

# **Avis du Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires (COVARs)**

**du 9 Février 2023**

## **SUR LE FUTUR DES VACCINS A ARNm DANS L'ANTICIPATION ET LA GESTION DES CRISES SANITAIRES**

Membres du Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires associés à cet avis :

Brigitte AUTRAN, Présidente, Immunologiste  
Fabrice CARRAT, Epidémiologiste  
Yvanie CAILLE, Association de patients  
Simon CAUCHEMEZ, Modélisateur  
Julie CONTENTI, Urgentiste  
Annabel DESGREES du LOU, Démographe  
Didier FONTENILLE, Entomologiste  
Patrick GIRAUDOUX, Eco-épidémiologiste, One Health  
Mélanie HEARD, Politiste en santé  
Xavier de LAMBALLERIE, Virologue  
Thierry LEFRANCOIS, Vétérinaire, One Health  
Roger LE GRAND, Vaccins, One Health  
Xavier LESCURE, Infectiologue  
Bruno LINA, Virologue  
Véronique LOYER, Représentante des citoyens  
Denis MALVY, Infectiologue  
Céline OFFERLE, Association de patients  
Olivier SAINT-LARY, Généraliste  
Rémy SLAMA, Epidémiologiste

Pour répondre à cette saisine le COVARs a :

- Bénéficié de l'expertise du Dr Marie-Paule Kieny et des Prs. Odile Launay et Alain Fischer
- Auditionné les firmes: MODERNA et PFIZER (12 décembre 2022), Sanofi-Pasteur et CEVA (16 janvier 2023), CUREVAC (26 janvier 2023)

**Cet avis a été transmis aux autorités nationales le jeudi 9 février 2023**

*Comme les autres avis du Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires, cet avis a vocation à être rendu public.*

## **SAISINE SUR LE FUTUR DES VACCINS A ARNM**

**du 29 septembre 2022**

**de Mme Sylvie RETAILLEAU, ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche**

**et de M. François BRAUN, ministre de la Santé et de la Prévention.**

**L'utilisation des vaccins ARN pour lutter contre la Covid-19 a représenté une solution extrêmement efficace, même si la protection conférée n'est pas très stable dans le temps, et nous a permis de sortir de la crise sanitaire. Cela a permis l'irruption et la démocratisation de techniques nouvelles d'immunisation qui ouvrent la voie à de multiples développements dépassant largement le spectre des maladies infectieuses. Nous aimerions connaître la vision du COVARIS sur l'opportunité et les possibilités de développer des stratégies de rupture visant à obtenir des vaccins ARN dirigés contre des antigènes divers infectieux ou non, et à terme de disposer de plateformes technologiques dédiées de vaccins prêts à être développés rapidement à l'échelle industrielle dès le début d'une crise sanitaire en rapport avec un agent transmissible.**

## Résumé Exécutif

L'expérience exceptionnelle acquise sur les vaccins ARNm durant la pandémie de Covid-19 a montré pour la première fois que cette nouvelle génération de vaccins peut apporter une solution très efficace en temps de crise. La rapidité de développement et de production de ces vaccins a bénéficié des connaissances et progrès technologiques antérieurs et a permis la mise en place de campagnes de vaccination de masse, moins d'un an après la découverte du virus responsable de la COVID-19, au même titre que d'autres technologies vaccinales déjà éprouvées. L'efficacité élevée de ces vaccins à ARNm contre les formes graves et les décès dus au virus SARS-COV2 a permis d'épargner des dizaines de milliers de décès en France, notamment. Leur bonne tolérance a conduit à une bonne acceptabilité et une utilisation prédominante en France. Ces vaccins ont également démontré leurs grandes capacités d'adaptation et de production rapide face aux vagues de variants de SARS-CoV-2. Cependant la persistance de la pandémie a mis en lumière des limites : d'une part dans leur efficacité, en lien avec une faible durée des défenses immunes nécessaires à contrer les multiples vagues de variants du virus SARS-CoV-2, et d'autre part dans leur acceptabilité (**Partie 1**).

Ces observations permettent d'ancrer fortement cette nouvelle génération de vaccins dans le paysage des ressources vaccinales. Les vaccins ARNm, particulièrement adaptés à l'urgence, offrent de grandes opportunités pour lutter contre les pandémies. Ils devront occuper une place importante dans l'arsenal de contre-mesures médicales qu'il est nécessaire de développer face aux risques croissants d'émergence de pathogènes connus ou nouveaux. Ces vaccins seront également utiles contre d'autres maladies infectieuses saisonnières ou ré-émergentes ou chroniques, ainsi que dans d'autres pathologies, comme le cancer.

La création en un temps record de vaccins ARNm efficaces contre la Covid-19 est le résultat d'investissements antérieurs massifs et historiques de soutien à la recherche par certains pays. Des développements technologiques et industriels, en cours et à venir, permettront d'améliorer cette technologie et possiblement de dépasser certaines des limites actuelles des vaccins ARNm (**Parties 2.A et 2.B.**). Face à ce constat et au retard de la France dans ce domaine, il appartient désormais à la France de réaliser des investissements conséquents dans la recherche sur ces vaccins, avec l'objectif à terme de se doter d'une autonomie sanitaire en matière de vaccins ARNm, tout en maintenant les autres plateformes vaccinales. Cette nécessité apparaît d'autant plus essentielle que le risque d'émergence de nouveaux pathogènes croît avec la croissance démographique mondiale et l'évolution de l'habitat humain. De plus, cette nouvelle génération de vaccins doit être intégrée dans une approche de préparation stratégique *One Health*. (**Partie 2.C**).

Les propriétés de ces vaccins à ARNm ouvrent de nombreuses applications à de nombreux pathogènes. Toutefois, les avantages offerts par ces vaccins pourraient ne pas s'appliquer à la totalité des pathogènes et des situations. Il convient ainsi d'analyser les avantages potentiels de cette technologie pour chaque type de maladies infectieuses et en fonction de la disponibilité ou non d'un vaccin, des risques sanitaires, du poids de la maladie, de la situation d'urgence et du risque pandémique (**partie 3.A**). Parmi la trentaine de pathogènes actuellement ciblés par ces développements de vaccins à ARNm, le COVARS propose une analyse de l'apport de ces vaccins pour : (**Partie 3.B**)

- *les infections saisonnières*, notamment les infections respiratoires :
  - o À pathogènes connus, peu ou non variables et ne disposant pas encore de vaccin, comme les **bronchiolites** et **infections à VRS**: l'utilisation des vaccins ARNm anti-VRS, actuellement en phase d'essais cliniques de phase III, pourrait être possible dès la fin 2023. Toutefois, une comparaison avec les autres approches basées sur des vaccins plus classiques et au même stade de développement et une évaluation comparative de leur efficacité dans toutes les populations d'intérêt sont nécessaires.
  - o À pathogènes connus mais variables et disposant de vaccin à améliorer et adapter aux variations, telles que **la Covid-19** et la **grippe saisonnière** : la technologie ARNm facilite l'adaptation de vaccins devenus multivalents contre la Covid-19 et l'évolution vers une simplification des stratégies vaccinales. Les vaccins à ARNm sont également intéressants et en fort développement contre les virus influenzae et pourraient permettre de

combiner plusieurs cibles des anticorps et de l'immunité cellulaire dans l'optique de produire des vaccins plus efficaces et plus universels, bien que la faisabilité d'une telle approche reste à démontrer. Ces approches seront également d'intérêt contre la Covid-19 mais devront être comparées aux approches vaccinales, en termes d'immunogénicité, d'efficacité et de coût.

- les *infections émergentes à pathogènes connus* :

- o *Sans vaccin disponible*, dues notamment aux virus **Zika, Chikungunya, West-Nile, Nipah, Hanta**, et aux agents des **fièvres hémorragiques**: des vaccins à ARNm sont en développement notamment contre les virus Zika et Chikungunya et pourraient avoir une bonne efficacité contre ces virus peu variables et dont le contrôle immunitaire est peu complexe. Cependant l'avantage de rapidité de production des vaccins ARNm serait moindre face à ces virus qui mutent peu. De plus, la nécessité de faire deux injections peut poser problème dans ces contextes épidémiques hyper-aigus, et le critère de durabilité est essentiel face aux ré-émergences possibles de ces épidémies.
- o *Avec vaccin disponible*, telles que **la Dengue et Ebola**: dans un contexte de difficultés d'utilisation face à la pathologie complexe de la Dengue ou de faible recul sur les vaccins existants, les vaccins à ARNm auraient des avantages s'ils permettaient de réduire le risque d'aggravation, propre à l'immunité de cette maladie, tout en induisant une bonne efficacité. Par ailleurs, face aux épidémies de virus **Ebola** des vaccins innovants de type vecteur vivant recombinant ont déjà fait la preuve de leur efficacité. Des vaccins à ARNm pourraient conférer un avantage face à de rares variants du fait de leur adaptabilité, ou permettre des applications multivalentes contre plusieurs virus responsables de fièvres hémorragiques, particulièrement dans les zones pauvres et rurales où sévissent ces infections. Cependant ces vaccins à ARNm nécessitant deux injections semblent peu adaptés à la situation d'extrême urgence qu'induit cette pathologie. De plus les difficultés de distribution et de coût de ces vaccins dans les pays à revenu faible ou modéré sont un obstacle important.

- les *infections émergentes à pathogène inconnu* :

- o **La grippe pandémique** : Les avantages des vaccins ARNm observés durant la pandémie de Covid-19 seront probablement intéressants en cas de survenue d'une grippe pandémique, par rapport aux approches classiques, en raison de la rapidité d'adaptation et de production à large échelle, et constitueraient une adaptation des vaccins à ARNm dirigés contre la grippe saisonnière si ceux-ci font la preuve de leur efficacité.
- o **La maladie X** : Les vaccins ARNm pourraient avoir une place centrale dans la lutte contre une maladie X, sous forme de « vaccins prototypes » rapidement adaptables à de nouvelles menaces virales. La Covid-19 représente la preuve de concept de « vaccin prototype ».

Le COVARS fait en outre les recommandations suivantes pour ces vaccins à ARNm (**Partie 3C**):

1. Développer fortement la recherche française dans ce domaine, ainsi que des collaborations nationales et internationales de R&D
2. Faciliter la réalisation en France d'essais cliniques de ces vaccins, notamment afin de les comparer aux autres approches vaccinales existantes ou de les évaluer en combinaison avec d'autres approches vaccinales
3. Investir massivement dans une capacité nationale de production de ces nouveaux vaccins dans un enjeu de souveraineté sanitaire
4. Améliorer l'acceptabilité sociale de cette nouvelle technologie vaccinale par une communication claire, informative et transparente sur les avantages et les limites de ces vaccins
5. Améliorer l'accès aux vaccins par ARNm de façon adaptée aux besoins des pays à ressources limitées et développer les capacités locales de production selon le modèle du « pôle de transfert technologique » de l'OMS
6. Coordonner les efforts de recherche et développement de vaccins à ARNm pour l'homme et l'animal et construire une vision d'ensemble One Health dans la lutte contre les zoonoses.

## AVANT-PROPOS

Les vaccins constituent un instrument essentiel de santé publique pour la prévention des maladies infectieuses. Les progrès constants de la science et de la technologie ont permis depuis plus d'un siècle des avancées majeures dans les processus de préparation des vaccins et leurs applications, et offrent de grandes promesses sur la résilience et la réponse aux crises sanitaires de notre société. Des recherches scientifiques intenses au cours des dernières décennies ont permis d'utiliser des ARN messagers (ARNm) à titre préventif, voire thérapeutique. L'application à la vaccination de cette technologie pendant la pandémie de Covid-19 a démontré de façon magistrale le saut quantitatif et qualitatif ouvert par cette nouvelle génération de vaccins, dont le développement en quelques mois a permis la diffusion à des milliards de personnes et illustré leur intérêt majeur en santé publique. Se pose désormais la question de l'utilisation future de ces vaccins ARNm, de leur place au sein des autres approches vaccinales et de leur potentiel à aider à la résolution de risques sanitaires de santé publique, tant au niveau national que mondial, question par ailleurs traitée par le Conseil scientifique de l'OMS<sup>12</sup>. Se pose également la question de la capacité de la France à développer cette nouvelle génération de vaccins tant en recherche qu'en développement industriel afin de répondre au mieux aux futurs enjeux de santé publique.

