

La plateforme vaccinale ARNm : Un nouvel outil pour le développement rapide de vaccins contre les infections virales respiratoires

Clause de non-responsabilité

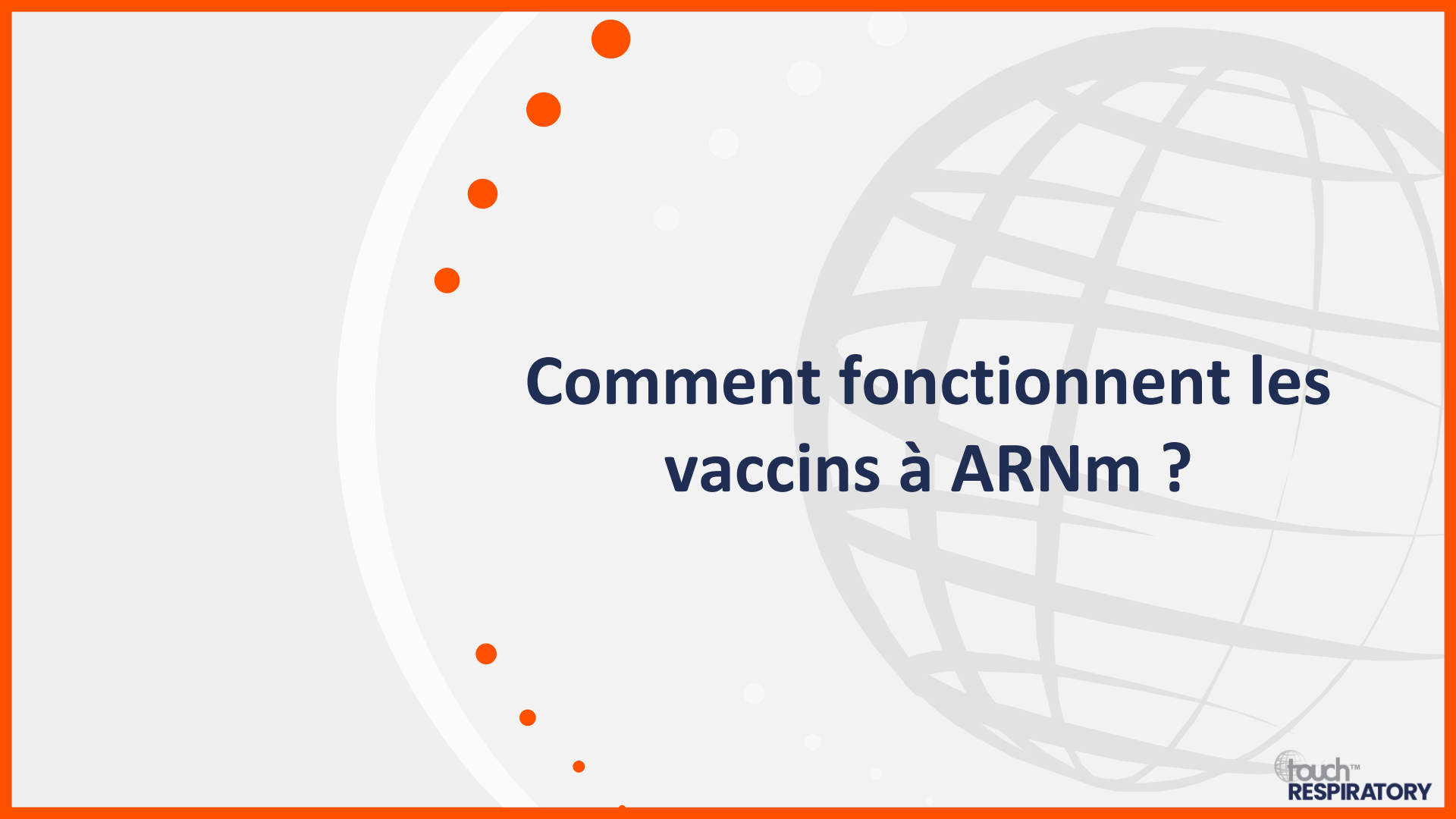
- *Les produits non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations peuvent refléter le statut d'approbation dans une ou plusieurs juridictions*
- *USF Health et touchIME ont conseillé à la faculté qui présente le projet de s'assurer qu'elle divulgue toute référence à une utilisation non étiquetée ou non approuvée*
- *USF Health et touchIME ne cautionnent explicitement ou implicitement aucun produit non approuvé ou utilisation non approuvée en mentionnant ces produits ou utilisations dans les activités USF Health et touchIME*
- *USF Health et touchIME déclinent toute responsabilité en cas d'erreurs ou d'omissions*

Quelle est la raison d'être des vaccins basés sur l'ARNm et de leur conception ?

