

# JNI

24<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Grenoble

et la région Auvergne-Rhône-Alpes

ALPEXPO

du mercredi 7 au vendredi 9 juin 2023



# Les vaccins ARNm au-delà de la COVID19

Pr Lelièvre JD

Directeur de la recherche clinique au sein VRI

CHU Henri Mondor-UPEC Créteil

INSERM IMRB Équipe 16 Créteil

### Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant :** Pr LELIEVRE Jean-Daniel

**Titre :** Vaccins ARNm Au-delà de la COVID 19

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

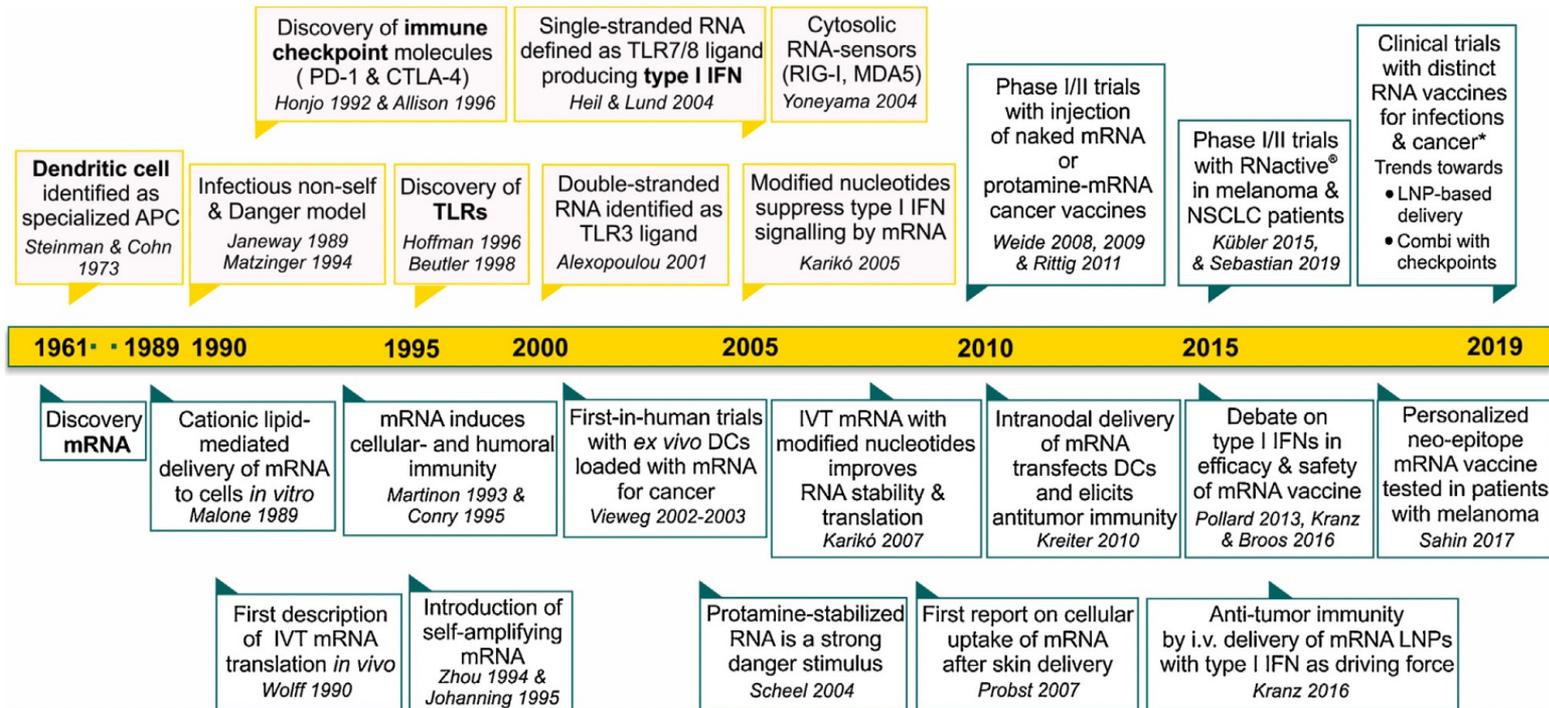
OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

# Historique de la recherche sur les ARNm



Verbeke R et al, *Nano Today*, 2019  
doi : 10.1016/j.nantod.2019.100766

# Historique de la recherche sur les ARNm

## Article

# Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer

<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06063-y>

Received: 10 January 2023

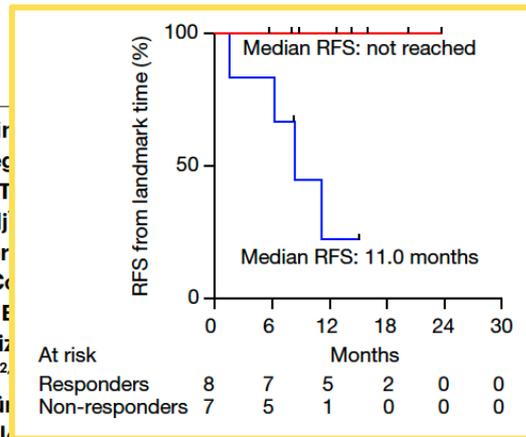
Accepted: 6 April 2023

Published online: 10 May 2023

Open access

 Check for updates

Luis A. Rojas<sup>1,2,18</sup>, Zachary Sethna<sup>1,2,18</sup>, Kevin Erin Patterson<sup>2</sup>, Jayon Lihm<sup>4</sup>, Nicholas Cece<sup>2</sup>, Rebecca Yu<sup>1,2</sup>, Adrienne Kaya Chandra<sup>1,2</sup>, Takanori Masataka Amisaki<sup>1,2</sup>, Abderezak Zebboudj<sup>2</sup>, Evelyn Derhovanessian<sup>5</sup>, Felicitas Müller<sup>2</sup>, Michel Sadelain<sup>7,8</sup>, Marta Łuksza<sup>9</sup>, Noah C. S. Seth Katz<sup>13</sup>, Richard Kinh Do<sup>13</sup>, Andrew S. E. Ryan Sugarman<sup>14</sup>, Anna M. Varghese<sup>14</sup>, Elizabeth Michael I. D'Angelica<sup>2,3</sup>, T. Peter Kingham<sup>2</sup>, Jedd D. Wolchok<sup>15</sup>, Ugur Sahin<sup>5</sup>, Özlem Türeci<sup>5</sup>, William R. Jarnagin<sup>2,3</sup>, Jeffrey Drebin<sup>2,3</sup>, Eileen A....



# Caractéristiques des vaccins ARNm

Type de vaccin	Utilisation chez l'ID	Induction d'une réponse T CD8	Besoin adjuvant	Facilité de production
Vaccin Vivant atténué	Non	Oui	Non	Non
Vaccin inactivé	Oui	Non	Oui	Non
Vaccins protéiques	Oui	Non	Oui	Non
Vecteurs viraux	Oui	Oui	Non	Non
Vaccins ARNm	Oui	Oui	Non	Oui

# Etat de la recherche avant la pandémie de COVID19

Les virus contre lesquels ces vaccins ont été utilisés dans le passé sont **Ebola, Encéphalite à tiques, HIV, HSV, Influenza, Para influenza, Zika**

Avant le SARS-CoV2 on dispose de résultats pour environ **600 patients/volontaires** inclus dans des essais de phases 1 /2

Cependant la plupart des essais sont des essais de **vaccination anti tumorale**

Verbeke R et al, *Nano Today*, 2019  
doi : 10.1016/j.nantod.2019.100766

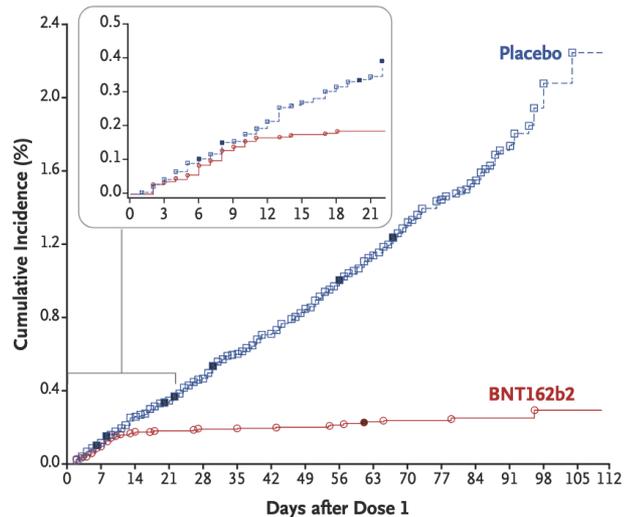


Table 1  
Clinical trials of mRNA vaccines with published (interim or complete) results.