Le présent avis du COVARS répond à une saisine gouvernementale sur l'utilisation future des vaccins à ARNm dans l'anticipation et la gestion de crises sanitaires, tant régionales que globales, et dans la prévention des maladies infectieuses, à l'aune des développements industriels en cours et des améliorations de la technologie à venir. Afin de répondre au mieux à cette saisine le COVARS a procédé dans un premier temps à l'analyse de l'utilisation et de l'intérêt des vaccins à ARNm au cours de la pandémie de Covid19, aux côtés des autres stratégies vaccinales plus classiques également développées dans cette crise sanitaire, en examinant les avantages et les limites de ces vaccins à ARNm. Le COVARS a analysé les facteurs ayant contribué au succès de ces nouveaux vaccins à ARNm, les efforts de recherche et développement en cours dans le monde et les investissements passés ayant permis à certains pays de faire avancer cette nouvelle technologie et d'en faire bénéficier des milliards de personnes.

Puis l'analyse des maladies pouvant bénéficier le plus de l'utilisation de l'ARNm a été réalisée en cohérence avec la mission première du COVARS<sup>3</sup>, à savoir « assurer une veille scientifique sur les risques sanitaires liés aux agents infectieux atteignant l'homme et l'animal, aux polluants environnementaux et alimentaires, et au changement climatique ». Le COVARS a ainsi circonscrit sa réponse à la saisine aux risques liés aux maladies infectieuses émergentes et saisonnières<sup>4</sup> à haut risque sanitaire dans une perspective « *One Health* », et pouvant bénéficier d'une prévention vaccinale. Les autres applications potentielles des vaccins à base d'ARNm dans la prévention des maladies infectieuses endémiques orphelines de vaccins ou le traitement d'autres pathologies, tels que les cancers, les maladies génétiques héréditaires ou les maladies auto-immunes et inflammatoires, sont citées pour leur capacité à faire avancer les connaissances fondamentales, technologiques et cliniques sur ces vaccins.

Enfin le COVARS procède à des recommandations pour une stratégie nationale ambitieuse permettant à la France de devenir un acteur significatif dans ce domaine et d'améliorer sa capacité à faire face à de futurs risques sanitaires affectant la santé publique.

<sup>1</sup> WHO Science Council consultation on mRNA technology (10 janvier 2023) : *new emerging applications for global health*, a WHO science Council review

<sup>2</sup> De plus, en avril 2023, le WHO mRNA Technology Transfer Hub meeting au Cap discutera de futures utilisations de vaccins à ARNm

<sup>3</sup> <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046115261>

<sup>4</sup> Grippe, coqueluche, bronchiolites à RSV

## Table des matières

<b>Résumé Exécutif</b> .....	3
<b>AVANT-PROPOS</b> .....	5
Table des matières .....	6
<b>I. ETAT DES LIEUX DES VACCINS A ARNm DANS LA GESTION DE CRISE COVID-19</b> .....	7
A. Développement des vaccins anti-Covid-19, une histoire aux racines anciennes .....	7
1. Les grandes étapes du développement des vaccins à ARNm .....	7
2. Un développement de vaccins anti-Covid-19 à une vitesse inégalée permise par la technologie ARNm .....	8
3. Composition et immunogénicité des vaccins ARNm anti-Covid-19 .....	10
B. Bilan de l'efficacité des vaccins ARNm dans la lutte contre le Covid-19 .....	12
1. Efficacité des vaccins à ARNm anti-Covid-19 : un succès à relativiser par une durée de protection et une efficacité contre la transmission limitée .....	12
2. Tolérance des vaccins ARNm anti-Covid-19 .....	16
3. Impact sanitaire national et international des vaccins ARNm anti-Covid-19 .....	18
C. Une accessibilité et une acceptabilité des vaccins ARNm inégales .....	19
1. Une accessibilité aux vaccins ARNm très limitée dans les pays à revenus faibles ou modérés (Low and middle income countries, LMICs), un constat à rebours du concept de Santé Globale .....	19
2. Acceptabilité et recours à la vaccination ARNm inégaux au sein de la population française .....	20
<b>II. LE FUTUR DES VACCINS ARNm FACE AUX RISQUES SANITAIRES INFECTIEUX</b> .....	25
A. Avantages et inconvénients des vaccins à ARNm pour l'anticipation et la gestion des risques sanitaires .....	25
B. Les innovations académiques et industrielles en cours de développement .....	27
C - Enjeux stratégiques sanitaires, institutionnels et sociaux des vaccins ARNm .....	30
1. Enjeux stratégiques, de souveraineté et de gestion des stocks de vaccins par temps de crise .....	30
<b>III. PROPOSITIONS POUR L'UTILISATION FUTURE DE VACCINS À BASE D'ARNm</b> .....	34
A - Cadre de priorisation des risques sanitaires infectieux nécessitant le développement de vaccins ARNm .....	34
B - Suggestions du COVARS pour l'utilisation potentielle des vaccins à ARNm dans le contexte de risques sanitaires infectieux .....	35
1. Intérêt potentiel des vaccins à ARNm pour les infections saisonnières .....	35
2. Intérêt des vaccins à ARNm pour les autres infections émergentes à pathogène connu .....	37
3. Intérêt des vaccins à ARNm pour les infections émergentes à pathogène inconnu .....	38
4. Autres applications des vaccins à ARNm pour les agents infectieux sources de crises sanitaires .....	39
5. Autres applications des vaccins à ARNm pour les agents infectieux sources de crises sanitaires .....	40
C - Recommandations du COVARS .....	40

## I. ETAT DES LIEUX DES VACCINS A ARNm DANS LA GESTION DE CRISE COVID-19

### A. Développement des vaccins anti-Covid-19, une histoire aux racines anciennes

#### 1. Les grandes étapes du développement des vaccins à ARNm

L'ARN utilisé pour la vaccination appartient à la classe des ARN messagers (ARNm) découverts en 1963 par François Jacob, André Lwoff et Jacques Monod à l'Institut Pasteur<sup>5</sup>. L'histoire des vaccins à ARNm remonte quant à elle aux années 1990, avec la démonstration par John Wolff de la fabrication chez la souris d'une protéine après injection intramusculaire de l'ARNm<sup>6</sup>. Ce succès sera suivi, en 1993, par l'utilisation in vivo dans un modèle murin, d'ARNm codant la nucléoprotéine du virus influenza encapsulé dans des liposomes, pour induire une immunité cellulaire spécifique du virus<sup>7</sup>. Ces résultats ont constitué les premières preuves de l'immunogénicité d'un vaccin ARNm synthétique et ouvert la voie à une utilisation vaccinale des ARNm.

C'est grâce aux avancées des 20 dernières années que les vaccins à ARNm ont pu réellement voir le jour. En 2005, Katalin Kariko et Drew Weissman ont amélioré la technique par l'incorporation des nucléotides modifiés et par le retrait de contaminants, permettant d'atténuer significativement les fortes réactions inflammatoires provoquées par les ARNm et d'en augmenter l'immunogénicité<sup>8</sup>. L'encapsulation dans des particules lipidiques a également amélioré la stabilité des ARNm et leur passage à travers la membrane des cellules. Le premier essai clinique chez l'Homme a eu lieu au début des années 2000, avec injection d'ARNm dans des cellules dendritiques<sup>9</sup> ouvrant la voie à des développements vaccinaux contre le SIDA, la tuberculose, la grippe, la coqueluche ou les bronchiolites à VRS par exemple. C'est également la combinaison de ces deux facteurs qui a permis le développement exceptionnellement rapide et l'approbation des premiers vaccins synthétiques à base d'ARNm contre la Covid-19 (voir partie 1.b.). (voir figure 1 en annexe 2 pour un historique plus complet des vaccins ARNm).

Cette technologie vaccinale consiste à synthétiser à partir des séquences génétiques des agents infectieux l'ARNm porteur de l'information codant pour la production d'une protéine de l'agent infectieux (ou « antigène ») cible des défenses immunitaires protectrices, puis de l'injecter dans des tissus afin qu'il pénètre dans les cellules qui fabriqueront elles-mêmes transitoirement la protéine en question. Le système immunitaire la reconnaît alors comme si elle était portée par le virus lui-même et active les mécanismes de défense et la réponse mémoire spécifiques. Les avantages multiples en ingénierie moléculaire des vaccins à ARNm ont conduit à leur supériorité sur les vaccins traditionnels en réponse à l'émergence de la Covid-19<sup>10</sup>. Le succès de la vaccination par ARNm dans la lutte contre la Covid-19 ouvre aujourd'hui l'espoir de pouvoir mettre au point en quelques semaines des vaccins contre de nouveaux coronavirus ou variants ou contre différents agents infectieux.

Deux pays ont rapidement anticipé les capacités de cette nouvelle technologie vaccinale et consenti des investissements importants pour soutenir son essor. Ainsi les autorités américaines avaient investi près d'un milliard de dollars dans cette technologie nouvelle, tant dans le domaine public que privé, et renforcé le développement de compagnies de biotechnologie, dont Moderna, en partenariat avec le NIH. En Allemagne les pouvoirs publics ont également fortement investi notamment dans les firmes BioNTech et Curevac. Avant même ces avancées des vaccins à ARNm d'autres pays avaient investi fortement dans la technologie vaccinale des vecteurs viraux recombinants

<sup>5</sup> M Gozlan (2020), Le Monde ; <https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/12/14/laventure-scientifique-des-vaccins-a-arn-messenger/>

<sup>6</sup> Wolff JA. (1990). Science, 247(4949 Pt 1):1465-8. doi: 10.1126/science.1690918.

<sup>7</sup> Martinon F. et al (1993) Eur J Immunol. 23, 7 :1719-22. doi: 10.1002/eji.1830230749.

<sup>8</sup> Karikó K. et al. (2005) Immunity. 23, 2 :165-75. doi: 10.1016/j.immuni.2005.06.008. PMID: 16111635.

<sup>9</sup> Burch PA. et al (2000) Clin Cancer Res. 6, 6 :2175-82.

<sup>10</sup> Hugues TOLOU (2020) <https://www.mesvaccins.net/web/news/16696-l-arn-est-il-l-avenir-des-vaccins%20via%20a%20mesvaccins>

utilisant directement des séquences codantes des pathogènes. Cette dernière est en plein essor depuis la fin des années 90 en particulier au Royaume Uni (Université d'Oxford), en France (sanofi-pasteur, Institut Pasteur) et aux Pays-Bas (Janssen). Cette approche, développée pour la recherche de vaccins contre le SIDA ou contre la tuberculose et le paludisme avec des succès modestes, avait démontré son adaptation à des crises sanitaires majeures avec le succès du vaccin anti-Ebola, autorisé par l'EMA puis par la FDA dès 2018<sup>11</sup>.

Ainsi avant la crise de la Covid-19, il était devenu évident que des plateformes vaccinales utilisant directement le génie génétique et rapidement adaptables à un nouveau pathogène, vecteurs viraux recombinants ou ARNm, étaient des outils de choix en réponse à des émergences infectieuses de grande ampleur. Toutefois, les succès des vaccins à ARNm dans la mise en œuvre pendant la crise sanitaire ne signifient pas qu'ils sont intrinsèquement plus performants, dans la mesure où il reste à déterminer s'ils représentent toujours la meilleure alternative par rapport aux autres approches vaccinales, dans un contexte différent, comme celui d'une maladie saisonnière.

## 2. Un développement de vaccins anti-Covid-19 à une vitesse inégalée permise par la technologie ARNm

Deux à trois mois après le signalement des premiers cas de SARS-CoV2 en Chine et dès la publication de la séquence du génome viral du SARS-CoV-2 le 9 janvier 2020<sup>12</sup>, le développement de vaccins a débuté et tous les types de vaccins ont été proposés mais deux propriétés clés étaient requises: la rapidité de mise au point et développement, et la capacité de produire et à large échelle ces vaccins afin de faire face à cette pandémie, deux qualités particulières des vaccins à ARNm. Ce développement en un temps record de vaccins anti-Covid-19 à base d'ARNm synthétiques a été obtenu, en parallèle au développement de vaccins par vecteurs viraux recombinants, grâce d'une part aux connaissances et résultats d'essais cliniques déjà acquis avec des vaccins élaborés contre deux autres coronavirus responsables d'épidémies de pneumopathies sévères (le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV), et d'autre part à une multiplicité de facteurs d'ordre tant scientifiques et réglementaires que stratégiques, dont :

1. Un investissement de long terme dans le développement de la technologie par la recherche académique et les biotech,
2. Un écosystème de R&D et de partenariats publics/privés, préparé à la réponse en cas de crise, notamment en Allemagne et aux USA,
3. Une mobilisation de fonds sans précédent par les USA et l'Allemagne, pour investir massivement dans la production et l'évaluation clinique de ces vaccins,
4. La connaissance préalable des principaux antigènes cibles des défenses immunitaires contre les coronavirus,
5. La possibilité d'induire sans difficulté majeure à l'aide de la séquence de la protéine Spike du SARS-CoV-2, des anticorps neutralisants responsables pour une large part de la protection contre l'infection et la maladie, grâce à la forte sensibilité du SARS-CoV-2 aux anticorps neutralisants (à l'inverse du VIH dont les propriétés lui permettent d'échapper aux anticorps neutralisants).
6. La mise au point rapide de modèles animaux reproduisant la pathogenèse de l'infection humaine permettant d'évaluer ces vaccins<sup>13</sup>
7. Un changement de paradigme en recherche préclinique et clinique ayant permis des procédures très accélérées des essais de toxicité et d'efficacité et la mise en place de procédures rapides d'autorisation d'utilisation des vaccins dans des circonstances exceptionnelles
8. Une vitesse de développement clinique des vaccins sans précédent avec un premier essai clinique réalisé dès mars 2020<sup>14</sup>, et surtout la mise en place d'un schéma de développement accéléré et une simplification des procédures réglementaires. Ceci a permis aux essais cliniques de phase III des candidats vaccins de débiter dès l'analyse des

<sup>11</sup> -Kieny, M. P. et al. (2016). The Lancet 387, 10027 : 1509–1510.