Dre Anna Blakney

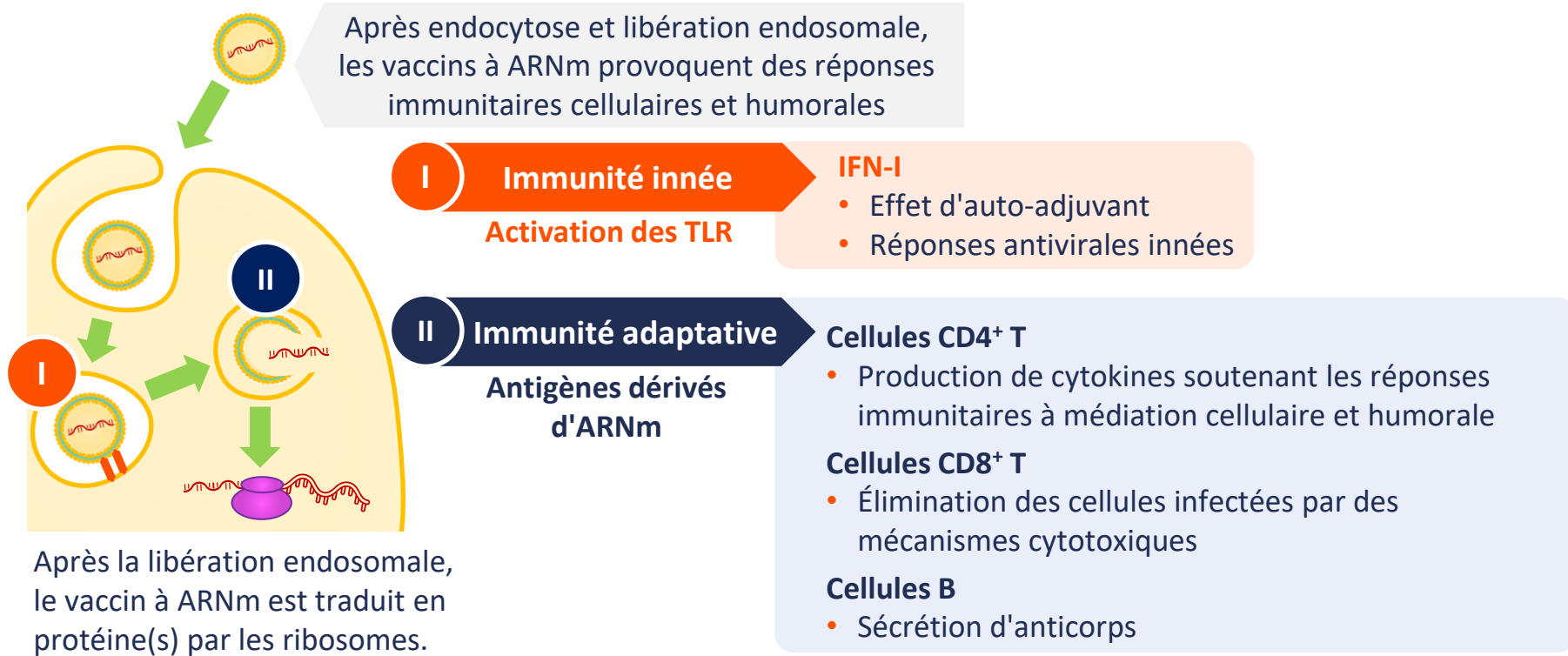
Université de la Colombie-Britannique,
Vancouver, C.-B., Canada





Comment fonctionnent les vaccins à ARNm ?

Vaccins à ARNm : Réponses immunitaires innées et adaptatives



Caractéristiques des vaccins à ARNm

Avantages^{1,2}



Développement rapide de versions modifiées



Expression optimale de l'antigène



Susciter une immunité adaptative humorale et cellulaire



Aucun pathogène vivant n'est nécessaire



Effet *d'auto-adjuvant*



Mises en garde^{1,2}



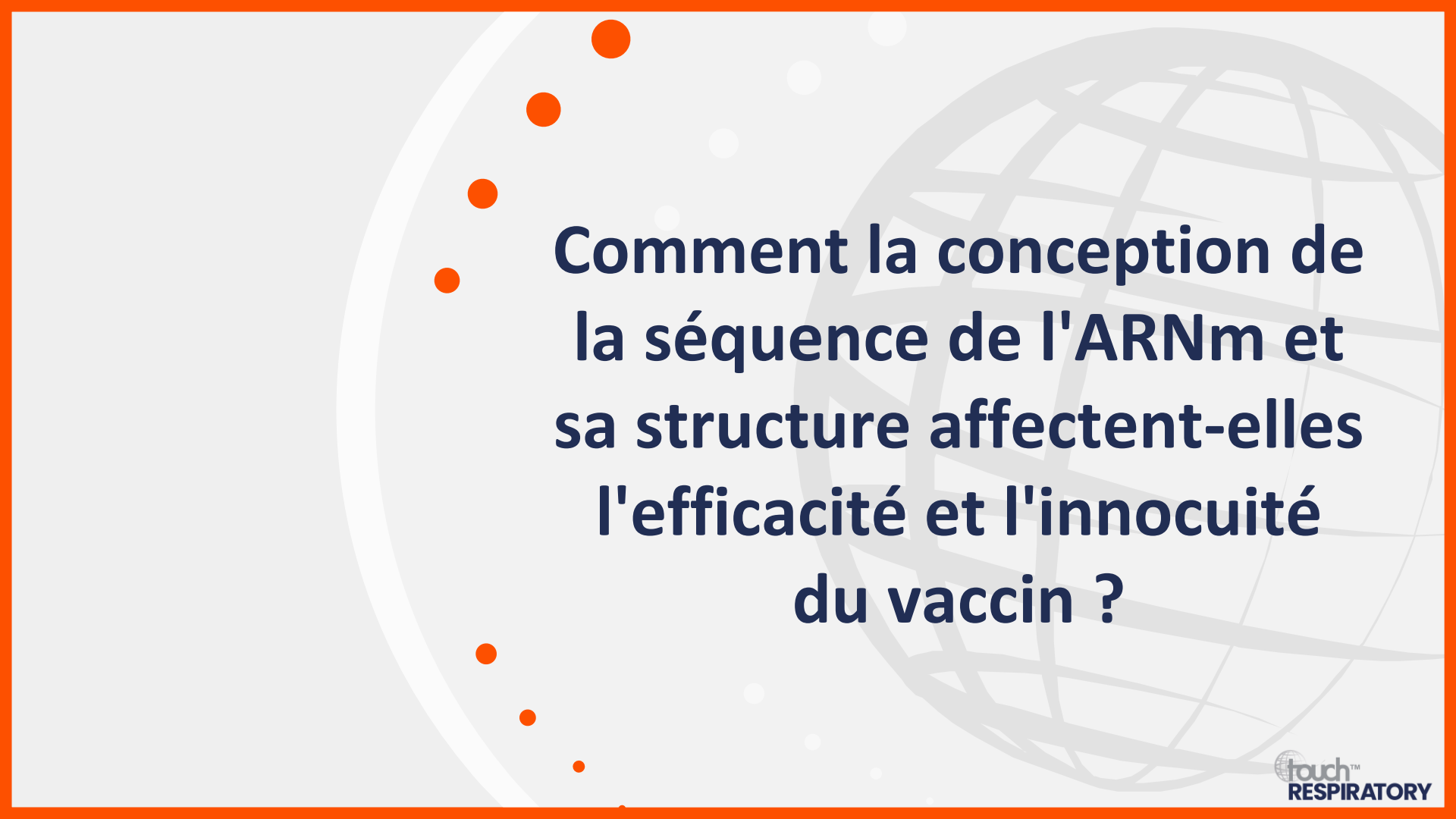
Réactions sévères au polyéthylène glycol