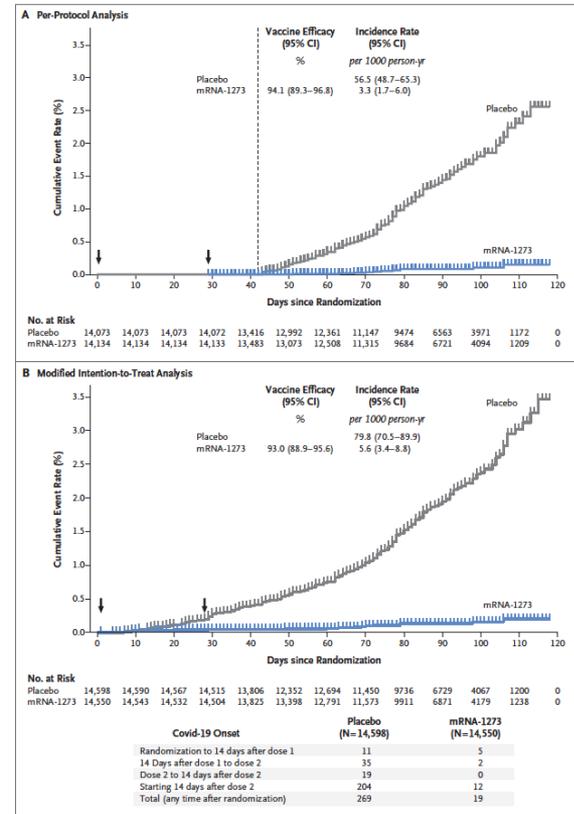
	Clinical trial CureVac's clinical trial results of mRNA vaccine platforms	Antigen mRNA vaccine platforms	Administration	Safety	Efficacy
Naked, unmodified mRNA (+GM-CSF)	Melanoma [205] (15 patients, phase I) NCT00204516	Autologous tumor antigen	Intradermal 200 µg (10x)	Grade I/II: skin reactions 90%, pain 49%, fatigue 37%, fever 12%	-No evidence of clinical effectiveness - Induction of T cells - Long-term survival correlates with immune responses - Induction of T cells in subset of patients
	Renal cell carcinoma [206,207] (30 patients, phase I/II)	6 different tumor antigens	Intradermal 300 µg (5-11x)	Grade I/II: skin reactions, fever, headache	- reduced regulatory T cells - 1 CR of lung metastases after continuous treatment
Protamine-stabilized mRNA (+GM-CSF)/KLH	Melanoma [208] (21 patients, phase I/II) NCT00204607	6 different tumor antigens	Intradermal 640 µg (12x)	Grade I/II: skin reactions 50% grade II, and 40% grade I, fatigue 80%, pain 50%, headache 50%, fever 40%	- T cell responses in 76% of evaluable patients - 1 CR of lung metastases after continuous treatment
	Prostate cancer [209] (44 patients, phase I/II)	4 prostate antigens	Intradermal 156-280 µg (2-5x)	Grade I/II: erythema 61%, injection site reactions 48%, fatigue 18%, fever 16%, chills 13% and influenza-like illness 11% - Grade III 11%; urinary retention, anemia, hematuria	- T cell responses in 76% of evaluable patients - 1 patient with PSA response
sequence-engineered mRNA + protamine RNA	NCT02140138 NCT00831467 NCT01817738 Non-small cell lung carcinoma [187,210] (46 patients, phase I/II) NCT00923312	Different Tumor antigens	Intradermal 400-1600 µg (5x)	- Grade I/II: in most patients - Grade III 33%, mostly not drug-related - Serious AE 15%, but not considered drug-related - Positive levels of diagnostic auto-immune markers 20%	- T cell responses in <30% of patients - Antigen-specific humoral responses: 47% - Increase in IgD <sup>+</sup> CD38 <sup>+</sup> B cells, not related to antigen-specific responses - No objective tumor responses
	(26 patients, phase Ib in combination with local radiotherapy) NCT01915524 Rabies [17] (101 subjects, phase I) NCT02241135	rabies virus glycoprotein	Intradermal or intramuscular  (needle syringe vs needle-free devices) 80-640 µg (3x)	- Injection site reactions (grade I/II)  - Systemic adverse events, including grade III events - A case of transient, moderate Bell's palsy	- Protective antibody titers in 71% (i.d.) and 46% (i.m.) of vaccinated persons, after 3 injections via needle-free device
Naked, unmodified mRNA	Clinical trial BioNTech clinical trial results of mRNA vaccine platforms Melanoma [15]	Antigen neo-epitopes	Intradermal 500 or 1000 µg (8x)	No serious AEs (no further details)	- Induction of T cells  (against 60% of the predicted neo-epitopes) - 1 CR in combination with anti-PD-1 treatment
	(5 patients, phase I) NCT02035956	4 different tumor antigens	Intravenous 7.2-29 µg (5-6x)	No safety data reported	- IBA-4 and antigen-specific T cell responses
LNPs with unmodified mRNA	Melanoma [92] (data of 3 patients, phase I) NCT02410733	4 different tumor antigens	Intramuscular 25-400 µg (1-2x)	- Grade I/II: local and systemic	Immunogenicity after two 1mL injections of 100 µg mRNA dose: - HAI titers > 40 in 100% of subjects (four times more than baseline). - MN > 20 in 87%
	Influenza [16,18] (153 subjects, phase I) NCT03076385	HA antigen (H10N8)	Intramuscular 25-50 µg (1-2x)	- 3 reports (13%) of severe local AE after second dose in 100-µg group - High rates of solicited AEs associated with 1d vaccination - Grade I/II: local and systemic	- HAI titers > 40 after 2x mRNA doses of 10, 25 or 50 µg in respectively 36.0%, 96.3%, and 89.7% of participants - MN titers > 20 (after 2x) in 100% in the 10- and 25-µg groups and 96.6% in 50-µg group
LNPs with nucleoside-modified mRNA	Influenza [18] (120 subjects, phase I) NCT03345043	HA antigen	10, 25 and 50 µg (1-2x)	- Severe injection site pain after the second vaccination in 10% of participants in the 50-µg dose group	- moderate HIV-specific T cell responses at highest dose
	(153 subjects, phase I) NCT03076385	HA antigen (H7N9)	Intradermal 25-50 µg (1-2x)	- Severe injection site pain after the second vaccination in 10% of participants in the 50-µg dose group	- moderate HIV-specific T cell responses at highest dose
Naked unmodified mRNA + TriMix RNA	eTHERNA clinical trial results of mRNA vaccine platforms HIV-1 [89] (21 patients, phase I) NCT02413645	HTI sequence (critical HIV-1 epitopes)	Intradermal 100-1200 µg (3x)	31 grade I/II and 1 grade III AE, mostly not considered as drug-related	- moderate HIV-specific T cell responses at highest dose

NCT, National Clinical Trial; AE, adverse event; CR, complete response; AHA, keyhole impact hemostasis; PSA, prostate specific antigen; IBA(4), interleukin-4 inhibition; MN, micronucleation.

# Vaccin mRNA et COVID19 – Premiers résultats



Polack FP et al,  
*NEJM*, 2020  
doi : 10.1056/NEJMoa2034577



Baden LR et al,  
*NEJM*, 2020  
doi :10.1056/NEJMoa2035389

	<b>BNT162b2 Vaccine</b>	<b>Placebo</b>
Symptomatic Covid-19	<b>8</b>	<b>162</b>
	N=18198	N=18325
Severe Covid-19	<b>1</b>	<b>9</b>
	N=21669	N=21686

Vaccine efficacy of 95% (95% credible interval, 90.3–97.6%)

# Vaccin mRNA et COVID19 – Actualités



## COVID-19 - Landscape of novel coronavirus candidate vaccine development worldwide

jeudi 30 mars 2023

**DISCLAIMER:** These landscape documents have been prepared by the World Health Organization (WHO) for information purposes only concerning the 2019-2020 pandemic of the novel coronavirus. Inclusion of any particular product or entity in any of these landscape documents does not constitute, and shall not be deemed or construed as, any approval or endorsement by WHO of such product or entity (or any of its businesses or activities). While WHO takes reasonable steps to verify the accuracy of the information presented in these landscape documents, WHO does not make any (and hereby disclaims all) representations and warranties regarding the accuracy, completeness, fitness for a particular purpose (including any of the aforementioned purposes), quality, safety, efficacy, merchantability and/or non-infringement of any information provided in these landscape documents and/or of any of the products referenced therein. WHO also disclaims any and all liability or responsibility whatsoever for any death, disability, injury, suffering, loss, damage or other prejudice of any kind that may arise from or in connection with the procurement, distribution or use of any product included in any of these landscape documents.

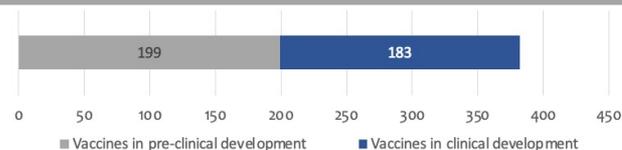
### Summary Information on Vaccine Products in Clinical Development

1. - Number of vaccines in clinical development

183

2. - Number of vaccines in pre-clinical development

199

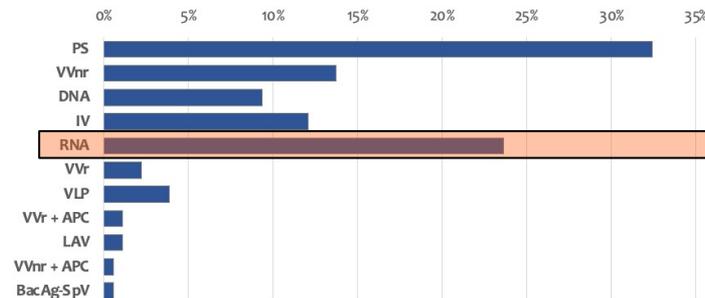


### 3. - Candidates in clinical phase

Filter:  Select phase of development (default is all)

Platform	Candidate vaccines (no. and %)
PS	Protein subunit 59 32%
VVnr	Viral Vector (non-replicating) 25 14%
DNA	DNA 17 9%
IV	Inactivated Virus 22 12%
RNA	RNA 43 24%
VVr	Viral Vector (replicating) 4 2%
VLP	Virus Like Particle 7 4%
VVr + APC	VVr + Antigen Presenting Cell 2 1%
LAV	Live Attenuated Virus 2 1%
VVnr + APC	VVnr + Antigen Presenting Cell 1 1%
BacAg-SpV	Bacterial antigen-spore expression vector 1 1%

183



# Les vaccins ARNm après les vaccins COVID19

## Elargissement des cibles potentielles

- ✓ Vaccin ARNm et VIH
- ✓ Vaccin ARNm et Flavivirus
- ✓ Vaccin ARNm et VRS
- ✓ Vaccin ARNm et Grippe

## Amélioration des vaccins

- ✓ Les modifications du type d'ARN
- ✓ Les modifications de la structure des protéines produites
- ✓ Les modifications de la vectorisation
- ✓ Les modifications de la voie d'administration

# Comment choisir les cibles?

Cadre pour évaluer la valeur de la technologie de l'ARNm :