-<https://www.ema.europa.eu/en/news/first-vaccine-protect-against-ebola>

<sup>12</sup> Elie B. et al (2020). Rev Francoph Lab. 2020(526):57-62. doi: 10.1016/S1773-035X(20)30314-2.

<sup>13</sup> Muñoz-Fontela, C. et al. (2020), Nature 586, 509–515. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2787-6>

<sup>14</sup> Feraoun. Y et al (2021). Med Sci (Paris), 37 : 759-772

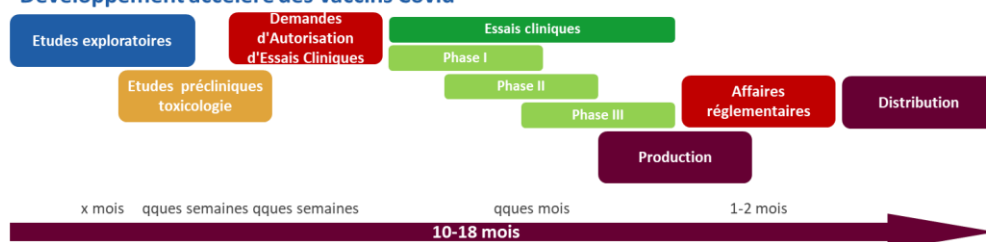


résultats intermédiaires des phases I/II, sans modification des règles d'analyse de la sécurité des vaccins. (voir graphique ci-dessous). De plus la définition de protocoles communs d'essais cliniques d'efficacité (Phase III) par les USA (Opération WARP-Speed) et l'OMS ont permis de démontrer l'efficacité majeure de ces vaccins à ARNm ou à vecteurs viraux recombinants en un temps jamais égalé, de 6 mois après leur conception.

#### Développement traditionnel d'un vaccin



#### Développement accéléré des vaccins Covid



*D'après Krammer 2020. Nature 586:516-527*

#### Graphique : Différence entre le développement de vaccins traditionnel et le développement en temps de pandémie

Parmi les vaccins développés contre la Covid-19 reposant sur des approches très diversifiées, deux vaccins ARNm issus des firmes Moderna et Pfizer BioNTech (respectivement BTN162b ou Comirnaty® et mRNA-1273 ou Spikevax®) ont été homologués par l'OMS au titre de la procédure pour les situations d'urgence, le 31 décembre 2020<sup>15</sup>. Ils ont reçu dès décembre 2020 l'approbation d'urgence des autorités réglementaires, d'abord au Royaume-Uni et aux Etats-Unis, puis en Europe<sup>16</sup> <sup>17</sup>, ouvrant immédiatement la voie à une campagne de vaccination de masse dans les pays ayant accès à cette technologie nouvelle.

En parallèle, les vaccins vectorisés également issus du génie génétique, ou les vaccins inactivés, élaborés selon des approches conventionnelles éprouvées, ont été développés aussi rapidement. Les vaccins à base de protéines recombinantes avec adjuvants, de production plus lourde, n'ont reçu une autorisation qu'un à deux ans plus tard (voir tableau ci-dessous).

La rapidité du développement des vaccins bivalents illustre également les avantages de la technologie ARNm. Alors que le sous-variant BA.5 d'échappement immunitaire d'Omicron apparaît en juillet 2022, la FDA puis l'EMA accordent une AMM conditionnelle à ces vaccins pour leur utilisation chez les personnes de plus de 12 à 18 ans<sup>18</sup>. Cette procédure accélérée s'est justifiée tant par l'expérience importante acquise sur cette classe de vaccins dans cette crise sanitaire (sur les plans d'efficacité et de tolérance), que par l'expérience antérieure en matière de vaccins anti-grippe adaptés à de nouvelles souches circulantes et des données obtenues avec le vaccin bivalent BA.1 par rapport au vaccin original. L'efficacité attendue de ces vaccins bivalents était au moins équivalente (voire supérieure) à celle des vaccins

<sup>15</sup><https://www.who.int/fr/news/item/31-12-2020-who-issues-its-first-emergency-use-validation-for-a-covid-19-vaccine-and-emphasizes-need-for-equitable-global-access>

<sup>16</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-first-covid-19-vaccine-authorisation-eu>

<sup>17</sup> [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210106150575/dec\\_150575\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210106150575/dec_150575_fr.pdf)

<sup>18</sup> -European Medicines Agency, 1 septembre 2022, <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-adapted-covid-19-booster-vaccines-recommended-approval-eu>

originaux<sup>19</sup>. Ces procédures ont permis d'assurer la mise à disposition très rapide de vaccins adaptés au contexte épidémiologique et à la souche circulante dès septembre 2022.

Vaccins et firmes	Technologie vaccinale	Date d'autorisation conditionnelle par l'EMA
<b>Comirnaty® / BioNTech-Pfizer</b> -Souche Wuhan (BNT162b) -Wuhan / Omicron BA.1 -Wuhan/Omicron BA.4-5	ARNm	-21/12/2020 -01/09/2022 -12/09/2022
<b>Spikevax®, Moderna</b> -Souche Wuhan (1273) -Wuhan/Omicron BA.1 -Wuhan/Omicron BA.4-5 <sup>20</sup>	ARNm	-06/01/2021 -01/09/2022 -20/10/2022
Vaxzevria®, AstraZeneca	Vecteur adénovirusChAd3 recombinant (non répliquant)	29/01/2021
Jcovden®, Janssen	Vecteur adénovirus-26 recombinant de type (non répliquant)	11/03/2021
Nuvaxovid®, Novavax	Vaccin sous-unitaire recombinant à nanoparticules avec adjuvant	20/12/2021
VidPrevtyn® Beta, Sanofi Pasteur	Vaccin avec adjuvant à base de protéine recombinante	10/11/2022

**Tableau : Liste des vaccins anti-Covid-19 et originaux et adaptés autorisés en Europe à date (EMA<sup>21</sup>)**

### 3. Composition et immunogénicité des vaccins ARNm anti-Covid-19

L'ARNm contenu dans les vaccins anti-Covid-19 est produit par la transcription *in vitro* d'une séquence d'ADN (synthétique ou clonée dans un ADN plasmidique) codant la protéine S du SARS-CoV-2. Après diverses modifications de l'ARNm accroissant leur stabilité, ces ARNm sont ensuite formulés dans des nanoparticules lipidiques; leur injection par voie intra-musculaire déclenche in vivo une production par les cellules de la protéine S du SARS-COV2 directement proportionnelle à la quantité d'ARN administrée (celle-ci nécessitant actuellement des doses relativement élevées). Les études précliniques ont montré que cette production antigénique induit une réponse immunitaire in vivo contre la protéine S, comportant des anticorps neutralisant efficacement l'entrée du virus dans les cellules et limitant l'infection de façon significative au niveau nasal et pulmonaire<sup>22</sup>.

#### *Immunogénicité des Vaccins monovalents à ARNm :*

Deux injections vaccinales à 1 mois d'intervalle sont nécessaires pour induire des taux d'anticorps neutralisants équivalents à ceux observés après infection. Les doses optimales à injecter ont été définies à 30µg d'ARNm pour le vaccin BioNTech/Pfizer et 100µg pour le vaccin Moderna. Les taux d'anticorps anti-S obtenus sont égaux ou supérieurs à ceux des vaccins vectorisés à adénovirus et très supérieurs aux vaccins inactivés, et sont corrélés à l'efficacité

<sup>19</sup> HAS, recommandations du 19 septembre 2022, *Stratégie vaccinale de rappel contre la Covid-19*. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/strategie\\_vaccinale\\_de\\_rappel\\_contre\\_la\\_covid-19-recommandation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/strategie_vaccinale_de_rappel_contre_la_covid-19-recommandation.pdf)

<sup>20</sup> Avis de la HAS du 19 septembre 2022, *vaccin disponible sur le portail de commande depuis le 30 janvier 2023 en flacon unidose (0,5 mL)*

<sup>21</sup><https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorised#originally-authorised-covid-19-vaccines-section>

<sup>22</sup> Corbett, K. S. et al (2020). N Engl.J. Med 383, 16 :1544–1555. doi : 10.1056/nejmoa2024671 ; Vogel, A. B., et al (2021). Nature 592, 7853 : 283–289. Doi : 10.1038/s41586-021-03275-y

protectrice des vaccins contre l'infection symptomatique<sup>23</sup>. Les anticorps neutralisants induits par la vaccination, comme par l'infection naturelle, sont principalement dirigés contre le site de liaison du virus au récepteur cellulaire, sujet à d'importantes mutations, et sont à l'origine d'une importante pression de sélection sur les variants viraux. Ces vaccins à ARNm induisent également des réponses immunes dirigées contre des régions plus conservées de la protéine S : des anticorps non-neutralisants et des réponses cellulaires T CD4 et CD8, cette dernière étant d'intensité modeste. La mémoire immunitaire induite par ces vaccins atteint en 3 à 6 mois des niveaux équivalents à la mémoire induite par l'infection<sup>24</sup>. L'immunité muqueuse semble par contre relativement modeste.

Cependant chez les sujets âgés de plus de 65 ans, du fait de l'immunosénescence, cette immunogénicité des vaccins à ARNm est diminuée, comme pour tous les vaccins, atteignant néanmoins des titres protecteurs<sup>25</sup>. En cas de déficit immunitaire, notamment à la suite de traitements immunosuppresseurs, le faible niveau de réponse observé a conduit à effectuer trois voire quatre injections de primo-vaccination, parfois avec des résultats insuffisants. Néanmoins, chez des personnes infectées par le VIH bénéficiant d'un traitement antirétroviral efficace, les réponses immunes aux vaccins à ARNm sont comparables à celles des sujets non-immunodéprimés<sup>26</sup>.

Ces taux d'anticorps diminuent rapidement, selon une cinétique classique et une demi-vie d'environ 2 mois<sup>27</sup>. Ce phénomène n'est pas particulier aux vaccins ARNm et se voit, bien qu'à un moindre degré, après infection par SARS-CoV-2. Un effet dose du vaccin pourrait intervenir, dans la mesure où les taux et la durabilité des anticorps sont supérieurs après une injection de 100µg par rapport à 30µg de vaccin<sup>28</sup>. De plus des variants viraux échappant partiellement à ces taux décroissants d'anticorps, réduisent fortement l'activité neutralisante de ces anticorps<sup>29</sup>.

Ainsi des rappels vaccinaux ont été recommandés du double fait de la décroissance des taux d'anticorps et des vagues successives d'échappement viral dans le contexte de cette pandémie persistante. Une injection de ces vaccins à ARNm (à même dose pour Pfizer et mi-dose pour Moderna), permet de ré-amplifier transitoirement, pendant 3 à 6 mois, les réponses anticorps. La supériorité des rappels hétérologues par vaccins à ARNm a été démontrée après primo-vaccination par vaccins vectorisés ou inactivés voire à base de nanoparticules de protéines recombinantes<sup>30</sup>.

### *Immunogénicité des Vaccins bi-valents à ARNm*

Des vaccins à ARNm bivalents composés des protéines S de la souche Wuhan et des sous-variants BA.1 ou BA.5 issus d'Omicron (avec 25µg et 15µg de chaque pour les vaccins Moderna et Pfizer respectivement), amplifient de façon significative mais modérée, d'un facteur 2 à 10, les taux d'anticorps neutralisant ces sous-variants par rapport aux rappels par ARNm monovalent. Ces données ont permis l'autorisation des vaccins bivalents en 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> rappel depuis octobre 2022<sup>31</sup>. Depuis l'introduction des vaccins bivalents BA.4-BA.5 en rappel, une augmentation plus importante des anticorps neutralisants a été observée contre les sous-lignées dérivées de BA.5 (BA.4.6) et de BA.2 (BA.2.75.2) qu'après rappel par vaccin monovalent<sup>32</sup>, cet effet étant cependant moins important sur les sous-variants d'échappement BQ1.1, XBB1.1.<sup>33</sup>

<sup>23</sup> Khoury, D. S. et al (2021). Nature Medicine, 27, 7 : 1205–1211. DOI : 10.1038/s41591-021-01377-8

<sup>24</sup> Goel, R. R et al (2021). Cold Spring Harbor Laboratory. Doi : 10.1101/2021.08.23.457229 ; Sokal, A. et al (2021). Cell, 184, 5 : 1201-1213.e14. Doi : 10.1016/j.cell.2021.01.050

<sup>25</sup> Walsh E et al (2020), N Engl.J. Med 383, 25 : 2439–2450. DOI: 10.1056/NEJMoa2027906 ; Jackson LA et al (2020) ; N Engl.J. Med, 383, 20 : 1920–1931. DOI: 10.1056/NEJMoa2022483

<sup>26</sup> Brumme, Z. L. et al (2022). npj Vaccines 7, 1. Doi : 10.1038/s41541-022-00452-6

<sup>27</sup> Goel, R. R. et al (2021), Science 374, 6572.