Risque potentiel de myocardite dans certains groupes

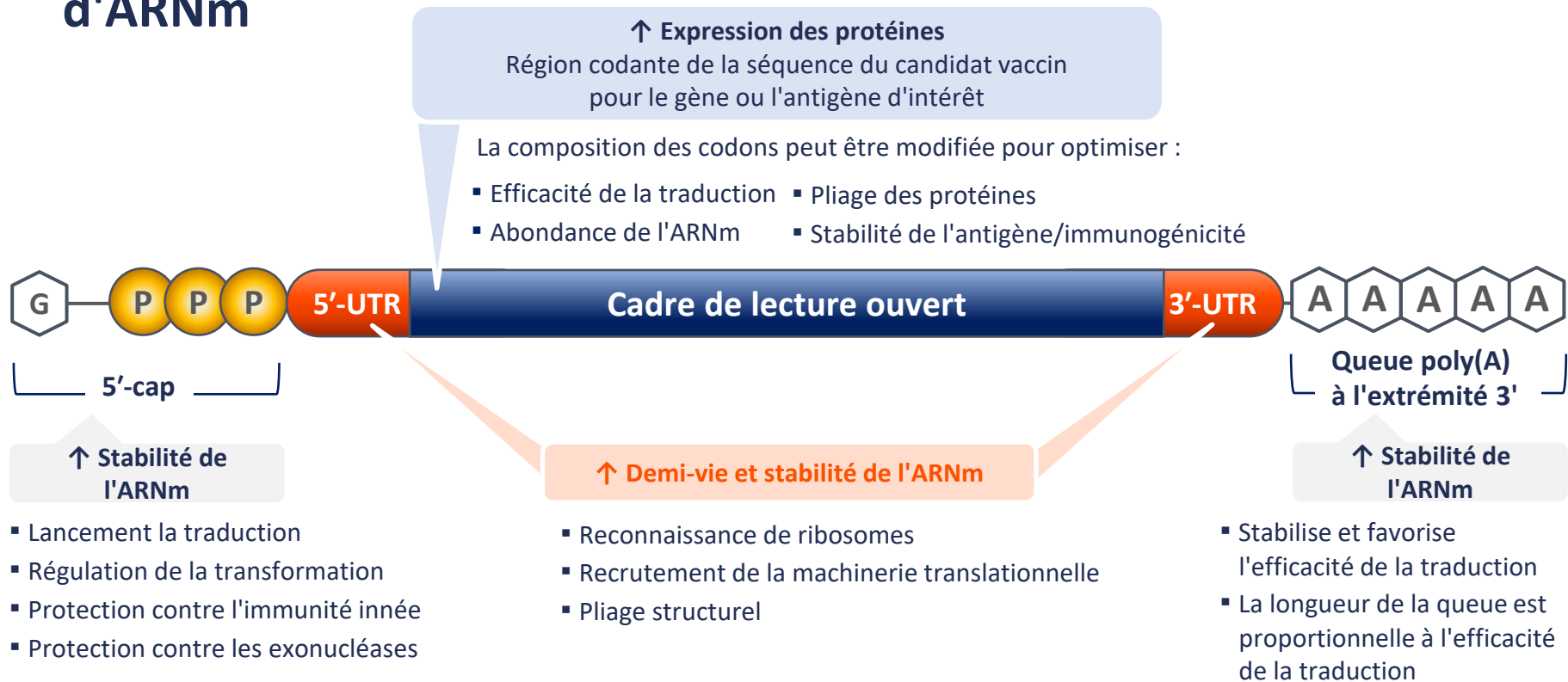


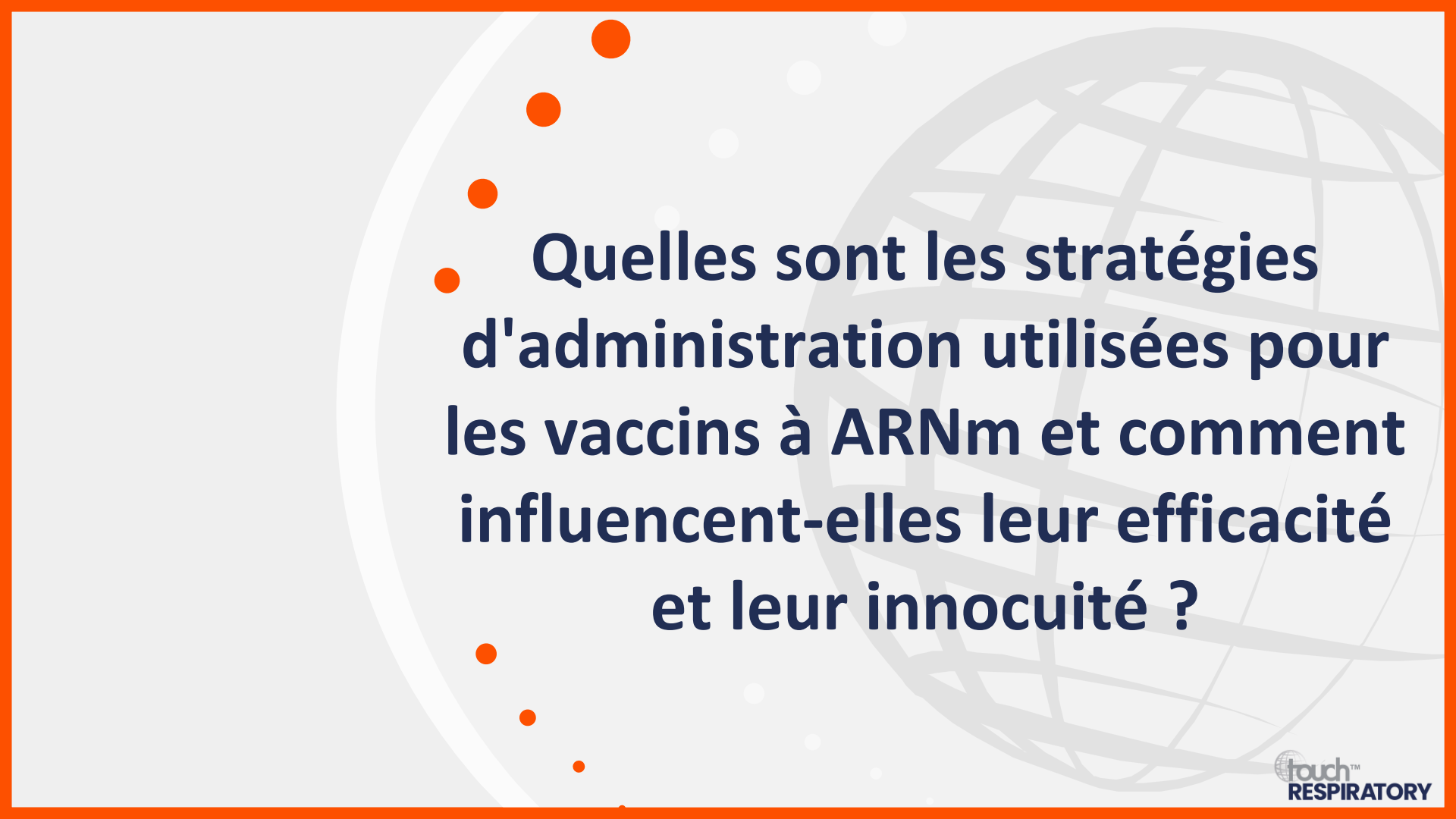
Transport et stockage sous chaîne du froid nécessaires

The background features a light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of orange dots of varying sizes. The text is centered in a bold, dark blue font.

**Comment la conception de
la séquence de l'ARNm et
sa structure affectent-elles
l'efficacité et l'innocuité
du vaccin ?**

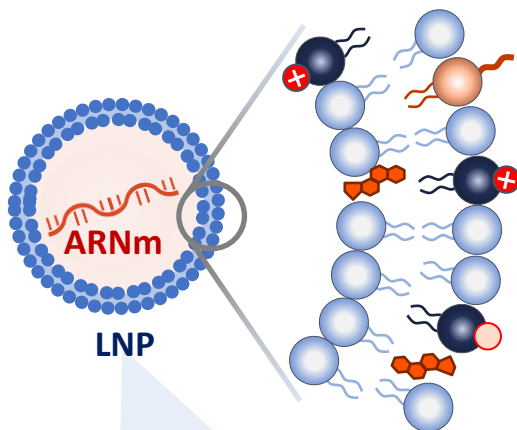
Caractéristiques et fonctions de la conception des séquences d'ARNm



- 
- **Quelles sont les stratégies d'administration utilisées pour les vaccins à ARNm et comment influencent-elles leur efficacité et leur innocuité ?**

Nanoparticules lipidiques : Caractéristiques structurelles et fonctionnalité

Les LNP comprennent quatre composants lipidiques :



- Une vésicule nanométrique simule la bicouche phospholipidique de la membrane cellulaire
- Encapsule l'ARNm

Chargé

Ionisable

Neutre



- Composants essentiels des LNP
- Liaison de l'ARNm dans le noyau central de LNP
- La propriété ionizable confère des propriétés fonctionnelles :
 - Chargé** : facilite l'échappement endosomal
 - Neutre** : favorise une administration sûre et stable

Aide



- Supporte la bicouche LNP
- Favorise la fusion endosomale
- Détermine la spécificité de l'organe cible

Cholestérol



- Confère de la stabilité aux LNP
- Favorise la fusion endosomale
- Facilite l'absorption du complexe vaccinal

PEGylaté



- Réduit l'aggrégation des nanoparticules lipides
- Minimise l'absorption non spécifique par les cellules immunitaires
- Détermine la vitesse de circulation et l'absorption des cellules immunitaires



**Au-delà de la COVID-19,
quelles sont, à votre avis,
les applications les plus
prometteuses des vaccins à
ARNm dans un avenir proche ?**

Quelles sont les données actuelles issues des essais cliniques et du monde réel concernant les vaccins à ARNm contre la COVID-19 ?