1. Identifier les agents pathogènes d'intérêt

2. Identifier les indicateurs clés

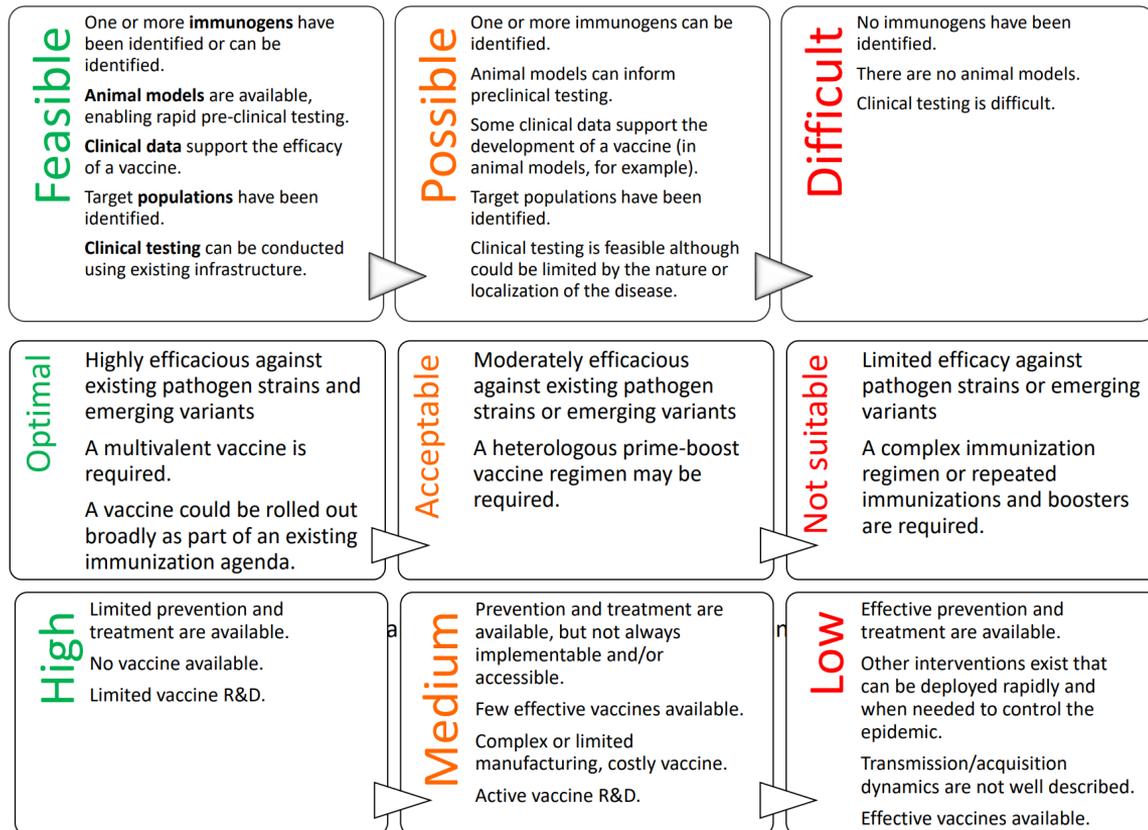
a) Charge de morbidité - à l'échelle mondiale et régionale

b) Faisabilité du vaccin - biologique et clinique

c) Caractéristiques du vaccin (efficacité, durabilité, portée et régime)

d) Impact d'un vaccin

3. Positionner les vaccins ARNm dans les écosystèmes de R&D et de santé mondiale existants

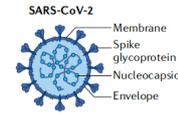


# Les pathogènes cibles

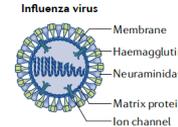
Archetype	Disease	Pathogen	GAVI	WHO	CEPI	PAVM	mRNA app	difficulty
Legacy	Measles							
	Tuberculosis	**						
	Whooping Cough							
	Tetanus							
	Diphtheria							
	Hepatitis B							
	Yellow Fever	*						
	Typhoid							
Cholera								
Expanding	Rotavirus							
	Pneumococcal	**						
	Papilloma Virus	#						
	HIV/AIDS							
	Malaria	*						
	SARS-Cov-2							
Outbreak	Chikungunya	*						
	Lassa Fever							
	Rift Valley Fever	*						
	Ebola							
Next Horizon	Varicella							
	Hepatitis A							
	Influenza							
	Syphilis	#						
	Genital herpes	#						
	Otitis	**						
	Gonorrhoea	**/#						
	Chlamydia	#						
Other	RSV							
	Strep A	**						
	Group B Strep	**						
	Rabies							

Khan A,  
WHO/MPP mRNA Technology Transfer  
Programme, Cape Town, 2023

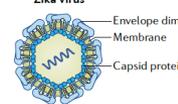
- Dengue
- HIV
- HPV
- Hep B
- Influenza
- Lassa fever
- Leishmaniasis
- Nipah virus
- Rabies
- Rift valley fever
- Rota
- RSV
- TB
- TBE
- West Nile virus
- Yellow fever
- Zika virus



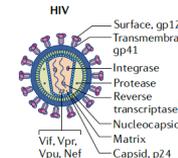
Spike protein, spike protein receptor-binding domain  
Emerging variants<sup>242</sup>  
Multivalent booster<sup>4</sup>, pan-coronavirus vaccine<sup>212</sup>



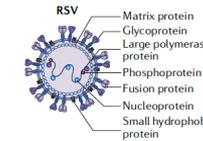
Haemagglutinin, neuraminidase, nucleoprotein, ion channel  
New strains<sup>251</sup>, annual vaccine modification  
Universal vaccine<sup>149</sup>, mosaic vaccine targeting multiple conserved regions<sup>7</sup>



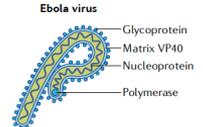
prM-E  
Neuronal malformations during pregnancy<sup>255</sup>, antibody-dependent enhancement<sup>256</sup>  
Maternal vaccination<sup>255</sup>, vaccine encoding monoclonal antibody<sup>157</sup>



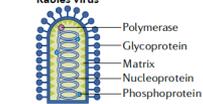
env: Conserved regions of surface glycoproteins  
pol: Rapid mutations<sup>254</sup>, proteoglycan shielding critical epitopes<sup>257</sup>  
gag: Broadly neutralizing antibodies<sup>160</sup>



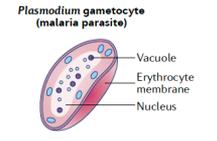
Fusion protein  
VAED<sup>273</sup>, no approved vaccine, multiple late-stage clinical trial failures<sup>24</sup>  
Target prefusion F conformation for neutralizing antibodies<sup>274</sup>



Glycoprotein  
Current FDA-approved vaccine requires -80 °C storage<sup>24</sup>, no mRNA vaccine in clinical development  
Thermostable vaccine



Glycoprotein  
Near 100% fatality after infection, setbacks in clinical trials<sup>168</sup>  
Optimization of delivery vehicles



PMIE, PIGARP  
Lack of surface antigens, complex life-cycle of parasite<sup>168</sup>  
Target infected cells<sup>169</sup>, prevent immune evasion<sup>169</sup>

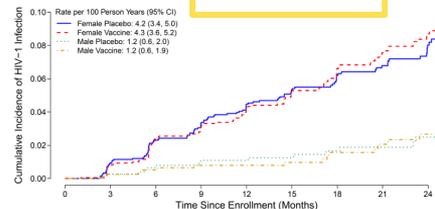
Legend:   Targets   Challenges   Strategies

Chaudhary M et al,  
Nat Rev Drug Discov, 2021,  
doi: 10.1038/s41573-021-00283-5

1. Vaccin ARNm et VIH
2. Vaccin ARNm et Flavivirus
3. Vaccin ARNm et VRS
4. Vaccin ARNm et Grippe

# Vaccins VIH – Etat du pipeline

HVTN702

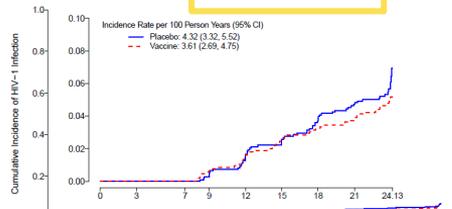


No. at Risk	1886	1797	1816	1482	1313	1089	879	802	516
Female Placebo	1886	1797	1816	1482	1313	1089	879	802	516
Female Vaccine	1886	1852	1837	1524	1339	1099	952	894	497
Male Placebo	823	779	711	666	607	507	443	365	248
Male Vaccine	808	784	714	696	606	522	447	351	257

Cumulative Events	14	41	57	74	85	94	99	107	107
Female Placebo	0	14	41	57	74	85	94	99	107
Female Vaccine	0	14	42	6	7	8	9	10	10
Male Placebo	0	2	6	8	9	11	11	12	14
Male Vaccine	0	2	6	8	9	11	11	12	14

HVTN705

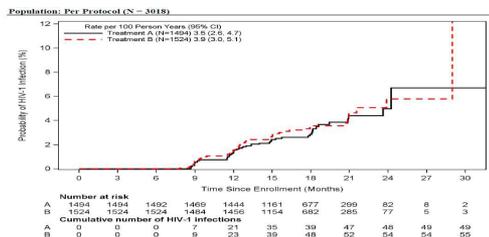


No. at Risk	1109	1079	1100	1092	1066	1046	1031	1007	101
Placebo	1109	1079	1100	1092	1066	1046	1031	1007 <td>101</td>	101
Vaccine	1079	1079	1095	1054	1036	1014	993	977	105

Cumulative HIV-1 Infections	0	0	6	16	38	42	51	51	51
Placebo	0	0	6	16	38	42	51	51	51
Vaccine	0	0	0	0	17	27	34	40	51