<sup>28</sup> Richards NE et al (2021) JAMA Netw Open. 4, 9 : e2124331. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.24331

<sup>29</sup> Planas, D et al. (2021) Nature 596, 7871 : 276–280. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03777-9>

<sup>30</sup> Munro, A., et al (2021). The Lancet 398, 10318 : 2258–2276. Doi : 10.1016/s0140-6736(21)02717-3 ; Cerqueira-Silva, T. et al (2022). The Lancet Infectious Diseases 22, 6 : 791–801. Doi : 10.1016/s1473-3099(22)00140-2 ; Durier, C. et al. (2022) Scientific Reports 12, 1. Doi : 10.1038/s41598-022-24409-w

<sup>31</sup> Chalkias, S. et al (2022). N Engl.J. Med. 387, 14 : 1279–1291. Doi : 10.1056/nejmoa2208343

<sup>32</sup> Zou, J. et al. (2023). N Engl.J. Med. Doi : 10.1056/nejmc2214916

<sup>33</sup> Chalkias, S. et al (2022). N Engl.J. Med. 387, 14 : 1279–1291. doi : 10.1056/nejmoa2208343 ; Wang et. Al. (2021), mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants, Cold Spring Harbor Laboratory; doi: 10.1101/2021.01.15.426911 ; Zou, J. et al. (2022) Nat Commun 13, 1 : 2956. Doi : 10.1038/s41467-

En parallèle l'EMA a autorisé l'utilisation de ces vaccins bivalents en primo-vaccination le 1er septembre 2022<sup>34</sup>. Par ailleurs, la capacité de vaccins à ARNm bivalent à être utilisés en primo-vaccination est en cours d'évaluation chez l'enfant, mais les premières données avec le vaccin (Wuhan-BA.1) dans un petit groupe d'enfants de 6 mois à 5 ans n'ont pas montré de supériorité du vaccin bivalent, voire une légère infériorité, contre la souche ancestrale<sup>35</sup>.

**En conclusion, l'immunogénicité des vaccins anti-Covid19 monovalents et bivalents dirigés contre la spicule du SARS-COV2 est bonne, induisant une réponse anticorps systémique mais de durée limitée, une réponse cellulaire de type T CD8+ mais modeste, et une mémoire immunitaire comparable à la mémoire acquise après infection, mais peu d'immunité muqueuse aux niveau des voies aériennes supérieures.**

Cependant les mutations multiples et l'évolution continue du virus soulignent le besoin de surveillance continue des variants du virus et du contrôle de la l'immunogénicité vaccinale.

## B. Bilan de l'efficacité des vaccins ARNm dans la lutte contre le Covid-19

1. Efficacité des vaccins à ARNm anti-Covid-19 : un succès à relativiser par une durée de protection et une efficacité contre la transmission limitée

### *Données d'efficacité contre les premières vagues de Covid-19 :*

L'objectif minimal de la vaccination anti-Covid-19 initialement fixé par l'OMS, la FDA et l'EMA, était de disposer d'un vaccin sûr et disponible en quantités suffisantes pour vacciner largement et rapidement la population, et capable de réduire la gravité de la maladie en réduisant d'au moins de moitié les hospitalisations dues à la maladie. Les essais cliniques de phase III ont montré une efficacité encore supérieure, permettant une protection de 95% contre les formes symptomatiques de la maladie<sup>36</sup>.

Après autorisation, les premières campagnes de vaccination de masse par vaccins à ARNm ont permis de prévenir dans 95% des cas l'infection symptomatique par le SARS-CoV-2, et dans environ 75% l'infection asymptomatique et la transmission. La figure ci-dessous représente une modélisation à partir des données réelles.

L'estimation de l'efficacité vaccinale en vie réelle en France effectuée sur la base des données recueillies pendant les 6 premiers mois de la campagne ont confirmé une efficacité en vie réelle de 94% contre les formes symptomatiques et les décès<sup>37</sup>. La relation entre le taux d'anticorps neutralisants et l'efficacité protectrice montre une légère supériorité des vaccins à ARNm par rapport aux sur les autres types de vaccins, en particulier par rapport aux vaccins inactivés<sup>38</sup> (voir figure ci-dessous).

Durant les mois suivants de l'épidémie de Covid-19 (1<sup>er</sup> février au 31 mai 2021) une étude de la DREES montre, chez les personnes âgées de 50 ans ou plus montre qu'à son pic, l'efficacité d'un cycle complet sans rappel atteint 90% contre les formes sévères et plus de 85% contre les formes symptomatiques durant les quatre premiers mois<sup>39</sup>.

022-30580-5 ; Collier, A. Y. et al (2023). N Engl.J. Med doi: 10.1056/nejmc2213948 ; Davis-Gardner, M. E. et al (2023) N Engl.J. Med 388, 2 : 183–185. doi: 10.1056/nejmc2214293 ; Kurhade C. et al (2022). Nat Commun. 13,1 :3602. doi: 10.1038/s41467-022-30681-1.

<sup>34</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-adapted-covid-19-booster-vaccines-recommended-approval-eu>

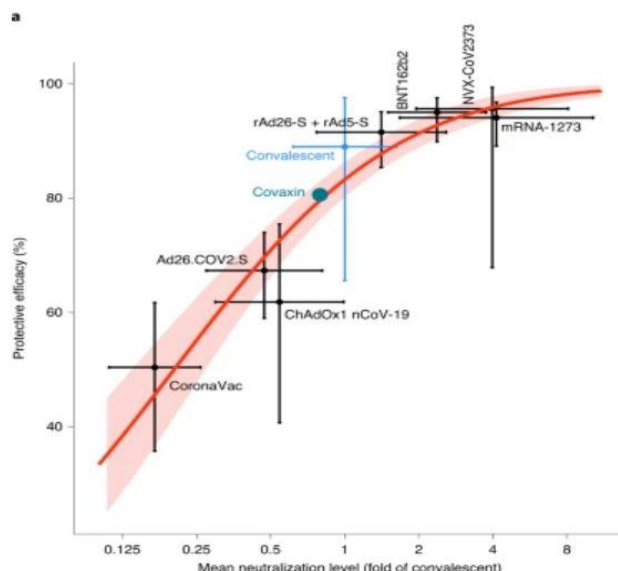
<sup>35</sup> FDA Briefing Document, January 26, 2023, *Future Vaccination Regimens Addressing Covid-19*, Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting

<sup>36</sup> Polack, F.P., et al (2020) N Engl J Med, 2020. 383(27) 2603-2615 ; L.R. Baden, et al; 2021 N Engl J Med 384, 5 : 403–416

<sup>37</sup> Semenzato, L. et al (2022). J. Mossong (Ed.), PLOS ONE 17, 9 : e0274309). Doi: 10.1371/journal.pone.0274309

<sup>38</sup> Khoury, D. S. et al (2021). Nature Medicine, 27, 7 : 1205–1211. DOI : 10.1038/s41591-021-01377-8

<sup>39</sup> Castillo M.S., et al (2022) DREES, <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/les-dossiers-de-la-drees/estimation-de-lefficacite-vaccinale-contre-les-formes-graves>



**Graphique : Modélisation Relation entre le taux d'anticorps neutralisant et l'efficacité protectrice<sup>40</sup>**

De plus la vaccination pendant la grossesse ou l'allaitement permet, par un transfert des anticorps via le placenta<sup>41</sup> et le lait pendant plus de 2 ans, une protection prolongée des nourrissons<sup>42</sup>.

#### *Données d'efficacité : le cas pratique d'Israël, un cas unique d'utilisation de vaccin à ARNm*

Israël constitue un cas d'école à analyser pour deux raisons : le pays a *i)* autorisé uniquement le vaccin à ARNm BNT162b2, ce qui permet de quantifier les bénéfices apportés en population réelle par ce vaccin à ARNm sans avoir à l'isoler des autres types de vaccins, *ii)* commencé les rappels pendant la vague Delta, permettant donc d'évaluer précisément l'efficacité du vaccin ARNm au fur et à mesure de l'apparition de différents variants.

La primo-vaccination a débuté le 20 décembre 2020 chez les populations vulnérables puis a été étendue<sup>43, 44</sup>.

Dans le contexte de la souche initiale et du variant Alpha (de janvier 2021 à avril 2021), l'efficacité du vaccin BNT161b2 a confirmé les résultats des essais cliniques<sup>45, 46</sup>.

L'efficacité des vaccins a ensuite été impactée par le variant Delta<sup>47</sup>, puis, surtout, par le variant Omicron, bien que les études de vie réelle aient montré une bonne efficacité du deuxième rappel vaccinal contre ce variant<sup>48</sup>.

<sup>40</sup> Khoury, D. S. et al (2021). Nature Medicine, 27, 7 : 1205–1211. DOI : 10.1038/s41591-021-01377-8

<sup>41</sup> Gill L. et al (2021). Obstet Gynecol. 137, 5 :894-896. doi: 10.1097/AOG.0000000000004367. ; G-Gray et al. (2021) Am J Obstet Gynecol. 225, 3 :303.e1-303.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.023. ; Beharier O. et al (2021). J Clin Invest. 131, 13 :e150319. doi: 10.1172/JCI150319.

<sup>42</sup> Romero Ramírez DS. et al (2021). Pediatrics. 148, 5 :e2021052286. doi: 10.1542/peds.2021-052286.

<sup>43</sup> Kustin, T. et al (2021). Nature Medicine 27, 8 : 1379–1384. Doi : 10.1038/s41591-021-01413-7

<sup>44</sup> <https://ourworldindata.org/coronavirus>.

<sup>45</sup> Polack, F.P., et al (2020) N Engl J Med, 2020. 383(27) 2603-2615 ; Dagan N et al. (2021) N Engl J Med 384, 15:1412-23. Doi 10.1056/NEJMoa2101765

<sup>46</sup> Ritchie H, et al. Our World in Data. 2020 (<https://ourworldindata.org/coronavirus>. opens in new tab).

<sup>47</sup> Bar-On, Y. M. et al (2021). N Engl.J. Med 385, 15 : 1393–1400. DOI : 10.1056/nejmoa2114255 ; Arbel, R. et al (2021) N. Engl. J. Med. **385**, 2413–2420.