Prof. Dr. méd. Oliver Cornely

Directeur, Institut de recherche translationnelle ;
directeur scientifique, Centre d'essais cliniques de
Cologne, Université de Cologne et Hôpital
universitaire de Cologne, Allemagne



- 
- **Comment les plateformes de vaccins à ARNm peuvent-elles offrir une protection continue à mesure que de nouveaux variants apparaissent ?**

Vaccins à ARNm actualisés



- Omicron et ses sous-lignées sont aujourd'hui les variants dominants en circulation dans le monde¹
- Les études montrent que l'efficacité des vaccins tend à être plus faible contre BA.2 et surtout contre BA.4/5, que contre BA.1¹

BNT162b2



Bivalent : Original + Omicron BA.1

- Phase III (4^e dose), NCT04955626²
- Âge : >55 ans
- Les vaccins monovalents ou bivalents contre Omicron adaptés à BA.1 ont provoqué une activité neutralisante contre BA.1 supérieure à celle du vaccin original BNT162b2

Bivalent : Original + Omicron BA.4/BA.5

- Phase II/III (4^e dose), NCT05472038³
- Âge : >55 ans
- Le vaccin bivalent BA.4/BA.5 a provoqué des réponses neutralisantes plus importantes contre les sous-lignées dérivées de BA.5 et BA.2 que le vaccin original BNT162b2

Monovalent : Omicron XBB.1.5

- Demandes réglementaires déposées auprès de la FDA et de l'EMA. Disponibilité 2023–24^{4,5}

mRNA-1273

Bivalent : Original + Omicron BA.1

- Phase II/III (4^e dose), NCT04927065⁶
- Âge : ≥18 ans
- Le vaccin bivalent contenant le BA.1 a provoqué des réponses d'anticorps neutralisants contre le BA.1 supérieures à celles du vaccin original mRNA-1273

Bivalent : Original + Omicron BA.4/BA.5

- Phase II/III (4^e dose), NCT04927065⁷
- Âge : ≥18 ans
- Le vaccin bivalent BA.4/BA.5 a provoqué des réponses d'anticorps neutralisants contre BA.4/BA.5 supérieures au vaccin original mRNA-1273

Monovalent : Omicron XBB.1.5

- Demandes réglementaires déposées auprès de la FDA et de l'EMA. Disponibilité : 2023–24^{4,5}



Les vaccins monovalents et bivalents ont été efficaces contre les souches ancestrales et les variants émergents étudiés, sans différences évidentes en termes d'innocuité par rapport aux vaccins d'origine

ARNm, ARN messenger; EMA, Agence européenne des médicaments ; FDA, US Food and Drug Administration. 1. Feikin DR, et al. *Vaccine*. 2023;41:2329–38 ; 2. Winokur P, et al. *N Engl J Med*. 2023;388:214–27 ; 3. Zou J, et al. *N Engl J Med*. 2023;388:854–7 ; 4. FDA. 2023. Disponible à l'adresse : www.fda.gov/media/169591/download (consulté le 11 juillet 2023) ; 5. ECDC-EMA. 2023. Disponible à l'adresse : www.ema.europa.eu/en/documents/other/ecdc-ema-statement-updating-covid-19-vaccines-composition-new-sars-cov-2-virus-variants_en.pdf (consulté le 11 juillet 2023) ; 6. Chalkias S, et al. *N Engl J Med*. 2022;387:1279–91 ; 7. Chalkias S, et al. *medRxiv*. 2022;DOI:10.1101/2022.12.11.22283166.

- **Quelles sont les principales considérations d'innocuité concernant les vaccins contre la COVID-19 à base d'ARNm ?**

Considérations relatives à l'innocuité des vaccins à ARNm^{1,2}



Contre-indication^{1,2}

Hypersensibilité à la substance active ou aux excipients



EI fréquemment rapportés (≥10 %)

(Dosages adultes/adolescents)

- Douleur/gonflement au point d'injection^{1,2}
- Érythème au point d'injection²
- Fatigue^{1,2}
- Maux de tête^{1,2}
- Myalgie^{1,2}
- Frissons^{1,2}
- Arthralgie^{1,2}
- Fièvre^{1,2}
- Diarrhée¹
- Gonflement/tendresse axillaire²
- Nausées/vomissements²



L'incidence des EI varie selon les tranches d'âge des cohortes étudiées^{1,2}



Avertissements et précautions^{1,2}

↑ Risque de myocardite et de péricardite

- Peut se développer quelques jours après la vaccination, principalement dans les 14 jours
- Plus fréquente après la deuxième dose et chez les jeunes hommes

Risque d'EI graves

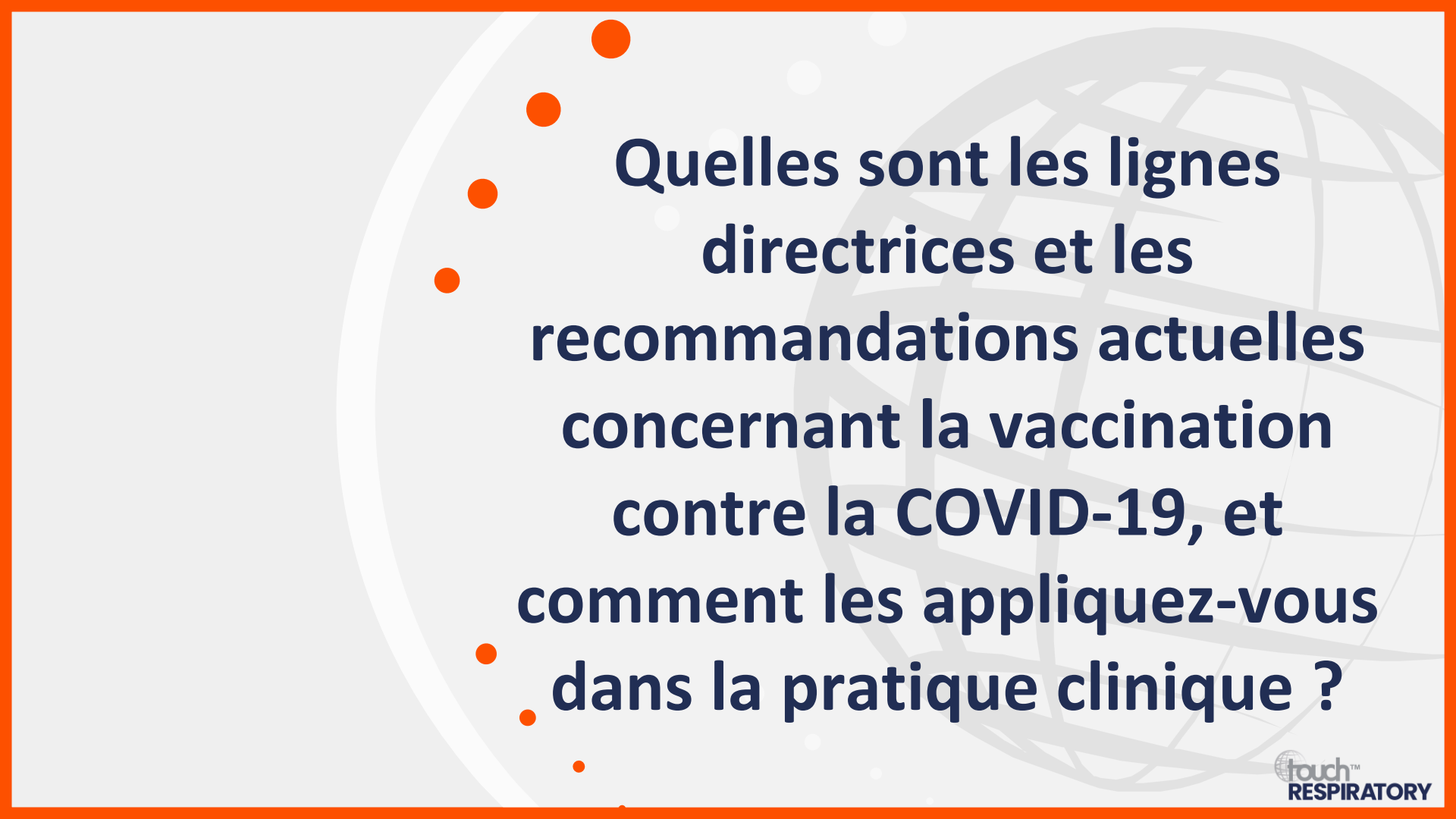
Données de surveillance intermédiaires après 11 845 128 doses de vaccins à ARNm³