HVTN 706



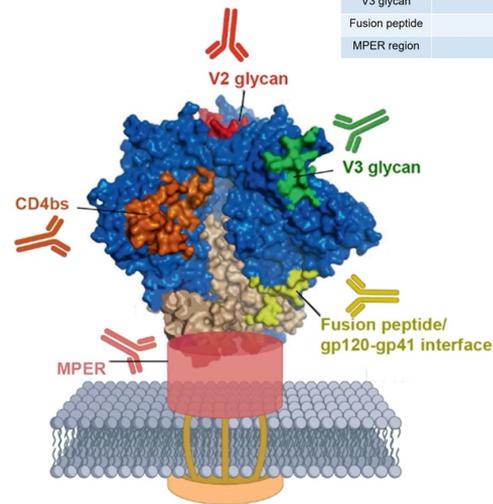
## Echec récent des essais de phase 2b/3

HVTN 702/Uhambo (ALVAC + bivalent subtype C gp120/ MF59 boost)

HVTN 705/Imbokodo (4 Mosaic Ad26 Constructs + gp140 Clade C Boost)

HVTN 706/Mosaico (4 Mosaic Ad26 Constructs + bivalent gp140 Clade C + Mosaic)

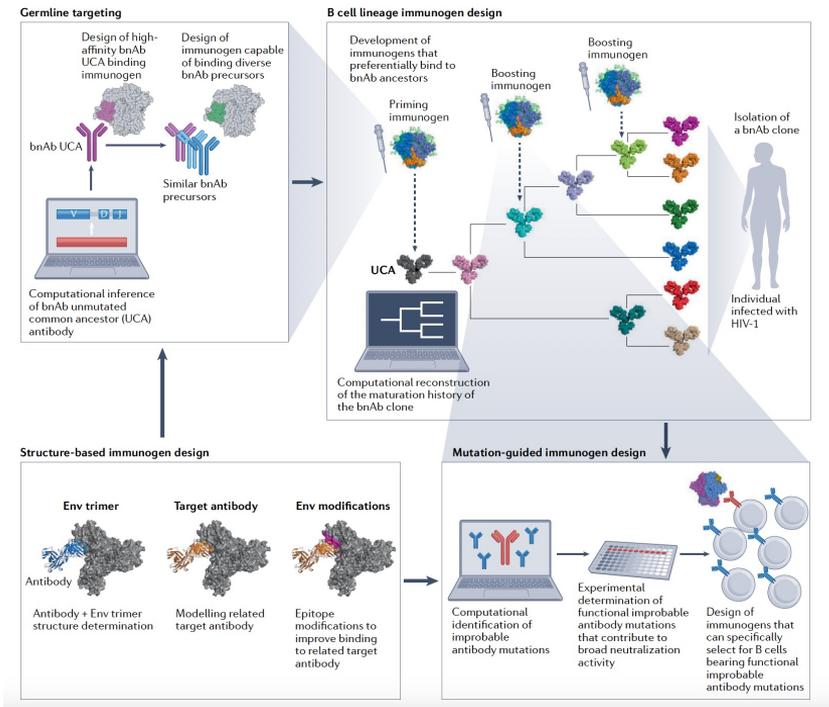
Antigen Site	Germline Priming Required
CD4 BS	Yes
V2 glycan	Yes
V3 glycan	Yes
Fusion peptide	No
MPER region	No



## Piste la plus prometteuse Induction de bNab

Haynes B et al, *Nature Reviews Immunology*, 2023  
doi: 10.1038/s41577-022-00753-w

# Vaccins ARNm et VIH – Experimental Medicine



Haynes B et al, *Nature Reviews Immunology*, 2023  
doi: 10.1038/s41577-022-00753-w

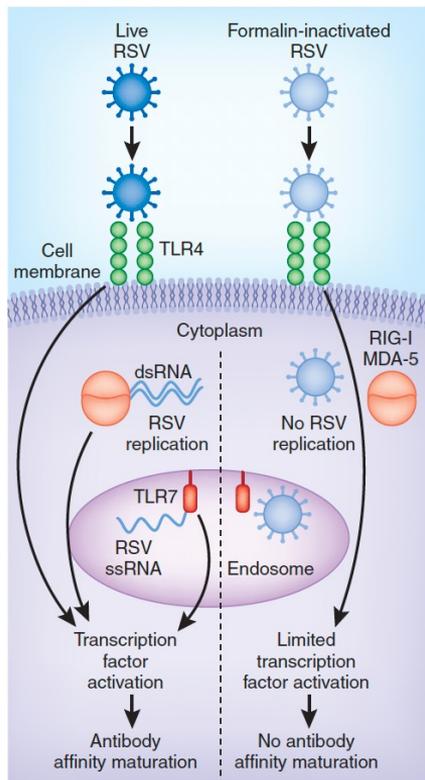
	Traditional Phase I Trial	Experimental Medicine Trial
<b>Purpose of the trial</b>	Product development	Scientific information
<b>Next step</b>	Phase II (tentatively)	Improve vaccine design/Phase I
<b>Number of volunteers</b>	~20–100	Defined by scientific question
<b>Use of controls/placebo</b>	Yes	Potentially no
<b>Duration (months)</b>	~12–18	Usually < 12
<b>Laboratory monitoring of volunteers</b>	Safety Mostly regular immunogenicity	Safety Mostly special assays
<b>Preclinical (animal) evaluation</b>	Extensive (up to protection)	Limited/generic for platform (safety)
<b>Vaccine manufacturing</b>	Scalable product (reproducibility/MCB, etc.)	Pilot/small-scale lot
<b>Product characterization</b>	Suitable for Phase 3 trials; long-term stability	Description of product (qualified assays): purity, potency, stability
<b>Safety/toxicity</b>	Extensive	Limited
<b>Regulatory</b>	IND/IMP	IND/IMP
<b>Ethics</b>	IRB approval; involves large communities	IRB approval; involves individuals
<b>Industrial partner</b>	Highly desirable	Desirable, but not essential

Prudden H et al, *Vaccines*, 2023  
doi: 10.3390/vaccines1105097

## 3 essais de phase 1 en cours

- HVTN302, CTG : NCT05217641
- IAVI G002, CTG: NCT05001373
- IAVI G003, CTG: NCT05414786

# Vaccins VRS – Rôle de la glycoprotéine F



## Echec des anciens candidats vaccins

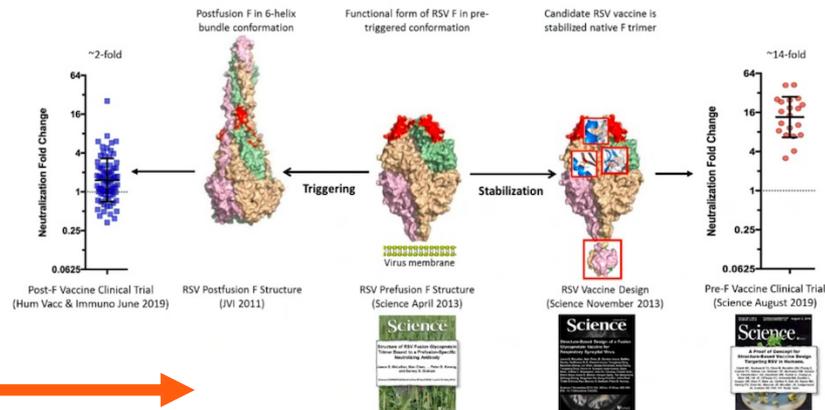
Echec d'un candidat vaccin inactivé dans les années 60 avec décès de deux enfants

(Kim, H.W. et al. *Am. J. Epidemiol.*, **1969**, doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a120955.)

Elucidation du mécanisme immunologique en 2009

(Delgado MF et al, *Nat Med.*, **2009**, doi: 10.1038/nm.1894.)

Varga, S, *Nat Med.*, **2009**  
doi: 10.1038/nm0109-21



La glycoprotéine F du VRS existe dans une conformation de **préfusion (pré-F)** avant un réarrangement important qui se produit spontanément ou dans le cadre du processus de fusion membranaire qui permet l'entrée de la nucléocapside virale dans la cellule cible.

Les sites les plus sensibles à la neutralisation, **reconnus par les anticorps neutralisants** les plus puissants, ne sont présents que sur pré-F.

La **stabilisation de cette forme** a permis la mise au point de nouveaux vaccins

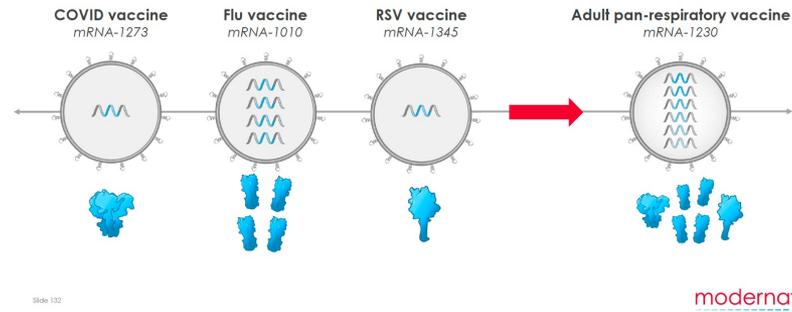
# Vaccins ARNm VRS – Combinaison de vaccins

	Paediatric	Maternal	Older adults
Phase 3	Nirsevimab (IM) Clesrovimab (IM)	RSVPreF (IM) RSVPreF3 (IM)	RSVPreF (IM) RSVPreF3 (IM) Ad26.RSV.PreF (IM) MVA-BN-RSV (IM) mRNA-1345 (IM)
Phase 2	Ad26.RSV.PreF (IM) MV-012-968 (IN) VAD00001 (IN) ΔNS2Δ13131314L (IN) BARS13 (IM) Narsyn (IN)		BARS13 (IM)
Phase 1	rBCG-N-hRSV (ID) SeV/RSV (IN) 6120/ΔNS1 (IN) 6120/ΔNS2/1030s (IN) 6120/F1/G2/ΔNS1 (IN) RSV-MinL4.0 (IN) IT-RSV-ΔG (IN) LIDΔM2-2 1030s (IN) RSM01 (IM) mRNA-1345 (IM)	V306 VLP (IM) DS-Cav1 (IM)	IVX-121 (IM) DS-Cav1 (IM) DPX-RSV (IM) VN-0200 (IM) RSV-MinL4.0 (IN)

mAb   
 Vector   
 Live-attenuated vaccine   
 Chimeric   
 Nucleic acid  
 Subunit   
 Particle   
 Route of administration

