les>
 107. Piraux A, Faure S. Évaluation de la satisfaction des Français à l'égard de la vaccination Covid-19 en officine. *Actualités Pharmaceutiques* 2022;61:41-6.

108. Vaccination par le pharmacien d'officine [Internet]. [cité 2024 oct 17];Available from:
<https://www.ameli.fr/lille-douai/pharmacien/sante-prevention/vaccination/vaccination-par-pharmacien-officine>
109. Jabagi MJ, Drouin J, Bertrand M, Botton J, Vu SL, Dray-Spira R, et al. Utilisation en France des vaccins monovalents et bivalents à ARN messenger contre le Covid-19 du 3 octobre au 13 novembre 2022.
110. Pather S, Muik A, Rizzi R, Mensa F. Developing variant-adapted COVID-19 vaccines to improve protection against Omicron and other recent variants: a plain language summary. *Expert Review of Vaccines* 2024;23:463-6.
111. Moderna Announces Positive Phase 3 Data for Combination Vaccine Against Influenza and COVID-19 [Internet]. [cité 2024 août 26];Available from:
<https://investors.modernatx.com/news/news-details/2024/Moderna-Announces-Positive-Phase-3-Data-for-Combination-Vaccine-Against-Influenza-and-COVID-19-/default.aspx>
112. Study Details | A Study of mRNA-1083 (SARS-CoV-2 and Influenza) Vaccine in Healthy Adult Participants, ≥50 Years of Age | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 2024 août 26];Available from:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06097273?id=NCT06097273&rank=1>
113. Pfizer and BioNTech Announce Positive Topline Data for mRNA-based Combination Vaccine Program Against Influenza and COVID-19 | BioNTech [Internet]. [cité 2024 août 27];Available from:
<https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/pfizer-and-biontech-announce-positive-topline-data-mrna-based/>
114. Study Details | A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Combined Modified RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 and Influenza | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 2024 août 27];Available from:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05596734>
115. Qiu X, Xu S, Lu Y, Luo Z, Yan Y, Wang C, et al. Development of mRNA vaccines against respiratory syncytial virus (RSV). *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2022;68:37-53.
116. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, et al. Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023;389:2233-44.
117. Arevalo CP, Bolton MJ, Le Sage V, Ye N, Furey C, Muramatsu H, et al. A multivalent nucleoside-modified mRNA vaccine against all known influenza virus subtypes. *Science* 2022;378:899-904.
118. Feldman RA, Fuhr R, Smolenov I, (Mick) Ribeiro A, Panther L, Watson M, et al. mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses of pandemic potential are immunogenic and well tolerated in healthy adults in phase 1 randomized clinical trials. *Vaccine* 2019;37:3326-34.
119. Zika [Internet]. Institut Pasteur2016 [cité 2024 août 25];Available from:
<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/zika>
120. Pardi N, Hogan MJ, Pelc RS, Muramatsu H, Andersen H, DeMaso CR, et al. Zika virus protection by a single low dose nucleoside modified mRNA vaccination. *Nature* 2017;543:248-51.
121. Essink B, Chu L, Seger W, Barranco E, Cam NL, Bennett H, et al. The safety and immunogenicity of two Zika virus mRNA vaccine candidates in healthy flavivirus baseline seropositive and seronegative adults: the results of two randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 1 clinical trials. *The*