<sup>48</sup> Burki TK (2022). Lancet Respir Med. 2022 Feb;10(2):e19. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00010-8. ; Hunter, D. J. et al. N. Engl. J. Med. 386, 1176–1179 (2022). ; Chagla, Z. et al (2021) Nat. Med. 27, 1659–1660 ; Gruell, H. et al. (2022) Nat. Med. 28, 477–480 (2022) ; Magen, O. et al. (2022). N. Engl. J. Med. 386, 1603–1614. ; Gazit, S. et al (2022). BMJ (p. e071113). BMJ. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071113>; Arbel, R. et al (2022) Nat Med 28, 1486–1490 (2022). DOI : 10.1038/s41591-022-01832-0 ; Regev-Yochay, G. et al (2022). N. Engl. J. Med. 386, 1377–1380

**Tableau : estimations de l'efficacité du vaccins BNT162-b2 en vie réelle en Israël, en fonction de l'apparition des différents variants**

Variant et période d'intérêt	Efficacité contre l'infection / maladie symptomatique	Efficacité contre les formes graves	Efficacité contre l'hospitalisation	Efficacité contre le décès
<b>Souche initiale et Vague Alpha (B.1.1.7) – période de décembre 2020 à juillet 2021</b>	-Infection asymptomatique : 90% -Infection symptomatique : 94% -Formes pauci- ou asymptomatiques : 90% plus de 7 jours après la 2e dose ( <sup>42</sup> Dagan)	62% entre 14 et 20 jours après la 1ère dose et 92% au-delà de 7 jours après la 2e ( <sup>42</sup> Dagan)	74% entre 14 et 20 jours après la 1ère dose et 87% au-delà de 7 jours après la 2de dose ( <sup>42</sup> Dagan)	X
<b>Vague Delta – période de juillet 2021 à décembre 2021 : Période de mise en place du 1er rappel vaccinal (5 mois ou plus après la 2nde dose de primo-vaccination</b>	Réduction des infections d'un facteur de 10 (11.3 chez les plus de 60 ans) après rappel par rapport à la primo-vaccination seule. ( <sup>44</sup> Bar-on)	Réduction des formes sévères d'un facteur de 18 (19.5 chez les plus de 60 ans) après rappel par rapport à la primo-vaccination seule ( <sup>44</sup> Bar-on)	X	Réduction de la mortalité chez les plus de: - 60 ans d'un facteur 15, - 50 ans : de 90% après rappel par rapport à la primo-vaccination seule. ( <sup>44</sup> Bar-on, <sup>45</sup> Arbel)
<b>Vague Omicron – période de Janvier 2022 à maintenant (mise en place du 2nd rappel vaccinal)</b>	Réduction chez les plus de 60 ans d'un facteur 2 plus de 12 jours après le 2e rappel par rapport à un seul rappel ( <sup>44</sup> Bar-on) - Chez les plus de 60 ans : Efficacité de 22% contre l'infection 10 semaines après vaccin, par rapport à un rappel unique. ( <sup>45</sup> Gazit) -Efficacité de 30% contre l'infection chez les professionnels de santé et 43% contre la maladie ( <sup>45</sup> Regev-Yochay)	- Réduction des formes sévères des plus de 60 ans d'un facteur 4 après 2e rappel par rapport à 1 seul rappel. ( <sup>44</sup> Bar-on) -Chez les plus de 60 ans : Efficacité relative de 72% du 2e rappel par rapport au rappel unique ( <sup>45</sup> Gazit)	- Réduction d'un facteur 3 du risque d'hospitalisation près le 2ème rappel par rapport à un seul ( <sup>45</sup> Arbel)	-Réduction de 78% chez les personnes âgées de plus de 60 ans. ( <sup>45</sup> Arbel)

### *Limites de l'efficacité des vaccins à ARNm anti-Covid-19*

Les vaccins à ARNm se sont heurtés, comme les autres vaccins anti-Covid-19, à deux limites : une efficacité plus modeste contre les transmissions secondaires et une faible durabilité de la protection.

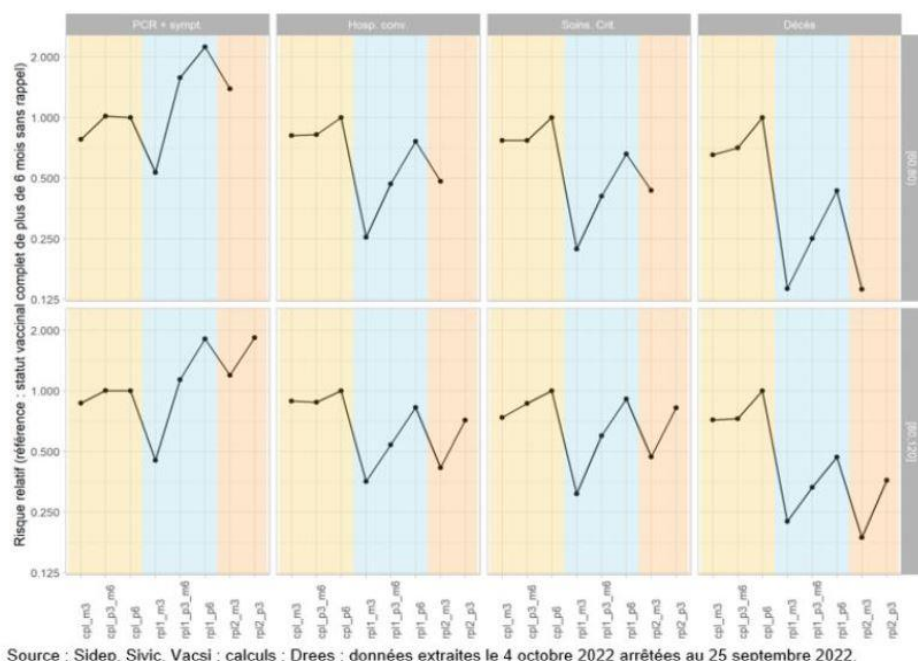
#### *Limite 1 : Une protection de courte durée contre l'infection à SARS-COV-2*



La diminution rapide de l'efficacité des vaccins à ARNm monovalents survient 3 à 6 mois après primo-vaccination ou rappel mais se voit également après vaccins vectorisés ou inactivés du fait de la décroissance des taux d'anticorps et de l'émergence de variants d'échappement immunitaire. On ne dispose pas de données suffisantes pour apprécier la durée d'efficacité des vaccins à base de protéine recombinante à titre de comparaison. Cette baisse d'efficacité clinique face aux variants Omicron semble plus rapide après vaccination qu'après infection naturelle<sup>49</sup>.

En France, les données de la DREES du 4 octobre 2022 (graphique ci-dessous) ont montré : 1) l'érosion en 3 à 6 mois de la protection conférée par le 1er rappel contre l'infection par les sous lignages BA.1, BA2, BA.4/BA.5; 2) la restauration de cette protection par le 2e rappel.

**Graphique 1 : risques relatifs, pour l'ensemble des personnes de 60 ans ou plus, en fonction du statut vaccinal (échelle logarithmique)**



Lecture : pour les statuts vaccinaux, « cpl » signifie « cycle complet sans rappel », « rpl1 » signifie « premier rappel » et « rpl2 » signifie deuxième rappel ; « m3 » signifie « de moins de 3 mois », « p3\_m6 » signifie « de plus de 3 mois et de moins de 6 mois », « p3 » signifie plus de 3 mois et « p6 » signifie « de plus de 6 mois ». Pour une personne de 60 à 79 ans, par

L'efficacité en vie réelle des rappels par vaccins bivalents Wuhan-BA.5 reste élevée contre les formes graves et les décès dus aux variants BA4/5 et BQ1.1, de l'ordre de 85% et 95% respectivement<sup>50</sup>. Une étude du CDC a montré une efficacité des vaccins bivalents de 52% et de 37% contre l'infection symptomatique BA.5 chez les adultes âgés de moins de 50 ans et de plus de 65 ans, respectivement<sup>51</sup>. Des résultats préliminaires d'une étude menée en France par SPF a montré qu'un rappel par vaccin bivalent augmente de 8% la protection contre les infections symptomatiques dues aux variants Omicron BA.5 et BQ1.1 par rapport au vaccin monovalent (soumis à publication).

Cette perte d'efficacité pourrait ne pas être intrinsèquement due aux vaccins à ARNm mais aussi refléter des propriétés biologiques *i)* du virus (une possible limitation de l'immunogénicité des protéines S), *ii)* des anticorps anti-S, ou encore *iii)* les spécificités de l'immunité des muqueuses respiratoires. De plus, cette limite de durée des anticorps ne semble pas être observée dans les développements actuels de vaccins à ARNm dirigés contre d'autres pathogènes tels que le

<sup>49</sup> Tamandjou, C. et al. (2023). Cold Spring Harbor Laboratory. <https://doi.org/10.1101/2023.01.11.23284137>

<sup>50</sup> Link-Gelles, R., et al (2022) MMWR. 71, 29 : 931–939. doi : 10.15585/mmwr.mm7129e1 ; Tenforde MW et al (2022). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 71:1616–1624. DOI: 10.15585/mmwr.mm715152e1 ; Surie D. et al (2022). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 71:1625–1630. ; Lin, D.-Y. et al (2023). New England Journal Doi : 10.1056/nejmc2215471

<sup>51</sup> <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7205e1.htm>

cytomégalo<sup>52</sup>. Des recherches doivent être poursuivies afin de tendre vers un vaccin dit « idéal » (défini comme un vaccin qui empêche de façon durable à un prix abordable pour la société et en une seule injection, toute infection par le virus ciblé, même asymptomatique) ou un calendrier vaccinal approchant cet objectif de protection.

## Limite 2 : Une efficacité contre la transmission de la souche initiale limitée par l'émergence des variants

Les études précliniques ont évalué l'efficacité des vaccins anti-Covid-19 sur la transmission et ont montré une réduction de la charge virale nasale dans la semaine suivant l'infection virale effectuée après deux injections de vaccin BNT162b ou d'une forte dose de vaccin mRNA-1273.<sup>53 54</sup>

Les études en vie réelle, réalisées lors de la circulation du variant Alpha, ont indiqué une efficacité de 75 à 80% contre les infections asymptomatiques au SARS-CoV-2 après primo-vaccination complète à ARNm<sup>55, 56</sup>, et une réduction du risque d'infection d'un facteur 4 douze jours après la 1ère dose du vaccin Cominarty<sup>®57</sup>. Ces études ont ainsi montré une forte efficacité initiale de la primo- vaccination à ARNm sur la prévention de l'infection et du risque de transmission virale.

Cette efficacité vaccinale contre l'infection et la transmission a cependant diminué fortement lors de la vague Delta, puis de la vague<sup>58</sup> Omicron, bien que la prévention soit maintenue contre les formes sévères dues à ces variants. Cette limitation actuelle des transmissions secondaires, facilite le maintien de la circulation du virus mais n'est pas propre aux vaccins à ARNm anti-Covid-19 et touche également les autres types de vaccins.

**Ainsi, les données initiales d'efficacité des premiers vaccins à ARNm anti-Covid-19 monovalents sont excellentes, de l'ordre de 95% contre les formes symptomatiques ou graves et de l'ordre de 75% contre l'infection asymptomatique et la transmission dues à la souche homologue au vaccin. Cette efficacité décroît avec le temps et surtout contre des variants d'échappement immunitaire mais est restaurée par des rappels périodiques et adaptés à ces variants. Ces rappels maintiennent un haut niveau de protection contre les formes sévères mais ne permettent qu'une protection modeste contre les infections asymptomatiques dues à ces variants du SARS-COV2.**

Ces limites des vaccins à ARNm anti-Covid-19 sont également observées avec les vaccins vivants vectorisés ou inactivés, ainsi qu'après vaccination anti-grippale, et pourraient plus refléter certaines limites de l'immunité des voies aériennes supérieures, n'induisant que des taux modestes et peu durables d'anticorps locaux insuffisants à bloquer l'infection par des virus à haut potentiel de variabilité.

## 2. Tolérance des vaccins ARNm anti-Covid-19

Avant la pandémie de Covid-19 et à ce jour, les études précliniques n'ont pas mis en évidence de problèmes majeurs de tolérance des vaccins ARNm. De même, les essais cliniques de phase I et II des vaccins à ARNm dirigés contre d'autres agents infectieux avaient montré la bonne tolérance de ces vaccins bien que ne portant que sur quelques centaines d'individus. Les essais de phase I, II et III portant sur des dizaines de milliers de volontaires ont montré une

<sup>52</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05572658>

<sup>53</sup> Vogel AB et al (2021). Nature 592, 7853 :283-9. Doi : 10.1038/s41586-021-03275-y

<sup>54</sup> Corbett KS, et al (2020) N Engl J Med 383, 6 :1544-55. Doi : 10.1056/NEJMoa2024671

<sup>55</sup> Dagan N et al (2021) N Engl J Med 384, 15:1412-23. Doi : 10.1056/NEJMoa2101765

<sup>56</sup> Tande AJ, et al (2021). Clinical Infectious Diseases 74, 1 : 59–65. Doi : 10.1093/cid/ciab229

<sup>57</sup> Weekes M, et al (2021), *Single-dose BNT162b2 vaccine protects against asymptomatic SARS-CoV-2 infection*. Authorea 2021. <http://dx.doi.org/10.22541/au.161420511.12987747/v1>

<sup>58</sup>- Lyngse, F.P. et al. (2022) Commun 13, 1 : 5760. Doi : 10.1038/s41467-022-33498-0 ; Health Security Agency, (2021) *Sars-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England*, Technical briefing ; Ferguson N. et al (2021) *Report 49 : Growth, population distribution and immune escape of Omicron in England*. Imperial College London.



très bonne tolérance des vaccins à ARNm anti-Covid-19<sup>59</sup>, sans effets indésirables graves mais avec une réactogénicité locale et générale fréquente caractérisée par une inflammation parfois douloureuse et fébrile.

Par la suite, une pharmacovigilance exceptionnellement importante des vaccins contre la Covid-19 – dont les vaccins ARNm – a été mise en place lors des campagnes de vaccination de masse en France, en Europe et aux USA, notamment<sup>60</sup>. Ces études ont confirmé que la tolérance des vaccins ARNm est généralement très bonne. Ainsi l'Ansm rapportait au 19/01/2023, et ce depuis le début de la campagne de vaccination, des taux de 0.10% d'effets indésirables sur plus de 122 190 400 injections avec le vaccin Comirnaty<sup>®</sup> et de 0,14% sur plus de 24 162 300 injections du vaccin Spikevax<sup>®</sup> en majorité attendus et non graves<sup>61</sup>. Chez la femme enceinte<sup>62</sup>, la vaccination ne provoque ni fausses couches ou naissances prématurées<sup>63</sup> ni avortement spontané<sup>64</sup> et n'affecte pas les grossesses obtenues par fécondation in vitro<sup>65 66</sup>.