Type	Sponsor	Efficacité
Protéine	GSK <sup>1</sup>	82.6% (57.9 - 94.1)
Protéine	Pfizer <sup>2</sup>	66.7% (28.8 to 85.8) 85.7%; (32.0 to 98.7)
Protéine	Moderna <sup>3</sup>	83,7 % (66,1 - 92,2)

1. *N Engl J Med* 2023; 388:595-608  
doi: 10.1056/NEJMoa2209604
2. *N Engl J Med* 2023; doi:  
10.1056/NEJMoa2213836
3. [https://s29.q4cdn.com/435878511/files/doc\\_news/Moderna-Announces-mRNA-1345-an-Investigational-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-Vaccine-Has-Met-Primary-Efficacy-Endpoints-in-Phase-3-IP7L2.pdf](https://s29.q4cdn.com/435878511/files/doc_news/Moderna-Announces-mRNA-1345-an-Investigational-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-Vaccine-Has-Met-Primary-Efficacy-Endpoints-in-Phase-3-IP7L2.pdf)

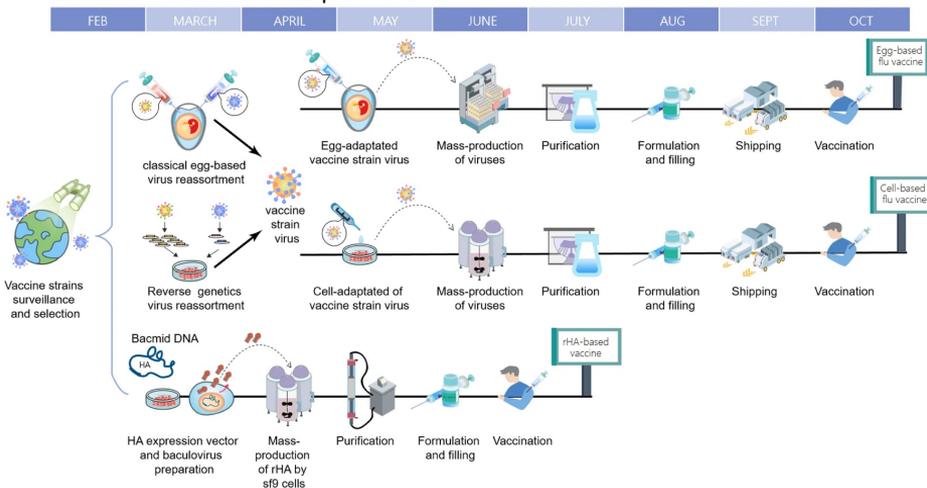


Résultats assez similaires entre les candidats vaccins  
Possibilité de combiner les vaccins comme avantage potentiel ?

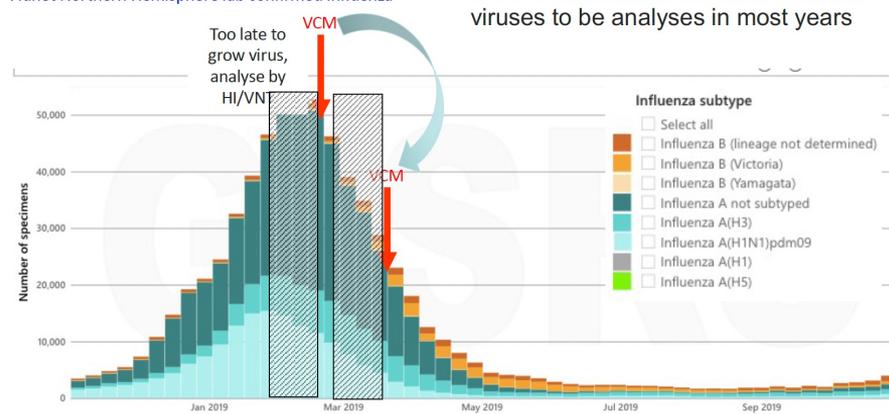
Mazur MI et al, *Lancet Infect Dis*, 2022  
doi: 10.1016/ S1473-3099(22)00291-2

# Vaccins grippe – Temporalité/Composition

## Current influenza vaccine productions



Flunet Northern Hemisphere lab confirmed influenza



VCM 4 weeks later would allow more viruses to be analysed in most years

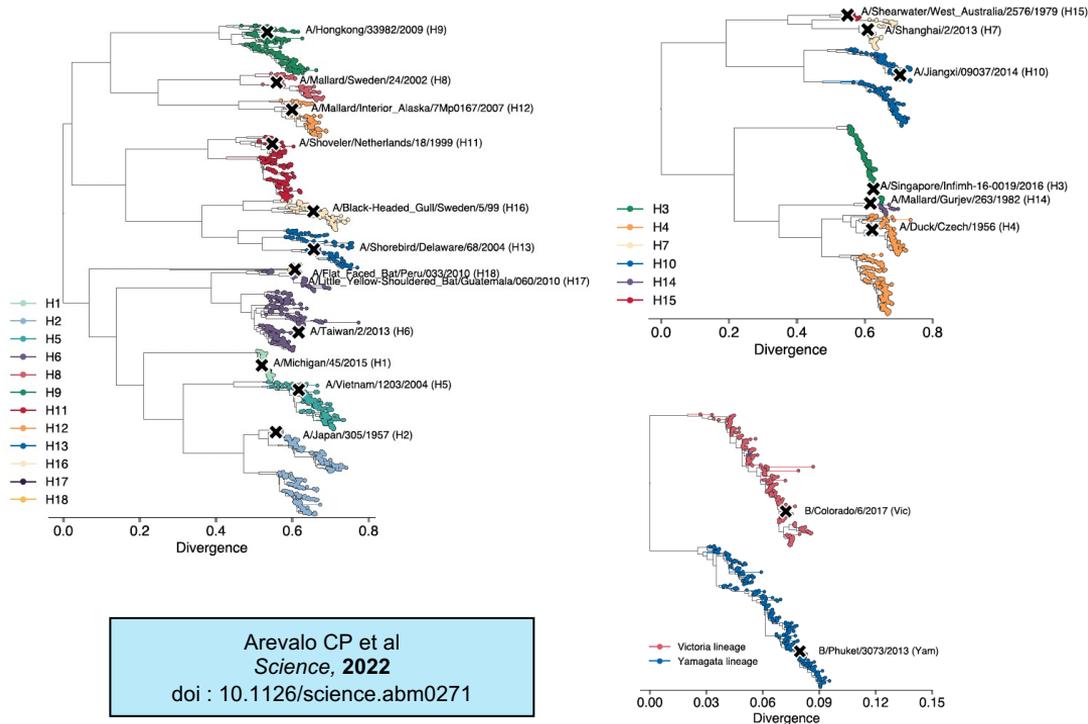
Chen JR et al,  
*Journal of Biomedical Science*, 2020  
doi :10.1186/s12929-020-0626-6

Subbarao K,  
*WHO/MPP mRNA Technology Transfer Programme*, CapeTown, 2023

- Deux problèmes importants impactent la production des vaccins anti grippaux:
1. Délai de production
  2. Limitation du nombre de souches



# Vaccins ARNm grippe – Outil pour la diversité?



Vaccin ARNm codant pour des Ag d'hémagglutinine provenant des 20 sous-types connus du virus de la grippe A et des lignées du virus de la grippe B.

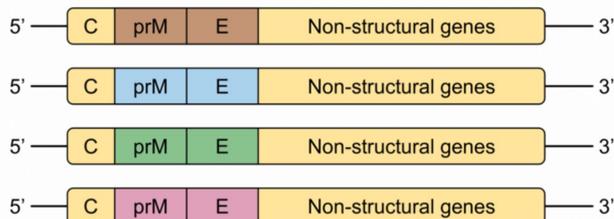
Le vaccin ARNm-LNP 20-HA induit des anticorps réagissant à des HA distincts plutôt qu'à des anticorps purement croisés.

Le vaccin ARNm-LNP 20-HA permet la protection contre l'infection par les souches contenues dans le vaccin mais également une protection partielle contre des souches distinctes (80% homologie)

## 3 essais de phase 3 en cours

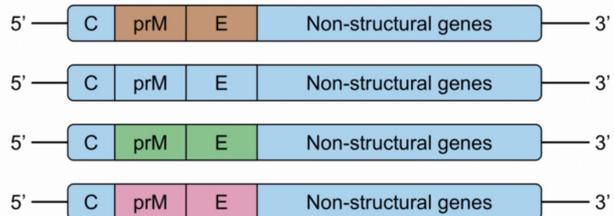
- mRNA-1010, CTG : NCT05566639
- mRNA-1010, CTG: NCT05415462
- mRNA-1010, CTG: NCT05827978

# Vaccins Flavivirus – Problème de l’ADE



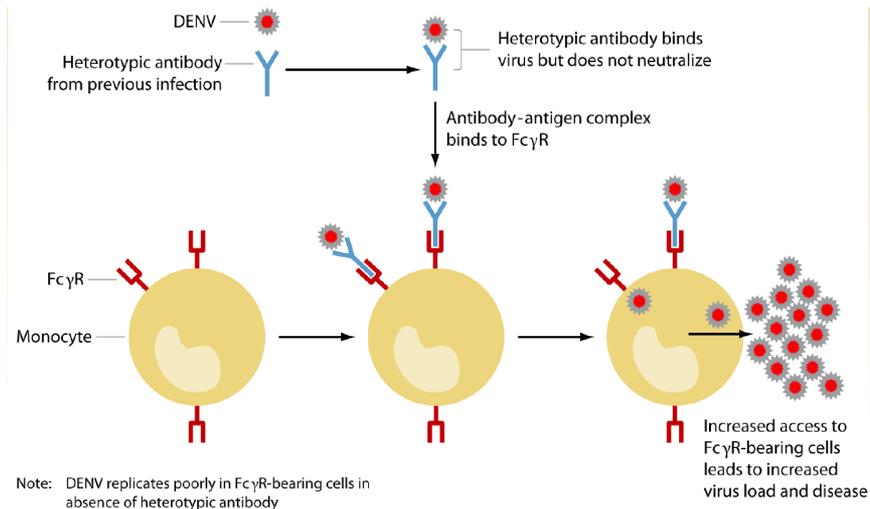
## Dengvaxia® (Sanofi) : back bone Fièvre Jaune

Personnes vivant dans des zones endémiques avec une immunité préexistante documentée, âgées de 6 à 45 ans (EMA) ou de 9 à 16 ans (USA).