- Événements par 1 000 000 années-personnes (RR et 95 % CI) jours 1–21 vs jours 22–42 après la vaccination :
 - Accident vasculaire cérébral ischémique : 1 612 contre 1 781 (0,97 ; 0,87–1,08)
 - Appendicite : 1 179 contre 1 345 (0,82 ; 0,73–0,93)
 - Infarctus aigu du myocarde : 935 vs 1 030 (1,02 ; 0,89–1,18)
 - Myocardite/péricardite : 132 vs 107 (1,18 ; 0,79–1,79)

EI, événement indésirable ; ARNm, ARN messager ; CI, intervalle de confiance ; EMA, Agence européenne des médicaments ; RR, rapport de taux ajusté ; SmPC, résumé des caractéristiques du produit.

1. EMA. Elosmeran SmPC. Disponible à l'adresse : www.ema.europa.eu/en/medicines/human (consulté le 11 juillet 2023) ; 2. EMA. SmPC du tozinameran. Disponible à l'adresse :

www.ema.europa.eu/en/medicines/human (consulté le 11 juillet 2023) ; 3. Klein NP, et al. JAMA. 2021;326:1390–99.



**Quelles sont les lignes
directrices et les
recommandations actuelles
concernant la vaccination
contre la COVID-19, et
comment les appliquez-vous
dans la pratique clinique ?**

Guide SAGE de l'OMS : Mise à jour de la feuille de route en mars 2023



Recommandations provisoires pour les séries primaires et les doses de rappel mises à jour sur la base des dernières preuves de la circulation dominante actuelle de l'Omicron et de l'immunité élevée au niveau de la population

Principales
mises à
jour*



**Nouveaux groupes
d'utilisation prioritaire**

Réduit de 4 à 3 strates



**Orientations spécifiques
par groupe d'utilisation
prioritaire**

Recommandations révisées pour les séries primaires et les rappels



Pendant la grossesse

Rappel supplémentaire si la dernière dose a été administrée il y a plus de 6 mois, idéalement au milieu du deuxième trimestre



**Professionnels de
santé de première ligne**

Rappel supplémentaire 12 mois après la dernière dose



**Enfants et adolescents
en bonne santé**

Envisager des séries primaires en fonction du contexte national (charge de morbidité, coûts, autres priorités des programmes de santé)

*Les recommandations de cette feuille de route seront mises à jour si l'épidémiologie ou les caractéristiques du vaccin changent.

OMS, Organisation mondiale de la Santé ; SAGE, Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination.

OMS. 2023. Disponible à l'adresse : www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Vaccines-SAGE-Roadmap (consulté le 7 juillet 2023).



**Au-delà de la COVID-19,
quelles sont, à votre avis,
les applications les plus
prometteuses des vaccins à
ARNm dans un avenir proche ?**

Quel est l'avenir des vaccins à base d'ARNm pour la protection contre les infections respiratoires ?

Prof. Ann R Falsey

Professeure de médecine,
École de médecine Université de Rochester,
New York, États-Unis



**Qu'avons-nous appris de la
vaccination contre la COVID-19
sur le potentiel des vaccins
à base d'ARNm dans la
prévention des maladies
respiratoires ?**

Vaccins à ARNm : Avantages et mises en garde

Avantages



Efficacité confirmée pour les personnes vulnérables et pour un large éventail d'âges