- Lancet Infectious Diseases 2023;23:621-33.
122. Chikungunya [Internet]. Institut Pasteur2015 [cité 2024 août 25];Available from: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/chikungunya>
 123. Kose N, Fox JM, Sapparapu G, Bombardi R, Tennekoon RN, de Silva AD, et al. A Lipid-encapsulated mRNA Encoding a Potently Neutralizing Human Monoclonal Antibody Protects Against Chikungunya Infection. *Sci Immunol* 2019;4:eaaw6647.
 124. Rage [Internet]. Institut Pasteur2016 [cité 2024 août 25];Available from: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/rage>
 125. Aldrich C, Leroux-Roels I, Huang KB, Bica MA, Loeliger E, Schoenborn-Kellenberger O, et al. Proof-of-concept of a low-dose unmodified mRNA-based rabies vaccine formulated with lipid nanoparticles in human volunteers: A phase 1 trial. *Vaccine* 2021;39:1310-8.
 126. Herpès (virus Herpes simplex, HSV) [Internet]. [cité 2024 août 25];Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>
 127. Awasthi S, Friedman HM. An mRNA vaccine to prevent genital herpes. *Translational Research* 2022;242:56-65.
 128. Ebola [Internet]. Institut Pasteur2015 [cité 2024 août 25];Available from: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/ebola>
 129. Davis C, Tipton T, Sabir S, Aitken C, Bennett S, Becker S, et al. Postexposure Prophylaxis With rVSV-ZEBOV Following Exposure to a Patient With Ebola Virus Disease Relapse in the United Kingdom: An Operational, Safety, and Immunogenicity Report. *Clin Infect Dis* 2019;71:2872-9.
 130. Principaux repères sur le VIH/sida [Internet]. [cité 2024 août 25];Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
 131. Corey L, Gilbert PB, Juraska M, Montefiori DC, Morris L, Karuna ST, et al. Two Randomized Trials of Neutralizing Antibodies to Prevent HIV-1 Acquisition. *N Engl J Med* 2021;384:1003-14.
 132. Fortner A, Bucur O. mRNA-based vaccine technology for HIV. *Discoveries (Craiova)* 10:e150.
 133. Khalid K, Padda J, Khedr A, Ismail D, Zubair U, Al-Ewaidat OA, et al. HIV and Messenger RNA (mRNA) Vaccine. *Cureus* 13:e16197.
 134. Infection à cytomégalovirus (CMV) - Infections [Internet]. Manuels MSD pour le grand public [cité 2024 août 26];Available from: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/infections-à-herpèsvirus/infection-à-cytomégalovirus-cmv>
 135. Wu K, Hou YJ, Makrinos D, Liu R, Zhu A, Koch M, et al. Characterization of humoral and cellular immunologic responses to an mRNA-based human cytomegalovirus vaccine from a phase 1 trial of healthy adults. *J Virol* 98:e01603-23.
 136. Hu X, Karthigeyan KP, Herbek S, Valencia SM, Jenks JA, Webster H, et al. Human Cytomegalovirus mRNA-1647 Vaccine Candidate Elicits Potent and Broad Neutralization and Higher Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Responses Than the gB/MF59 Vaccine. *The Journal of Infectious Diseases* 2024;230:455-66.
 137. Tuberculose [Internet]. Institut Pasteur2015 [cité 2024 août 26];Available from: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/tuberculose>
 138. Larsen SE, Baldwin SL, Coler RN. Tuberculosis vaccines update: Is an RNA-based vaccine feasible for tuberculosis? *International Journal of Infectious Diseases* 2023;130:S47-51.

139. Matarazzo L, Bettencourt PJG. mRNA vaccines: a new opportunity for malaria, tuberculosis and HIV. *Front Immunol* 2023;14:1172691.
140. Paludisme [Internet]. [cité 2024 août 25];Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
141. Borkens Y. Malaria & mRNA Vaccines: A Possible Salvation from One of the Most Relevant Infectious Diseases of the Global South. *Acta Parasitol* 2023;68:916-28.
142. Raj DK, Mohapatra AD, Jnawali A, Zuromski J, Jha A, Cham-Kpu G, et al. Anti-PfGARP kills parasites by inducing PCD and attenuates severe malaria. *Nature* 2020;582:104-8.
143. Gross M. New beginnings for malaria research. *Current Biology* 2023;33:R203-5.
144. Study Details | Trial With BNT111 and Cemiplimab in Combination or as Single Agents in Patients With Anti-PD-1-refractory/Relapsed, Unresectable Stage III or IV Melanoma | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 2024 août 26];Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04526899>
145. Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, Kloke BP, Simon P, Löwer M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature* 2017;547:222-6.
146. Heesen L, Frenzel K, Bolte S, Bukur V, Diken M, Derhovanessian E, et al. Abstract CT221: Mutanome engineered RNA immuno-therapy (MERIT) for patients with triple negative breast cancer (TNBC). *Cancer Research* 2019;79:CT221.
147. Li Y, Wang M, Peng X, Yang Y, Chen Q, Liu J, et al. mRNA vaccine in cancer therapy: Current advance and future outlook. *Clin Transl Med* 2023;13:e1384.

Nom : BLANCHANT
Prénom : Loïc

Titre de la thèse : VACCINS À ARN MESSAGER, UNE RÉVOLUTION DANS LA PRISE EN CHARGE VACCINALE ANTI COVID-19

Mots-clés : Vaccins à ARNm, vaccination, SARS-CoV-2, COVID-19, Moderna, Pfizer BioNtech, pandémie,

Résumé :

Les vaccins à ARN messager (ARNm) représentent une avancée majeure dans la lutte contre la COVID-19. Contrairement aux vaccins traditionnels, ils utilisent un fragment d'ARNm pour coder une protéine virale (spicule du SARS-CoV-2), déclenchant une réponse immunitaire ciblée sans exposition directe au virus. Cette technologie a permis un développement rapide et efficace des vaccins, comme ceux de Pfizer-BioNTech et Moderna, avec une efficacité élevée contre les formes graves de la maladie. Leur conception rapide, la facilité de production et l'absence de virus atténués ou inactivés marquent une révolution dans la vaccination, ouvrant la voie à de futures applications contre d'autres maladies infectieuses et cancers.

Membres du jury :

Président : Pr. Aliouat El Moukthar, Professeur des universités, Professeur de parasitologie au département Pharmacie de l'UFR3S

Directeur de thèse : Pr. Carnoy Christophe, Professeur des universités, Professeur d'immunologie au département Pharmacie de l'UFR3S

Assesseur : Dr. Ayed Eiya, Docteur en pharmacie, Maître de conférence associée au département Pharmacie de l'UFR3S

Membre(s) extérieur(s) : Dr. Follet Anne, Docteur en pharmacie titulaire à Loos