## Qdenga® (Takeda) : back bone Dengue type 2

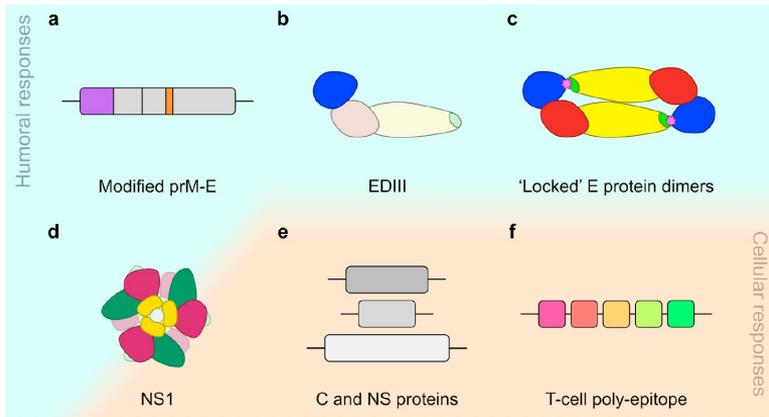
Personnes âgées de ≥4 ans (EMA) ou de 4 à 60 ans (Brésil, Indonésie), indépendamment d'une infection antérieure par le virus de la dengue\*.



L’ADE associée à la réplication du virus se produit lorsque des **anticorps hétérotypiques** non neutralisants présents chez l’hôte à la suite d’une précédente infection par le DENV se lient au virus lors d’une infection hétérotypique ultérieure, mais ne parviennent pas à neutraliser le virus.

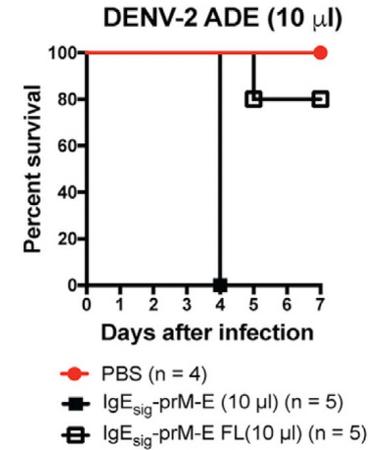
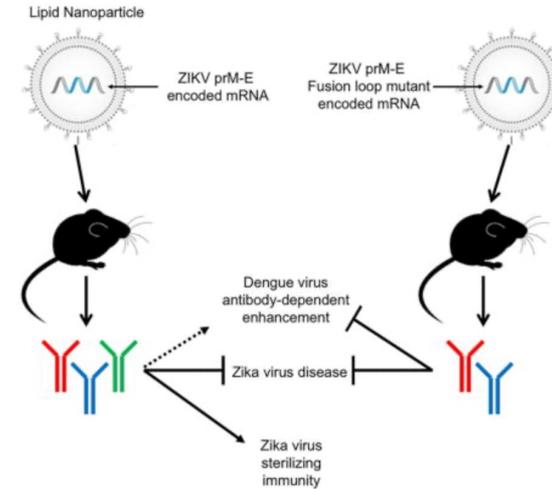
*La différence d’activité entre Dengvaxia® et Qdenga® pourrait s’expliquer par la réponse lymphocytaire T croisée contre les autres protéines de la Dengue exprimées dans le vaccin Qdenga (NS3, NS5) ou la présence d’anticorps contre d’autres protéines comme NS1*

# Vaccins ARNm Flavivirus – Modifications fines des immunogènes



L'addition ou la modification de plusieurs protéines peuvent améliorer les vaccins contre les Flavivirus

L'introduction de **mutations à l'intérieur ou à proximité de la FL** (boucle de fusion, surlignée en orange en a) est susceptible de réduire l'induction d'anticorps spécifiques de la protéine prM et de l'épitope de la boucle de fusion (FLE) ayant de possibles effets délétères



Souris vaccinées avec un vaccin ARNm codant pour la prM-E du virus Zika avec une mutation dans la boucle de fusion sont **protégées contre l'infection par le virus Zika**

Par ailleurs on observe un **phénomène d'ADE** après transfert passif d'Ac des souris vaccinées chez les souris infectées par le virus de la Dengue de type 2 **uniquement chez les souris ayant reçu une vaccination avec le vaccin ARNm non muté**

Wilken L & Rimmelzwaan G, *Pathogens*, 2020  
doi:10.3390/pathogens9060470

Richner JM et al, *Cell*, 2017  
doi: 10.1016/j.cell.2017.02.017

# Essais cliniques vaccins ARNm (*hors COVID19*)

Pathogènes	Phase 1	Phase 2	Phase 3
BK	2	0	0
Chikungunya virus	1	0	0
<b>CMV</b>	2	2	1
EBV	1	0	0
HIV	3	0	0
HSV	1	0	0
<b>Influenza</b>	5	3	2
Métapneumovirus	1	0	0
Nipah virus	1	0	0
Paludisme	1	0	0
Rage	2	0	0
<b>VRS</b>	1	0	2
Zika	2	1	0

**23**

**6**

**5**

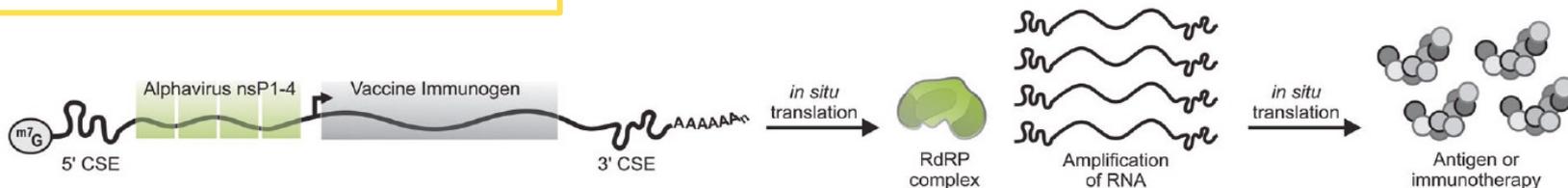
# Les différents types de vaccins ARNm

## Vaccin ARNm conventionnel

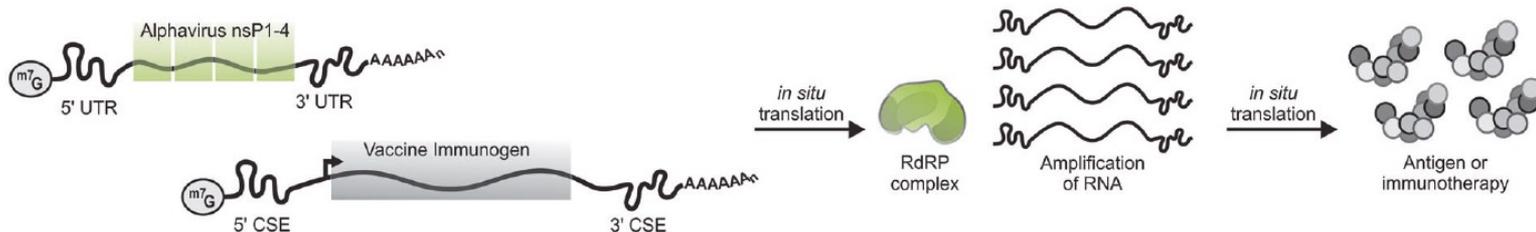


Boom K et al ,  
*Gene Therapy*, 2021  
doi: 10.1038/s41434-020-00204-y

## Vaccin ARNm auto amplifiant



## Vaccin ARNm trans amplifiant



# Vaccins ARNm auto-amplifiant

Nom	Pathogène	Phase	Espèce	CTG
ARCT-021	SARS CoV2	III	VEEV	NCT04668339
ARCT-154	SARS CoV2	III	VEEV	NCT05012943
LNP-nCoVsaRNA	SARS CoV2	I	VEEV	NCT04934111
CORAL	SARS CoV2	I	VEEV	NCT04776317
BNT162c2	SARS CoV2	I/II	VEEV	NCT04380701
CoV2 SAM	SARS CoV2	I	VEEV-SINV	NCT04758962
GSK4108771A	HSV2	I	VEEV-SINV	NCT04762511
RG SAM	Rage	I	VEEV-SINV	NCT04062669
PF-07852352,...	Grippe	I	VEEV	NCT05227001