Plateforme modifiable permettant de s'adapter aux variants émergents



Un vaste ensemble de données réelles



Profil d'innocuité acceptable



Mises en garde



El rares mais graves



Durée limitée de la protection

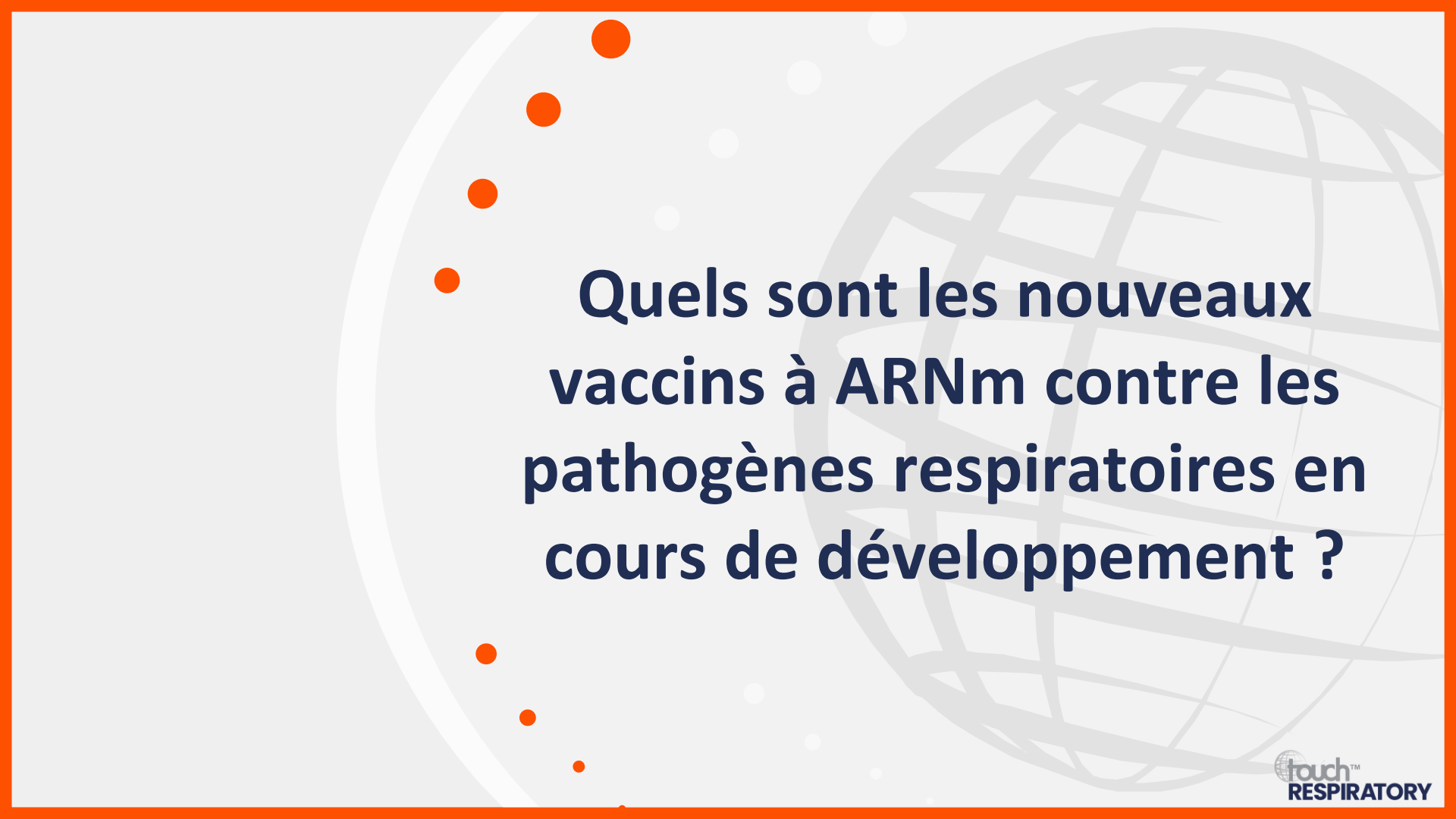


Efficacité réduite contre les nouveaux variants préoccupants



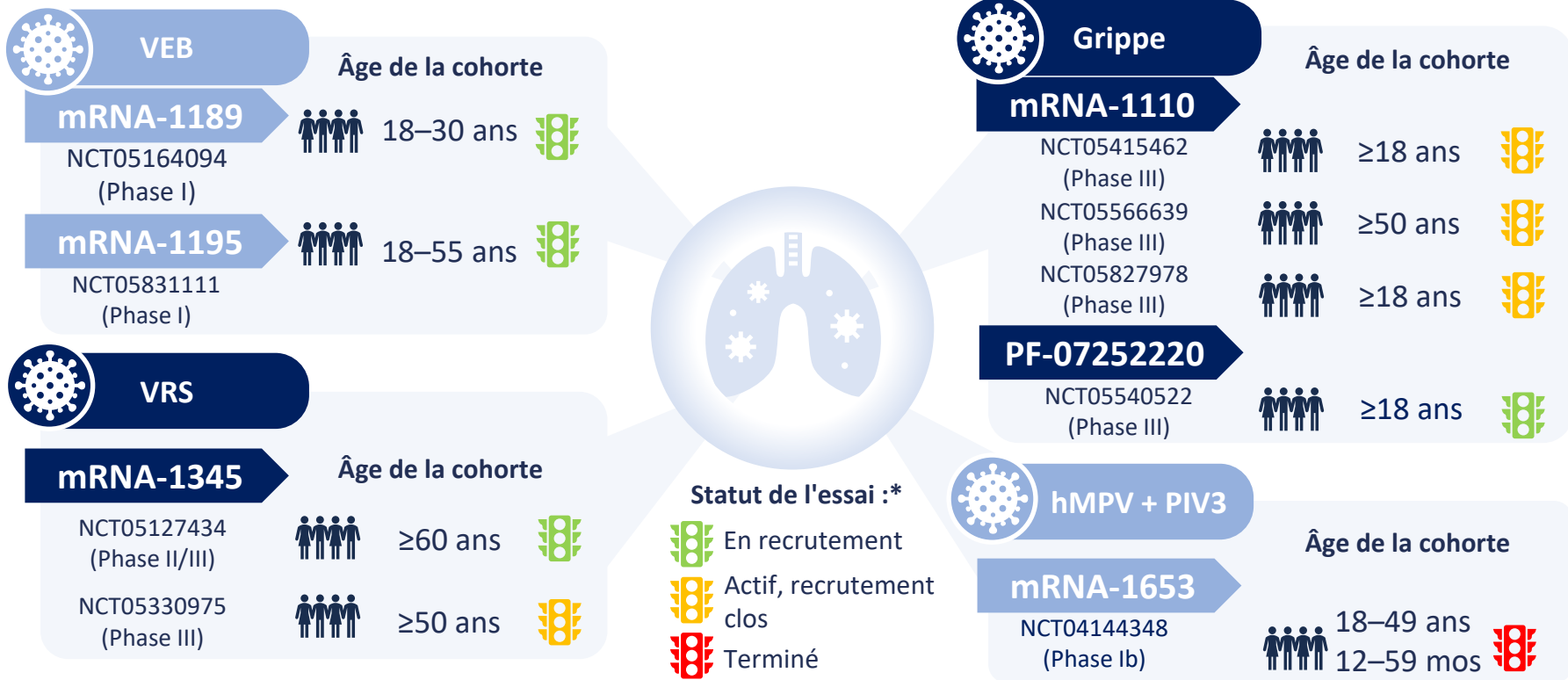
Défis logistiques

La thermostabilité et les exigences en matière de stockage ultra-froid posent des problèmes d'approvisionnement de la chaîne du froid, notamment dans les régions à faibles revenus



**Quels sont les nouveaux
vaccins à ARNm contre les
pathogènes respiratoires en
cours de développement ?**

Nouveaux vaccins à ARNm contre les pathogènes respiratoires



*Statut de l'essai au 27 juin 2023.

ARNm, ARN messenger ; hMPV, métapneumovirus humain ; mo, mois ; PIV3, virus parainfluenza de type 3 ; VEB, virus d'Epstein-Barr ; VRS, virus respiratoire syncytial. ClinicalTrials.gov. Disponible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/> en fonction du numéro d'essai spécifique (consulté le 27 juin 2023).



**Quels développements dans
la conception des vaccins à
ARNm pourraient optimiser
l'efficacité et l'innocuité ?**

Développements potentiels en matière de conception des vaccins à ARNm



Autres développements en matière de conception d'ARNm¹

ARN auto-amplifié

- Augmentation de l'expression de l'antigène à des doses plus faibles
- Durée de l'immunité à long terme



Vaccins multivalents^{2,3}

Vaccins universels

- Pourraient fournir une protection contre les virus antigéniquement variables²

Vaccins combinés contre différents agents pathogènes³



Amélioration des exigences en matière de stockage⁴

Lyophilisation

- Peut permettre un stockage à des températures plus élevées pendant une période prolongée



Nouvelles voies d'administration⁵

Administration par voie intranasale

- Pourrait conduire à une réponse immunitaire protectrice plus robuste au niveau des muqueuses

ARNm, ARN messenger.

1. Fang E, et al. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7:94 ; 2. Arevalo CP, et al. *Science.* 2022;378:899–904 ; 3. August A, et al. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9:ofac206 ;