Néanmoins, depuis l'introduction de la vaccination, divers effets indésirables ont été détectés, pour la plupart légers, dans 70 à 75% des cas sans critère de gravité<sup>67</sup> :

- *Les accidents allergiques* survenus chez les sujets ayant des antécédents d'allergie sévère ont été rapportés dès l'introduction en vie réelle avec une fréquence très basse de 0,32/100 000<sup>68</sup>. Les antécédents d'allergie sévère sont devenus une contre-indication aux vaccins à ARNm<sup>69</sup>. L'hypothèse d'une allergie au polyéthylène glycol contenu dans les lipo-nanoparticules reste à confirmer et il reste à définir si cet effet concerne tous les vaccins à ARNm.
- *Les myocardites et péricardites*, rares de l'ordre de 1/100 000 environ, survenant pour la plupart chez des hommes de moins de 30 ans, sont très majoritairement résolutes, non létales, mais pouvant nécessiter une hospitalisation voire en USI (données<sup>70</sup>). En France les données de l'Ansm et de l'étude EPI-PHARE ont montré un risque 5 fois moindre pour le vaccin Comirnaty<sup>®</sup> (dosé à 30 mcg) que le Spikevax<sup>®</sup> (dosé à 100 mcg<sup>71</sup>), ce qui suggère un effet dose<sup>72</sup>. Ceci a conduit la HAS à privilégier le vaccin Pfizer à la population de moins de 30 ans. Ces effets sont moins fréquents qu'en cas de Covid-19 mais semblent imputables à la vaccination ARNm, du fait : *i*) de l'association élevée après ajustement sur l'infection par SARS-CoV-2) et surtout *ii*) du délai d'apparition très court, moins de deux mois et majoritairement inférieur à 7j après vaccination, notamment après la 2e dose. Toutefois, on ignore à ce jour si l'élément causal en est l'ARNm ou la lipo-nanoparticule.
- *Les troubles du cycle menstruel*, à type de saignement prolongé sont très majoritairement résolutifs dans les deux mois qui suivent l'injection. Ils surviennent chez 50 à 60% après la première injection et chez 60 à 70%

<sup>59</sup> Baden, L. et al (2021). N. Engl. J. Med. 384, 5 : 403–416. Doi : 10.1056/nejmoa2035389 ; Polack, F. P. et al (2020). N. Engl. J. Med. 383, 27 : 2603–2615. Doi : 10.1056/nejmoa2034577

<sup>60</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines>

<sup>61</sup> <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-22-12-2022-au-19-01-2023>

<sup>62</sup> -ANSM, *Enquête de Pharmacovigilance sur les effets indésirables des vaccins Covid19 chez les femmes enceintes et allaitantes*, du 08/10/2020 au 04/11/2021 ; Shimabukuro et al (2021), N Engl J Med 384 : 2273-2282 ; Kachikis A. et al (2021). JAMA Network Open. 4, 8 : e2121310.

<sup>63</sup> Shimabukuro, T. T. et al (2020). N. Engl. J. Med. 384 : 2273–2282

<sup>64</sup> Zauche LH. et al (2021). N Engl J Med 385:1533-1535. ; Magnus MC. et al (2021) N Engl J Med. 385, 21: 2008-2010. ; Kharbanda EO. et al (2021). JAMA. 326, 16 :1629-1631.

<sup>65</sup> Aharon D. (2022) Obstet Gynecol. 139, 4 :490-497. doi: 10.1097/AOG.0000000000004713.

<sup>66</sup> Gill L et al (2021) Obstet Gynecol. 137, 5 :894-896. doi: 10.1097/AOG.0000000000004367 ; Beharier O. et al (2021). J. Clin. Invest. 131, e150319 ; Romero Ramírez DS (2021), Pediatrics 148, 5 :e2021052286. doi: 10.1542/peds.2021-052286.

<sup>67</sup> - ANSM. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/COVID-19-suivi-hebdomadaire-des-cas-deffets-indesirables-des-vaccins>; CRPVs de Bordeaux, Marseille, Toulouse, Strasbourg: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/09/24/20210923-covid-19-vaccins-comirnaty-pfizer-rapport-18.pdf>; CRPVs de Lille et Besançon. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/05/07/rapport-11-moderna-vfa.pdf>

<sup>68</sup> Demoly, P. (2021). Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine 205, 4 : 317–320. Doi : 10.1016/j.banm.2021.01.020

<sup>69</sup> <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>

<sup>70</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/covid-19-mrna-vaccines-comirnaty-spikevax-risk-myocarditis-pericarditis> ;

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/myocarditis.html>; Mevorach D. et al (2021) N Engl J Med. 385, 23 :2140-2149. doi: 10.1056/NEJMoa2109730.

<sup>71</sup> GIS ANSM – CNAM, enquête Epi-Phare <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/11/08/20211108-covid-19-vaccins-rapport-epiphare-myocardite-pericardite.pdf>

<sup>72</sup> HAS, 8 novembre 2021, [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3297260/fr/covid-19-la-has-precise-la-place-de-spikevax-dans-la-strategie-vaccinale](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3297260/fr/covid-19-la-has-precise-la-place-de-spikevax-dans-la-strategie-vaccinale)

après la deuxième<sup>73</sup>, et ce quel que soit le type de vaccin administré, et ne sont pas spécifiques aux vaccins ARNm. Ces troubles ne constituent pas une contre-indication des vaccins ARNm<sup>74</sup>

De plus, l'US-CDC a émis en janvier 2023 une alerte sur un signal préliminaire de survenue d'accident vasculaire cérébral après rappel par vaccin bivalent<sup>75-76</sup>. L'analyse systématique a passé la côte d'alerte et ce signal est en cours d'exploration aux USA mais aucun signal similaire n'a été détecté en France et en Europe.

**Ainsi, les données de pharmacovigilance montrent une tolérance des vaccins ARNm généralement très bonne, hormis une réactogénicité fréquente bien que non sévère, et d'exceptionnels événements graves, notamment de myocardites, semblant associés au dosage du vaccin. Ce dernier point suggère que la fenêtre thérapeutique entre dose efficace et dose tolérée semble relativement étroite. Il reste à déterminer si ces problèmes de tolérance proviennent des ARNm, des lipo-nanoparticules ou plus généralement des vaccins dirigés contre le SARS-CoV-2.**

### 3. Impact sanitaire national et international des vaccins ARNm anti-Covid-19

#### *Une campagne de vaccination française où ont prédominé les vaccins à ARNm*

Un an après le début de la pandémie, ce sont plus de 10 milliards de doses de vaccin anti-Covid-19 qui ont été administrées dans le monde (13 milliards au 16 janvier 2023)<sup>77</sup>, dont 3,5 et 2,5 milliards en Chine et en Inde respectivement. En ce qui concerne les vaccins à ARNm, on estime qu'environ 5 milliards de doses ont été injectées à l'échelle mondiale<sup>78</sup>, principalement dans les pays à hauts revenus<sup>79</sup>.

**Tableau** : nombre de doses de vaccins à ARNm injectées, Source : Our World in Data / 23 Janvier 2023

	France	Union Européenne	Israël
<b>Nombre total d'injections de vaccins ARNm</b>	144 millions	815 millions	19
Vaccin mRNA BTN162b de Pfizer BioNTech	120 millions	661 millions	19 millions
Vaccin mRNA-1273 de Moderna	24 millions	154 millions	0
<b>Proportion de vaccins à ARNm / totalité des doses</b>	94,2%	90%	100%
Proportion de BTN162b / totalité des doses	78,5%	73%	100%
Proportion de mRNA-1273 / totalité des doses	15,7%	17%	0

En France, la campagne de vaccination a débuté le 21 décembre 2020 avec les deux vaccins ARNm et le vaccin à vecteur viral autorisés. A date du 15 janvier 2023, **144 millions d'injections** de vaccins ARNm ont été effectuées, représentant **94%** du total des injections. La place des vaccins ARNm s'est accrue avec le temps et les données de pharmacovigilance, si bien qu'ils représentent la majorité des vaccins administrés<sup>80</sup>. De même, selon SPF, au 7 février 2023, 5, 525,000 doses de rappel adapté au variant Omicron avaient été injectées.

<sup>73</sup> Laganà AS. Et al (2022). Open Med (Wars). 2022 Mar 9;17(1):475-484. doi: 10.1515/med-2022-0452.

<sup>74</sup> ANSM (2022), <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-le-covid-19-periode-du-30-09-2022-au-20-10-2022>

<sup>75</sup> <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/bivalent-boosters.html>

<sup>76</sup> <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vsd/index.html>

<sup>77</sup> Our World in Data, <https://ourworldindata.org/>

<sup>78</sup> Données transmises par l'ANSM

<sup>79</sup> Données Our World in Data

<sup>80</sup> Données transmises la task-force vaccination du Ministère de la Santé en date du 12 janvier 2023

Les vaccins autres qu'ARNm ont principalement été utilisés en primo-vaccination (D1 et D2) et les rappels ont presque exclusivement été effectués avec des vaccins à ARNm (voir figures 2 et 3 de l'annexe 2). La moindre utilisation du vaccin Spikevax<sup>®81</sup> chez les moins de 18 ans du vaccin reflète en partie les recommandations de la HAS en relation avec la survenue un peu plus fréquente de myocardites.

### *Bénéfices sanitaires des vaccins à ARNm anti-Covid-19 en termes de nombre de décès évités*

Les études chiffrant le nombre de morts évités par la vaccination anti-Covid-19 ne portent pas sur les vaccins à ARNm de manière spécifique. En France, la vaccination contre le Covid-19 (tous vaccins confondus) a permis d'éviter 39 000 admissions en soins intensifs et 47.400 décès entre le lancement de la campagne de vaccination en janvier 2021 et août 2021.<sup>82-83</sup> Une modélisation basée sur les données d'excès de mortalité provenant de 185 pays fait état de 19,8 millions de décès liés au Covid 19 morts évités au cours de la première année suivant l'introduction des vaccins en décembre 2020, tous vaccins confondus (voir figure 4 annexe 2). Une étude conduite entre janvier 2020 et avril 2021 dans 32 pays<sup>84</sup> en Europe et en Israël a estimé la réduction de la mortalité grâce aux vaccins à 72%. Ces études reflètent principalement les données de la première année, avant l'apparition des variants.

## C. Une accessibilité et une acceptabilité des vaccins ARNm inégales

### 1. Une accessibilité aux vaccins ARNm très limitée dans les pays à revenus faibles ou modérés (Low and middle income countries, LMICs), un constat à rebours du concept de Santé Globale

La pandémie et la diffusion de variants du SARS-CoV-2 à l'échelle planétaire font de la vaccination un impératif tant sanitaire qu'économique, éthique voire légal, en compromettant le droit à la vie et à la santé<sup>85, 86</sup>. Ainsi, dès janvier 2021, l'OMS a averti contre tout 'nationalisme vaccinal' dans les stratégies d'acquisition des doses par les pays développés. Conscients du défi, les pays développés ont soutenu l'initiative onusienne Covax en avril 2020, qui avait alors pour objectif d'aider les États à négocier conjointement les achats de vaccins à des coûts réduits et de fournir aux LMICs des doses gratuites<sup>87</sup>. Ces initiatives internationales se sont toutefois révélées insuffisantes, puisqu'en octobre 2021, seulement 3% des habitants des LMICs avaient reçu au moins une dose.<sup>88</sup> Cette inégalité persiste puisque si trois quarts de la population des pays à haut revenu ont été vaccinés au moins une fois au 11 janvier 2023, ce n'est le cas que pour un tiers de la population des pays à faible revenu<sup>89</sup>. (voir figure 5 et 6 en annexe 2)

La faible accessibilité à la vaccination dans les LMICs s'explique par une série de facteurs, dont :

- Un manque de capacité d'organisation de campagnes de vaccination de masse et un manque de capital humain formé
- Une chaîne du froid complexe avec la nécessité initialement de maintenir les doses à moins 80 degrés

<sup>81</sup> Note : la convention dans les bases de données est que l'âge mentionné est l'âge de la première dose

<sup>82</sup> Sofonea M. T. et al (2021). *Quantifying the real-life impacts of vaccination on critical COVID-19*. Center for Open Science. <https://doi.org/10.31219/osf.io/6ebxu>

<sup>83</sup> Le site CovidTracker a montré qu'à Paris, le département le plus vacciné de France, la hausse des contaminations en juillet 2021 ne s'est pas traduite par une courbe « en miroir » des décès comme lors des précédentes vagues ou dans un département moins vacciné (comme la Martinique) au cours de la même vague.