VEEV : Virus de l'encéphalite équine Vénézuélienne – SINV : Virus de Sindbis

Aliahmad P et al ,  
Cancer Gene Therapy, 2022  
doi: 10.1038/s41417-022-00435-8

## AVANTAGES

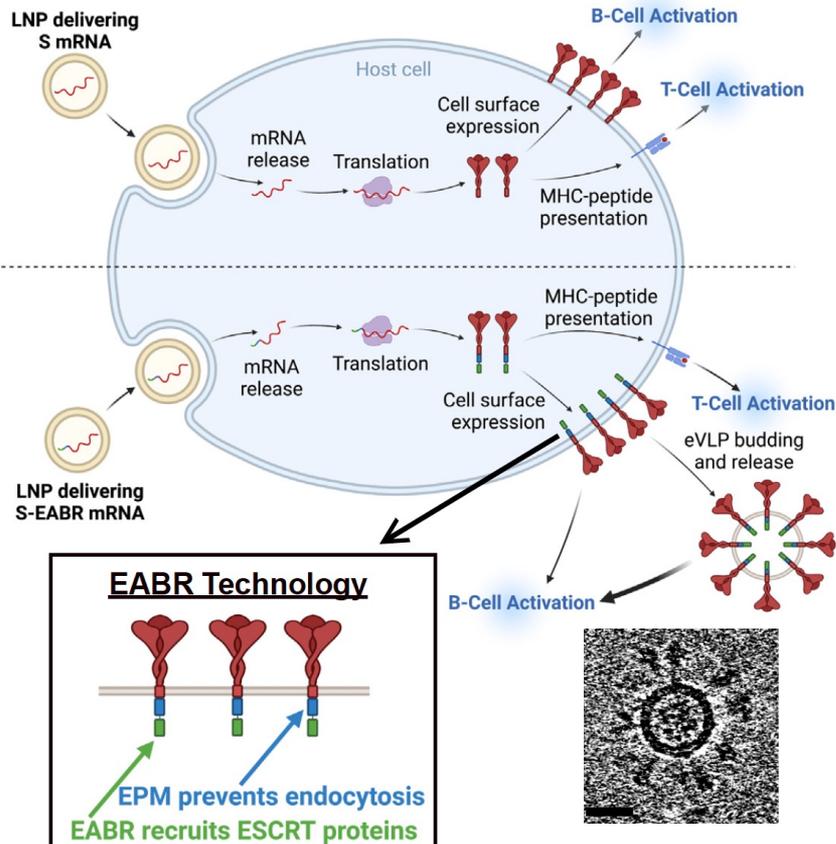
- **Plus faible quantité de vaccin** nécessaire (de l'ordre du ng dans les modèles souris) car auto amplification
- Réponse immunitaire a priori **plus forte**

## INCONVÉNIENTS

- Formation inévitable **d'ARN double brin** - co-délivrance de transcrits modulateurs de l'immunité
- Inclusion de la séquence répliquative nsP1-4 dans les ARN<sub>maa</sub> les rend beaucoup **plus longs** ce qui peut poser des problèmes pour la **formulation**
- Peu d'informations disponibles sur les effets d'une **amplification et d'une expression soutenues** et de haut niveau des ARN<sub>maa</sub>.
- Peu d'informations disponibles concernant **l'immunogénicité du complexe RdRP**.
- **Données cliniques limitées** à ce jour

# Vaccins ARNm exprimant des VLP

mRNA encoding spike-EABR elicits higher antibody titers than spike mRNA vaccine



## COMBINAISON DE DEUX STRATÉGIES

- Vaccin mRNA
- VLP dont on connaît la meilleure capacité à induire une réponse immunitaire que les protéines isolées

## TECHNIQUE

- Utilisation du **complexe de tri endosomal requis pour le transport (ESCRT)** ensemble de protéines qui commandent le bourgeonnement de la membrane dans les processus cellulaires tels que la formation de corps multivésiculaires
- Ajout d'une **courte séquence (EABR)** dans la queue cytoplasmique de la spike du SARS-CoV-2 S qui facilite les interactions avec TSG101 et ALIX deux protéines impliquées dans le recrutement de la machinerie ESCRT aux sites de bourgeonnement.

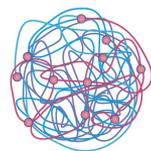
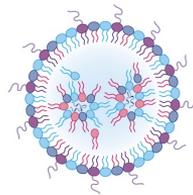
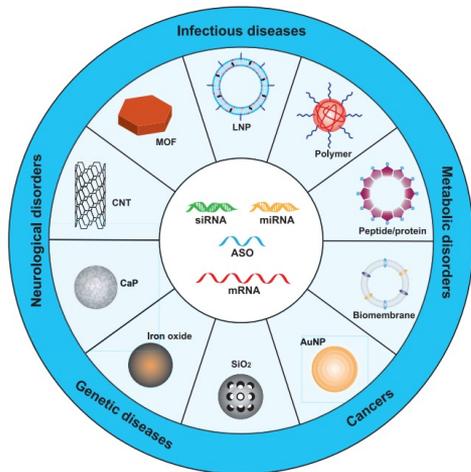


## RÉSULTATS

- Supériorité des vaccins mRNA codant pour EABR vs les vaccins mRNA classique ou les VLP en terme d'induction d'une **réponse anticorps neutralisante** y compris VOC et d'une **réponse T**

Hoffmann M et al, *Cell*, 2023  
doi: 10.1016/j.cell.2023.04.024

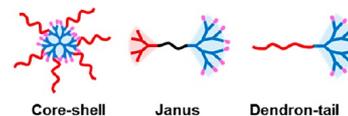
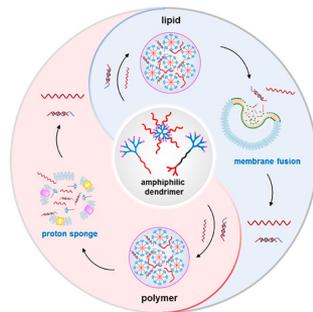
# Vectorisation des ARNm



Plateformes	Avantages	Inconvénients
<b>Nanoparticules lipidiques</b> Contiennent 1) un lipide ionisable 2) cholestérol, 3) un phospholipide auxiliaire 4) un lipide PEGylé.	Préparation simple approuvée par la FDA, bonne biocompatibilité et efficacité de transfection élevée	Stabilité limitée, clairance rapide, réponses inflammatoires inappropriées
<b>Polymères</b>	diversité chimique, fonctionnalisation facile, évolutivité synthétique, bonne biocompatibilité et efficacité de transfection élevée	faible dégradabilité et toxicité limitée à dose pour certains polymères cationiques, et densité de charge élevée

Han X et al,  
*Matter*, 2020  
 doi: 10.1016/j.matt.2020.09.020

Chen J et al,  
*Acc Mater Res*, 2022  
 doi: 10.1021/accountsmr.1c00272



## Dendrimères amphiphiles

Les vecteurs dendrimères amphiphiles sont des **hybrides lipides/dendrimères** et sont donc capables d'imiter les vecteurs lipidiques et d'exploiter la délivrance par fusion membranaire, tout en conservant les propriétés multivalentes des polymères qui permettent une endocytose.

**Stables** pendant plus de 135 jours à 5 ° C

# Administration muqueuse des vaccins ARNm

## PROBLÈMES

- actions dégénératives des RNAses au niveau des muqueuses et par la barrière épithéliale qui entrave l'absorption de l'ARNm
- défis considérables posés par le système *gastro-intestinal*.

## ETUDES DISPONIBLES

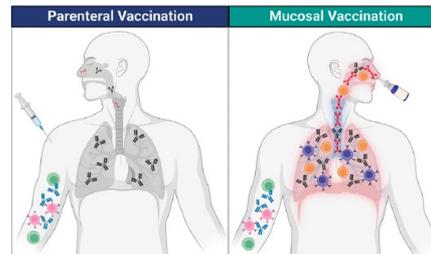
- Type : Uniquement **pré cliniques**
- Voies: **intranasale et voie intravaginale**
- Vectorisations : ARNm nu ou en avec différents moyens de vectorisation (cyclodextrine, couplé à un polyéthylèneimine (PEI) de faible poids moléculaire, modification du sucre des LNP mannose (LNP-man), l'utilisation de molécules muco adhésives telles que le chitosan et l'amidon,...)
- Modèles : **SARS CoV2, VIH, Tuberculose, Grippe**

## RÉSULTATS

- Nécessité délivrance parfaite du vaccin
- Comparaison versus voie systémique en général **plus favorable à la voie systémique**

## RÉFÉRENCES

- Hameed SA et al, *npj Vaccines*, **2022**, doi: 10.1038/s41541-022-00485-x
- Jansen EM et al, *Exp Opin on Drug Deliv*, **2022**  
doi:10.1080/17425247.2022.2131767
- Zeng C et al, *Curr Top Microbiol Immunol*, **2022**, doi:10.1007/82\_2020\_217.

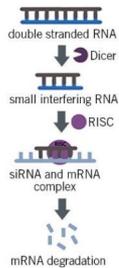


	Parenteral Vaccination		Mucosal Vaccination		
Circulating antibody		Circulating		Circulating	Systemic Immunity
Memory B Cells		Circulating		Circulating	
Anti-viral T cells		Circulating		Circulating	
Mucosal IgA		URT		URT/LRT	Mucosal Immunity
Tissue-resident memory T cells				URT/LRT	
Tissue-resident memory B cells				LRT	
Mucosal IgG		URT/LRT		URT/LRT	

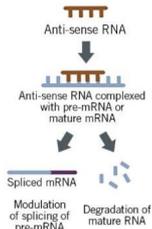
Pilapitiya D et al, *eBioMedicine*, **2023**  
doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104585

# Autres utilisations thérapeutiques des ARN

## RNA Interference



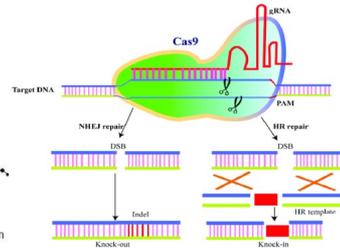
## Anti-sense RNA



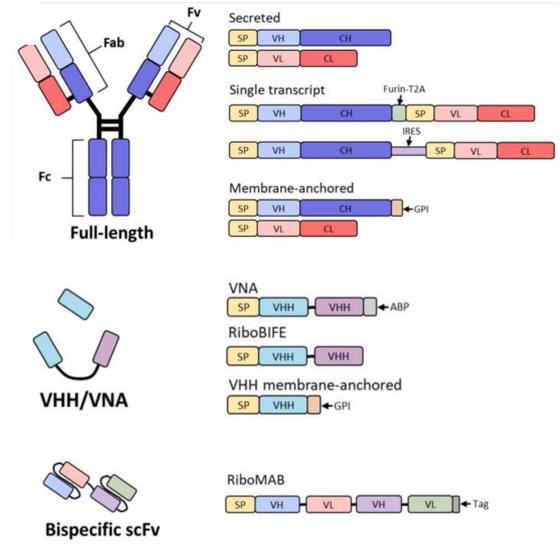
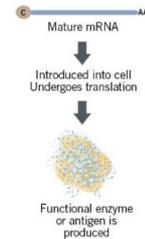
## RNA Aptamers