4. Meulewaeter S, et al. *J Control Release.* 2023;357:149–60 ; 5. Rzymiski P, et al. *J Med Virol.* 2023;95:e28572.

**À votre avis,
quelles sont les
applications les plus
prometteuses des vaccins
à ARNm dans un avenir
proche ?**

Relever les défis en matière de soins de santé chez les adultes atteints du VRS



Les problèmes de santé associés au VRS chez les personnes âgées sont de plus en plus reconnus¹



- Morbidité et mortalité importantes^{1,2}
- Déclin fonctionnel aigu pouvant se prolonger³



Vaccins approuvés par la FDA pour la prévention de la LRTD associée au VRS chez les adultes âgés de ≥60 ans^{2,5,6}

- RSVPreF3
- RSVPreF

} Protéine F recombinante de pré-fusion



Vaccin contre le VRS en cours d'essai de phase III chez l'adulte⁷

mRNA-1345

Basé sur l'ARNm

NCT05330975
NCT05127434

Ad26.RSV.preF

Vecteur viral (AdV)

NCT04908683

MVA-BN-RSV

Vecteur viral (MVA-BN)

NCT05238025



Facteurs de risque de maladie grave liée au VRS :

- Comorbidités chroniques (p. ex. poumons, CV)²
- Statut d'immunodéprimé²
- Fragilité²
- Âge avancé²
- Résidence en LTCF^{2,4}



La vaccination prophylactique contre le VRS peut prévenir la morbidité chez les personnes âgées présentant un risque de maladie grave²

AdV, adénovirus ; ARNm, ARN messenger ; CV, cardiovasculaire ; FDA, US Food and Drug Administration ; IP, informations de prescription ; LTCF, établissement de soins de longue durée ; LRTD, maladie des voies respiratoires inférieures ; MVA-BN, vaccin antivariolique et antivariolique modifié Ankara-Bavarian Nordic ; preF, protéine F de pré-fusion ; VRS, virus respiratoire syncytial.

1. Hill-Ricciuti A, et al. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023;44:433–9 ; 2. Melgar M, et al. *MMWR.* 2023;72:793–801 ;

3. Branche AR, et al. *Influenza Other Respir Viruses.* 2022;16:1151–60 ; 4. Pérez SN, et al. *Open Forum Infect Dis.* 2023;10:ofad111 ;

5. FDA. Vaccin contre le RSV, IP avec adjuvant. Disponible à l'adresse : www.fda.gov/media/167805/download (consulté le 24 juillet 2023) ; 6. FDA. IP du vaccin contre le VRS. Disponible à l'adresse :

www.fda.gov/media/168889/download (consulté le 24 juillet 2023) ; 7. ClinicalTrials.gov. Disponible à l'adresse : www.clinicaltrials.gov/ en fonction du numéro d'essai spécifique (consulté le 26 juillet 2023).