<sup>84</sup> Jabłońska K et al.. (2021). *Public Health*. 198:230-237. doi: 10.1016/j.puhe.2021.07.037.

<sup>85</sup> OHCHR, Communiqué de Presse du 9 juin 2021, *Experts de l'ONU : Les gouvernements du G-7 doivent garantir l'accès aux vaccins dans les pays en développement*, <https://www.ohchr.org/fr/2021/06/un-experts-g7-governments-must-ensure-vaccines-access-developing-countries>

<sup>86</sup> <https://news.un.org/en/story/2021/01/1082362>

<sup>87</sup> <https://www.gavi.org/sites/default/files/covid/covax/COVAX-AMC-Donors-Table.pdf>

<sup>88</sup> Joint COVAX Statement on Supply Forecast for 2021 and early 2022 (Accessible ici)

<sup>89</sup> WHO Covid-Dashboard, <https://covid19.who.int/>

- Un coût prohibitif pour de nombreux LMICs compris entre 14 et 31 dollars par dose en 2021 pour les vaccins à ARNm, les autres vaccins coûtant 9 dollars pour le vaccin Janssen ou étant accessibles à prix coutant pour le vaccin AstraZeneca, mais 19 dollars pour le vaccin Sanofi<sup>90-91</sup>.
- Une production initialement limitée. La création du centre de production de vaccins ARNm financé par l'OMS/CEPI en Afrique du Sud, ou le développement d'un site de production au Kenya devraient permettre d'améliorer l'accessibilité à ces vaccins.
- Un système de brevets laissant les LMICs sans possibilité effective d'accéder à ces vaccins par des biais autres que les mécanismes tels que la Global Alliance for Vaccines and Immunizations (GAVI)<sup>92</sup>, jusqu'à la déclaration du gouvernement américain du 5 mai 2021 ouvrant la possibilité aux LMICs d'accéder librement à ces brevets.

Dans ces pays l'implémentation des autres technologies de vaccins anti-Covid-19, dont certains étaient moins efficaces, a cependant permis de débiter des vaccinations avant les vaccins ARNm.

## 2. Acceptabilité et recours à la vaccination ARNm inégaux au sein de la population française

Les données d'acceptabilité concernent l'ensemble des vaccins anti-Covid-19 proposés et pas seulement les vaccins à base d'ARNm. Néanmoins, la forte prépondérance d'utilisation des vaccins à ARNm, permet d'apprécier l'acceptabilité pour la population française de l'innovation que représente cette classe de vaccins.

### *Acceptation vaccinale : un scepticisme d'avant campagne vaccinale amplement réduit lors de la généralisation de la vaccination en population générale*

Avant le lancement de la campagne de vaccination, l'acceptabilité de la vaccination par la population française était faible, comme le montre l'enquête CoviPrev menée par SPF en novembre 2020, dans laquelle seuls 53% de 2 000 adultes de France métropolitaine voulaient certainement ou probablement se faire vacciner<sup>93</sup>. Les raisons le plus souvent citées étaient : la sécurité des vaccins (67%), la préférence d'autres moyens de prévention comme les gestes barrières (33%) ; un comportement contre la vaccination en général (18%).

Après le lancement de la campagne de vaccination, la confiance a largement progressé en population générale : entre juillet et septembre 2021, l'enquête CoviPrev montre que 77% à 87% de la population interrogée y était favorable, et ce jusqu'en janvier 2022 lors de la mise en place du rappel en population générale (quasi-exclusivement par vaccins à ARNm). Globalement, les hommes, les personnes de plus de 65 ans, les CSP+, et les personnes percevant le virus comme grave, sont les plus favorables à la vaccination. Cette adhésion à la vaccination reflète sans doute l'impact du passe sanitaire instauré dès juin 2021 (voir figure 7 annexe 2). Depuis la fin du passe sanitaire, selon l'enquête CoviPrev de septembre 2022, le taux de personnes sûres de ne pas changer d'avis parmi les 6,5% ne voulant pas se faire vacciner, avait diminué à 60%.

Il n'apparaît pas de spécificité concernant l'acceptabilité des vaccins ARNm en comparaison aux autres vaccins. En mai 2021, lors de la généralisation de la vaccination, 68 % et 61 % des Français jugeaient sûrs les deux vaccins ARNm (enquête COVIREVAC vague 1). Parmi les hésitants, les vaccins à ARNm étaient moins l'objet de craintes (6% et 9% contre les deux vaccins à ARNm, 50% contre le vaccin à vecteur viral)<sup>94</sup>. Ces différences s'expliquaient alors par des différences de perceptions de l'efficacité et de la sécurité des vaccins (tableau ci-dessous).

<sup>90</sup> Wouters OJ. et al (2021). Lancet. 2021 Mar 13;397(10278):1023-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00306-8.

<sup>91</sup> Espiner T (2021). AstraZeneca to take profits from COVID vaccine. BBC News. <https://www.bbc.com/news/business-59256223>(accessed March 1, 2022).

<sup>92</sup> Sachs, J. D. et al (2022). The Lancet 400, 10359 : 1224–1280

<sup>93</sup> Santé publique France (2020). COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 3 décembre 2020.

<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/300708/2843272>

<sup>94</sup> Enquête COVIREIVAC, mai 2021, les français et la vaccination: <http://www.orspaca.org/sites/default/files/enquete-COVIREIVAC-rapport.pdf>

Variable	Efficace (très ou assez)		Sûr (très ou assez)	
	N	%	N	%
<b>Vaccins</b>				
<b>AstraZeneca</b>	1436	47,0	1047	34,3
<b>Pfizer</b>	2141	70,0	2084	68,2
<b>Moderna</b>	1921	62,9	1867	61,1
<b>Janssen</b>	1283	42,0	1165	38,1
<b>Sputnik</b>	676	22,1	574	18,7

**Tableau : Part de la population des 18 ans et plus donnant une réponse positive sur l'efficacité et de la sécurité des vaccins contre la Covid-19 / enquête COVIREVAC vague 1 (mai 2021, lors de l'extension de la vaccination en population générale).**

### *Etiolement de l'acceptabilité des vaccins à ARNm au fur et à mesure de la campagne vaccinale*

Ce jugement favorable en faveur des vaccins ARNm a progressivement diminué : En juillet 2021, les deux vaccins à ARNm étaient jugés sûrs par respectivement 63% et 54% des Français<sup>95</sup>, mais seulement 59% et 48% des répondants en mai 2022 (SLAVACO vague 4 du 25 avril au 9 mai 2022).

	Efficacité contre les formes graves			Efficacité contre la transmission			Sûreté		
	Très efficace ou assez efficace	Pas très efficace ou pas du tout efficace	Ne sait pas	Très efficace ou assez efficace	Pas très efficace ou pas du tout efficace	Ne sait pas	Très sûr ou assez sûr	Pas très sûr ou pas du tout sûr	Ne sait pas
<b>Pfizer</b>	64,6 %	15,6 %	19,8 %	48,3 %	30,3 %	21,3 %	58,9 %	21,3 %	19,8 %
<b>Moderna</b>	49,7 %	18,3 %	32,0 %	39,3 %	31,8 %	29,0 %	48,0 %	25,8 %	26,2 %

**Tableau : perception de l'efficacité et la sûreté des vaccins Pfizer et Moderna, enquête COVIREVAC Vague 2 – SLAVACO Vague 4, 25 avril – 9 mai 2022 sur un échantillon de 2000 personnes**

Une étude récente portant sur 23 pays a confirmé le recul relatif de l'acceptabilité des vaccins dans le contexte d'une crise sanitaire durable et estimé le niveau d'hésitation vaccinale vis à vis des rappels à 26% dans la population française. Cette hésitation touche principalement les femmes, les sujets jeunes ou n'ayant pas fait d'études supérieures<sup>96</sup>.

### *Méfiance et diffusion de « Fake News » relatives au vaccins ARNm*

La baisse de confiance dans les vaccins ARNm au cours de la campagne de vaccination résulte pour partie de la diffusion de nombreuses fausses informations « fake news » et théories non fondées sur la science<sup>97</sup> sur les réseaux sociaux concernant l'efficacité des vaccins à ARNm. Nombre de ces fausses informations, devenues virales, ont généré de l'inquiétude voire de la méfiance au sein de la population jusqu'au rejet dans certaines couches de la société. Les effets de cette désinformation sont difficiles à évaluer mais ont, *a minima* entravé le recours à la vaccination.

Les ARNm ont notamment été accusés via les réseaux sociaux d'être la cause de:

- « *explosion de myocardites* » chez les sportifs de haut niveau, visionnée 2,6 millions de fois<sup>98</sup>,

<sup>95</sup> <http://www.orspaca.org/sites/default/files/Covireivac-note2-v3.pdf>

<sup>96</sup> Lazarus, J. V., et al (2023). A survey of COVID-19 vaccine acceptance across 23 countries in 2022. Nature Medicine. Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02185-4>

<sup>97</sup> - Nightingale S. et al (2021), 2021 Jan 27.: arXiv:2006.08830v2. Nielsen RK. Et al (2021). Oxford, UK: Reuters Institute for the Study of Journalism, Oxford Internet Institute and Oxford Martin School, University of Oxford.

<sup>98</sup> [https://twitter.com/GeneralMCNews/status/1610118647179251712?s=20&t=zMK1flla-WTJxva\\_o\\_E0Qg](https://twitter.com/GeneralMCNews/status/1610118647179251712?s=20&t=zMK1flla-WTJxva_o_E0Qg).

- fausses couches après la vaccination de la mère
- poussées de maladies auto-immunes<sup>99</sup>
- « danger lors d'une transfusion sanguine d'un vacciné vers un non-vacciné »
- « toxicité et dommages irréversibles sur les organes vitaux des enfants »<sup>100</sup>
- « tempête cytokinique » entraînant « la destruction des organes puis la mort »<sup>101</sup>
- « modifications génétiques avec risque d'incorporation des vaccins dans le génome d'autres virus<sup>102</sup>

Plusieurs éléments contribuent à cette méfiance vis-à-vis des vaccins ARNm :

- méfiance préexistante vis-à-vis des vaccins classiques, sur leur composition (adjuvants notamment), leurs effets secondaires et leur efficacité, chez 17% des Français<sup>103</sup>.
- Utilisation d'une technique inconnue du grand public (ARNm), perçue comme « expérimentale » et donc potentiellement « dangereuse » ayant contribué à l'hésitation vaccinale et radicalisé les anti-vaccins.
- développement et mise sur le marché particulièrement rapides faisant craindre la suppression d'étapes de sécurité.
- climat de vigilance, voire de défiance dans une partie mineure de l'opinion, vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique ou des autorités de santé publique à la suite de certains scandales sanitaires (Mediator, Levothyrox, Dépakine, affaire du sang contaminé, Chlordécone aux Antilles).
- précautions prises en toute transparence par les autorités de santé qui ont pu être récupérées à des fins de désinformation et détournées par les réseaux antivax, à l'image de la décision de la HAS de réserver aux plus de 30 ans les doses de vaccin Moderna, précisément pour limiter un risque de myocardite avéré mais infime<sup>104</sup>.

Pour lutter contre ces inquiétudes, la communauté scientifique, le COSV et les medias, notamment ont travaillé ensemble pour proposer un contre-discours étayé. Le rôle important des media est à souligner dans ce travail de veille, de vérification et de diffusion d'une information scientifiquement robuste rendue plus accessible par la création de contenus graphiques et audiovisuels illustrant des mécanismes parfois difficiles à appréhender pour des non-scientifiques.

Inquiétudes sur la plateforme ARNm	Explications scientifiques
<b>Rapidité du développement faisant craindre un recul insuffisant sur d'éventuels effets secondaires</b> <sup>108</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Priorisation du développement et de la production des vaccins prioritaire dans le monde entier, d'où leur mise rapide sur le marché.</li> <li>- respect des 3 phases de validation nécessaires à tout vaccin.</li> <li>- autorisations européennes répondant à tous les critères de sécurité.</li> <li>- Développement scientifique des vaccins à ARNm depuis plus de 15 ans.</li> </ul>
<b>Modification de notre ADN / matériel génétique</b>	- absence de contact entre l'ARNm vaccinal et l'ADN, et destruction rapide dans la cellules d'où l'absence de risque d'« anomalie génétique irréversible ».
<b>Atteinte de la fertilité</b>	- absence d'atteinte de la fertilité des couples vaccinés.
<b>Survenue de décès du fait de l'injection du vaccin ARNm</b>	- aucun lien de causalité entre les décès de personnes vaccinées et le vaccin lui-même.