## CRISPR-based Genome Editing



## mRNA Vaccines or Therapy



### Protein Synthesis

Messenger RNA (mRNA)  
Transfer RNA (tRNA)  
Ribosomal RNA (rRNA)

### Post-transcriptional modification/DNA repair

Small nuclear RNA (snRNA)  
Small nucleolar RNA (snoRNA)  
Guide RNA (gRNA)  
Ribonuclease P (Rnase p)  
Y RNA  
Telomerase RNA component (TERC)  
Spliced leader RNA (SL RNA)

### Regulatory

Antisense RNA (asRNA)  
CRISPR RNA (crRNA)  
Long noncoding RNA (lncRNA)  
Micro RNA (miRNA)  
Piwi-interacting RNA (piRNA)  
Small interfering RNA (siRNA)  
Short hairpin RNA (shRNA)

Khan A,  
WHO/MPP mRNA Technology  
Transfer Programme,  
CapeTown, 2023

## Utilisation des ARNm pour produire in vivo des AcMc

Pathogènes ciblés: VIH, grippe, VRS, Chikungunya, Rage, Shigella (toxine) Botulisme (toxine)

Compétition avec autres plateformes : AAV, ADN

Deal CE, Vaccines, 2021  
doi : 10.3390/vaccines9020108

# Take away messages

Les vaccins ARNm ont **révolutionné** le champ de la vaccination

La mise au point d'un vaccin est toutefois d'abord un **problème de définition des immunogènes** que de choix d'une plateforme et les vaccins ARNm ne peut répondre répondre seuls à tous les défis vaccinaux actuels

Cependant compte tenu de leur **rapidité de développement** et de leur **plasticité** les vaccins ARNm permettent de répondre à plusieurs problématiques actuelles comme

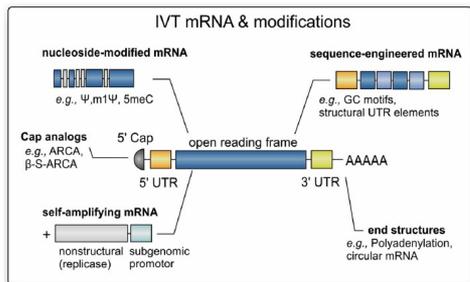
- nécessité **d'itération rapide des essais** avec de nombreux immunogènes (VIH),
- **modification rapide de la séquence d'un immunogène** (SARS CoV2, Flavivirus)
- expression de protéines sous la forme de **VLP** (SARS CoV2, VIH)
- **combinaison de plusieurs vaccins** (Grippe, VRS, SARS CoV2)

Les études en cours et à venir permettront par ailleurs de répondre à

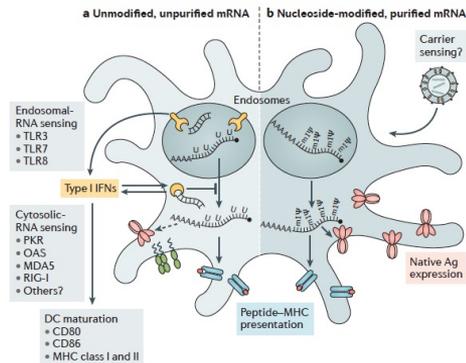
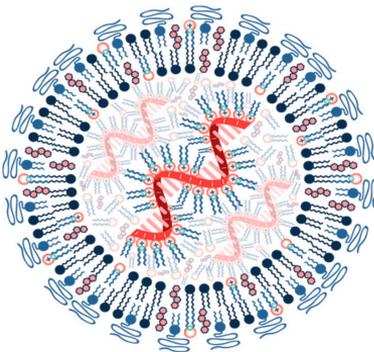
- La place demain des vaccins **ARNm auto amplifiants**
- La possibilité/pertinence de l'utilisation des vaccins ARNm pour une vaccination par **voie muqueuse**

# Back-up slides

# Structure et répliqucation in vivo des ARNm



Verbeke R et al,  
*Nano Today*, 2019  
 doi : 10.1016/j.nantod.2019.100766



Pardi N et al,  
*Nature Rev Drugs Discov*, 2018,  
 doi:10.1038/nrd.2017.243

Buschmann MD et al,  
*Vaccines*, 2021  
 doi : 10.3390/vaccines9010065

Les 5' et 3' UTR flanquant la région codante régulent la traduction de l'ARNm, la demi-vie et la localisation subcellulaire

La longueur de la **queue poly(A)** régule indirectement la traduction de l'ARNm et sa demi-vie

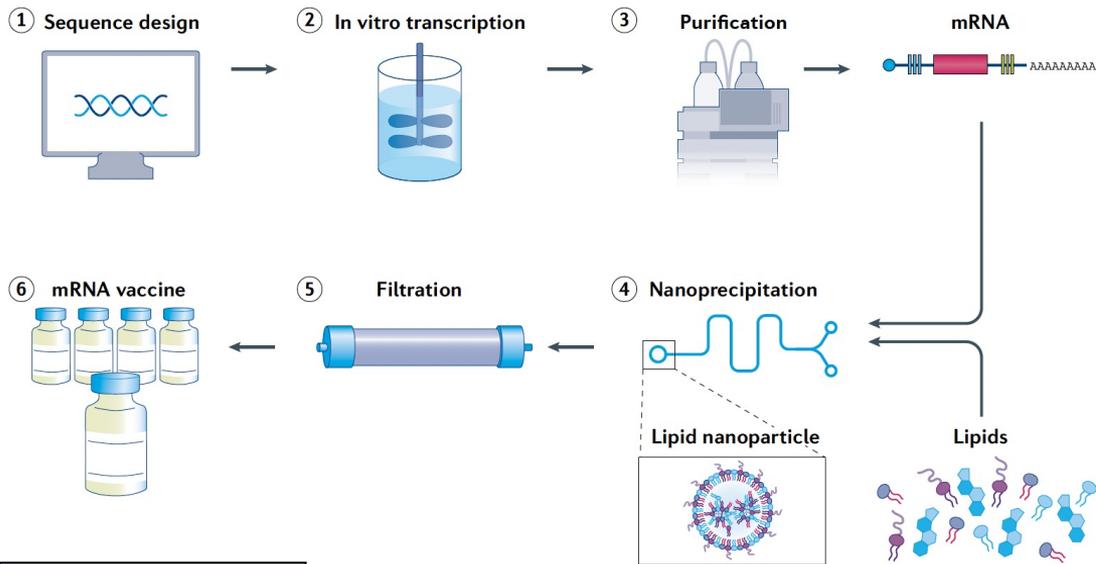
L'ARNm non modifié est reconnu par les récepteurs **TLR3, TLR7 et TLR8**, et le récepteur du gène I inducible à l'acide rétinoïque (**RIGI**).

La **modification des nucléosides**, notamment le remplacement des uridines par la pseudouridine et ses dérivés, a été largement utilisée pour éviter la reconnaissance par les récepteurs immunitaires innés, stratégie visant à éviter la reconnaissance par les récepteurs de l'immunité innée réduisant ainsi l'activation immunitaire non désirée.

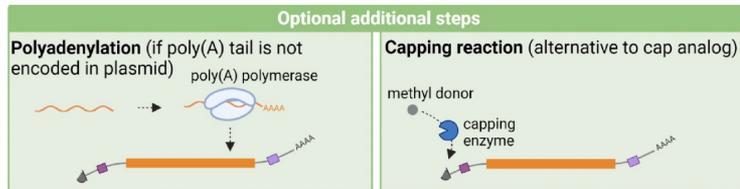
L'ARNm étant volumineux et chargé négativement, il ne peut traverser les lipides anioniques. De plus, à l'intérieur du corps, il est dégradé par les nucléases.

Il faut donc le vectoriser. On utilise habituellement des **nanoparticules à base de lipides** comportant un lipide ionisable, le cholestérol, un phospholipide auxiliaire et un lipide PEGylé.

# Production des vaccins ARNm



Chaudhary M et al, *Nat Rev Drug Discov*, 2021, doi: 10.1038/s41573-021-00283-5



1) **Séquençage du génome** du pathogène **insertion de la séquence de l'antigène cible** une construction d'ADN plasmidique.

2) **Transcription de l'ADN plasmidique en ARNm** par des polymérases de bactériophages in vitro

3) **Purification** des transcrits d'ARNm en HPLC pour éliminer les contaminants et les réactifs.

4) **Mélange à des lipides** dans un mélangeur microfluidique pour former des nanoparticules lipidiques.

5) **Dialyse ou filtration** pour éliminer les solvants non aqueux et tout ARNm non encapsulé

6) **Stockage** du vaccin ARNm filtré dans des flacons stérilisés

Matarrazo L et al, *Frontiers Immunol*, 2023 doi :10.3389/fimmu.2023.1172691

# Vaccins ARNm et tuberculose

## 3 vecteurs viraux

- Ad5Ag85A
- TB/FLU-01/4L
- ChadOx185A

## 5 vaccins sous unitaires

- ID93+GLA-SE / QTP101
- AEC/BC02
- H56:1C31
- M72/AS01E
- GamTBvac

## 3 vaccins inactivés

- 1 M. obuense(DAR-901)
- 1 M. tuberculosis (RUTI)
- 1 M. indicus pranii(Immuvac)

## 3 vaccins vivants atténués

- M. tuberculosis (MTBVAC)
- 1 rBCG(VPM1002)
- BCG revaccination

## 1 vaccin mRNA (BNT164)

15 candidats vaccins  
 parmi lesquels 8  
 sont testés dans des  
 essais de  
 phase 2b/3

Haterill M,  
 WHO/MPP mRNA Technology  
 Transfer Programme, CapeTown,  
 2023