<sup>99</sup> Felten R et al (2021) *Vaccination against COVID-19: Expectations and concerns of patients with autoimmune and rheumatic diseases*. Lancet Rheumatol.

<sup>100</sup> Robert Malone, pionnier des vaccins ARNm: "je déclare que la protéine native Spike est toxique" | FranceSoir, <https://www.francesoir.fr/videos-les-debriefings-videos-ne-pas-manquer/robert-malone-pionnier-des-vaccins-arnm-je-declare-que>

<sup>101</sup> Pr Dolores Cahill : Des gens mourront après avoir été vaccinés contre le COVID-19 – Nouveau Monde (nouveau-monde.ca), <https://nouveau-monde.ca/pr-dolores-cahill-des-gens-mourront-apres-avoir-ete-vaccines-contre-le-covid-19/>

<sup>102</sup> Cette théorie a prospéré avec l'appui de la généticienne controversée Alexandra Henrion-Caude et de l'inféctiologue Christian Perronne (banni par l'APHP de l'hôpital Raymond Poincaré de Garches)

<sup>103</sup> <https://www.ipsos.com/fr-fr/les-francais-majoritairement-favorables-la-vaccination>

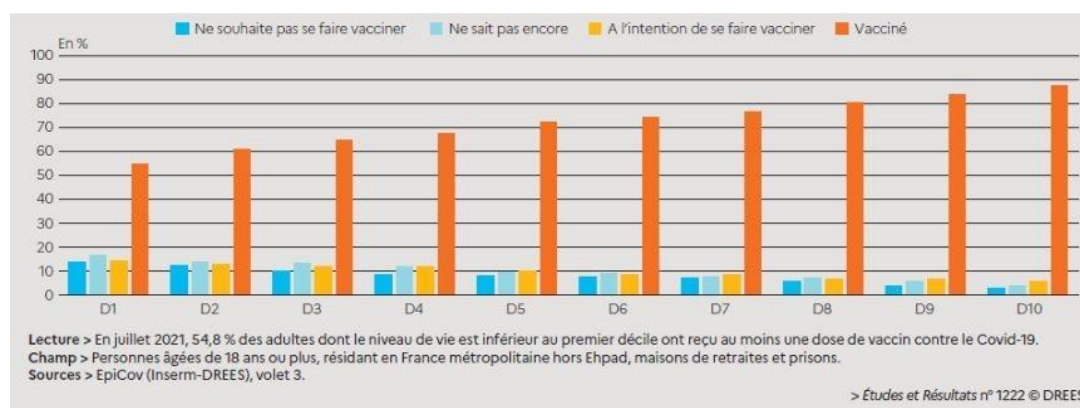
<sup>104</sup> Avis de la HAS de novembre 2021, [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3297260/fr/covid-19-la-has-precise-la-place-de-spikevax-dans-la-strategie-vaccinale](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3297260/fr/covid-19-la-has-precise-la-place-de-spikevax-dans-la-strategie-vaccinale)

**Tableau : Inquiétudes sur les vaccins ARNm ayant circulé durant la crise et contre-arguments fondés sur la science**

Par ailleurs, il faut souligner le fait que la sous-utilisation du vaccin à base de protéines recombinantes Nuvaxovid<sup>®</sup>, duquel il était attendu qu'il rassure les personnes hésitantes à se faire vacciner avec un vaccin ARNm, et la faible adhésion au vaccin Astra-Zeneca ont montré que les rouages de l'hésitation vaccinale dépassent amplement le cadre des vaccins ARNm.

*Gradient social d'accès à la vaccination et d'acceptabilité*

L'enquête Epidémiologie et conditions de vie (EpiCov) de l'INSERM et de la DREES de juillet 2021 révèle des inégalités sociales marquées quant au recours à la vaccination anti-Covid-19<sup>105</sup>. Cette enquête ne concerne pas seulement les vaccins ARNm, mais en est représentative, dans la mesure où ils ont constitué plus de 91% des doses injectées. On observe en effet un gradient social quasi-linéaire dans le recours à la vaccination qui traverse la société, du premier au dernier décile de niveau de vie<sup>106</sup> : seuls 55 % des adultes à niveau de vie inférieur au 1er décile (les 10 % de personnes dont le niveau de vie est le plus faible) avaient eu recours à la vaccination, contre 88 % des adultes à niveau de vie supérieur au dernier décile (les 10 % les plus aisés), soit plus de 30 points d'écart. Des constats identiques ont été faits pour le niveau d'études ou la catégorie socioprofessionnelle.



**Graphique : Recours à la vaccination selon le niveau de vie, DREES, Recours à la vaccination contre le Covid-19 : de fortes disparités sociales, Février 2022**

Néanmoins ce gradient social est classique des inégalités en santé dans le recours aux soins même s'ils sont gratuits, comme la vaccination<sup>107</sup>. De nombreux facteurs conduisent à une moins grande capacité à intégrer les messages de prévention et à gérer leur capital santé chez les personnes les moins aisées et éduquées. Lors de l'épidémie de Covid-19, ce gradient socialement construit s'explique également par un phénomène de défiance envers les autorités<sup>108</sup>.

*Un problème d'accessibilité à la vaccination des populations précaires et vulnérables*

Ce point n'est pas spécifique des vaccins à ARNm mais, dès le début de la campagne de vaccination, le taux de vaccination est apparu particulièrement faible chez les personnes précaires, les migrants, les gens du voyage<sup>109</sup>,

<sup>105</sup> Bajos N. et al. (2021), Recours à la vaccination contre le Covid-19 : de fortes disparités sociales, DREES, Etudes et Résultats n°1222, Février 2022

<sup>106</sup> Revenus disponibles totaux d'un ménage rapportés au nombre d'unités de consommation (le premier adulte compte pour une unité, les autres personnes de 14 ans ou plus pour 0,5 unité et les enfants de moins de 14 ans pour 0,3 unité).

<sup>107</sup> Jusot F. et al (2019), Revue Française d'Economie, 34, 1, : 133-181. ; Jusot F. (2021), "Les inégalités face à la santé", Collège des économistes de santé

<sup>108</sup> Bajos, N.. (2022). S. K. S. Patel (Ed.), 17, 1 : e0262192. doi :10.1371/journal.pone.0262192 ; Bajos, N., Spire, A. et al (2022). *When Lack of Trust in the Government and in Scientists Reinforces Social Inequalities in Vaccination Against Covid-19*. Frontiers in Public Health vol 10.

<sup>109</sup> SPF, Vaccination contre la Covid-19, rapport du 6 mars 2022 ; T Roederer et al, Enquête PreVac <https://www.santepubliquefrance.fr/view/content/434898/full/1/511961>



traduisant l'existence de facteurs limitant soit leur accès, soit leur recours/acceptation de la vaccination<sup>110</sup> comme le montre une enquête analysant à Marseille la couverture vaccinale anti-Covid-19<sup>111</sup> : en décembre 2021, seuls 45% des personnes vivant à la rue, dans les bidonvilles ou les lieux informels, et des gens du voyage avaient reçu au moins une injection, alors que le taux de primo-vaccination en population générale était de 78%<sup>112</sup>. Ce faible taux de vaccination peut être expliqué par plusieurs obstacles pratiques : faible mobilité, nécessité d'un accès internet prendre rendez-vous<sup>113</sup>, faible priorité donnée à la prévention par ces groupes de population au regard des autres besoins essentiels pour la survie<sup>114</sup>, barrière de la langue<sup>115</sup> ou encore la distance élevée du site de vaccination<sup>116</sup>. Ces constats ont conduit le COSV à émettre des avis afin de faire progresser la couverture vaccinale des populations les plus précaires (Annexe). Sous l'égide de SPF, un collectif d'associations et de chercheurs s'est constitué pour améliorer cet accès à la vaccination des plus défavorisés par des actions « d'aller-vers » et des contenus adaptés<sup>117</sup>.

---

**En conclusion : cette nouvelle génération de vaccins à ARNm contre la COVID19 a démontré:**

- une très grande rapidité de développement grâce aux connaissances antérieures et au déploiement rapide des essais cliniques
- une très grande rapidité de production à large échelle permettant des campagnes de vaccination étendues à la population générale adulte un an après l'apparition de l'épidémie de SARS-COV2, ainsi qu'une capacité d'adaptation rapide à l'émergence de variants viraux par la production de vaccins bi-valents
- une bonne immunogénicité et efficacité préventive de ces vaccins contre les formes graves de la Covid-19 à tous les âges de la vie
- une bonne tolérance permettant leur utilisation chez les nourrissons de plus de 6 mois, la femme enceinte et les immunodéprimés, malgré la limitation par les déficits immuns,
- une acceptabilité globalement satisfaisante par la population

**Des limites sont cependant apparues qui pourraient ne pas être spécifiques des vaccins à ARNm :**

- une efficacité plus limitée contre l'infection et la transmission, notamment par les variants viraux
- une durabilité limitée, fortement impactée par la variabilité du SARS-COV2,
- une fenêtre thérapeutique relativement étroite qui pourrait limiter le développement futur de vaccins multivalents.
- Un étiolement progressif de l'acceptabilité de la vaccination par ARNm

**L'évolution future de la pandémie restant inconnue, de nombreuses questions demeurent sur les modalités de poursuite de ces vaccinations et de la place future des ARNm dans l'arsenal des vaccins anti-Covid-19, avec une orientation actuelle vers une pratique saisonnière de la vaccination (mais qui reste à confirmer en fonction des données de l'épidémiologie).**

---

<sup>110</sup> Avis du 4 mars 2021 relatif à la vaccination des personnes en situation de grande précarité, avis du 14 juin 2021 relatif au renforcement de la communication à destination des migrants et des personnes issues de la migration ; note du 23 mars 2022 relative aux disparités sociales d'accès et de recours à la vaccination anti-Covid-19

<sup>111</sup> T Roederer et al.(2021, *Enquête PreVac sur la précarité et l'accès à la vaccination contre la Covid- 19*, 15 novembre au 22 décembre 2021, accessible ici <https://www.santepubliquefrance.fr/view/content/434898/full/1/511961>

<sup>112</sup> SPF, Point épidémiologique Covid-19 du 23 décembre 2021

<sup>113</sup> National Collaborating Centra for Determinants of Health, Supporting COvid-19 vaccine uptake among people experiencing homelessness or precarious housing in Canada, 2021

<sup>114</sup> Story A et al (2014) BMC Public Health. 14, 44, doi : 10.1186/1471-2458-14-44 ; Buechler CR et al (2020) Heliyon. 6, 3 :e03474

<sup>115</sup> Guivarch A. et Martin E. (2020), Obstacles au rattrapage vaccinal chez les migrants et primo-arrivants et solutions pour y remédier, HAL, <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02993718/document>

<sup>116</sup> SPF, Lutte contre la Covid-19 auprès des personnes en grande précarité en France, février 2022

<sup>117</sup> <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/mobco-une-mobilisation-de-connaissances-pour-favoriser-l-acces-a-la-vaccination-contre-la-covid-19-des-populations-en-situation-de-precarite>



## II. LE FUTUR DES VACCINS ARNm FACE AUX RISQUES SANITAIRES INFECTIEUX

Le risque croissant d'émergence de nouveaux pathogènes représentant un risque majeur pour la santé globale impose d'accélérer la disponibilité de contre-mesures médicales au sein desquelles les vaccins ARNm devront occuper une place importante. L'apport potentiel des vaccins ARNm dans les luttes futures contre les agents infectieux dépasse amplement le cadre des émergences et des pandémies et ceux-ci pourraient également jouer un rôle pivot dans la lutte contre d'autres agents infectieux et participer à la lutte contre la résistance aux antimicrobiens (AMR), considérée comme l'une des 10 plus grandes menaces de santé publique<sup>118</sup>.

Le développement de recherches sur ces vaccins à ARNm et de capacités industrielles de production à large échelle en cas de pandémie, constitue donc un axe stratégique majeur dans la préparation contre les risques sanitaires liés aux agents infectieux.

### A. Avantages et inconvénients des vaccins à ARNm pour l'anticipation et la gestion des risques sanitaires

L'apport d'un vaccin face à un risque sanitaire d'ordre infectieux dépend, outre de son efficacité de protection, de sa capacité à s'adapter à la variabilité des pathogènes à l'exemple des variants du SARS-CoV-2, de sa durée de protection, de sa tolérance, de sa capacité à être produit rapidement et massivement et de son coût.

Les vaccins à ARNm sont particulièrement adaptés aux situations d'urgence (dont les pandémies) en raison des capacités importantes et rapides de production qu'offre cette technologie. Ce sont, avec les vaccins à base de vecteurs viraux vivants recombinants, les deux technologies les mieux adaptées à l'urgence, car s'adaptant facilement aux plateformes de fabrication dans lesquels les chaînes d'approvisionnement et les processus en aval sont identiques pour chaque produit<sup>119</sup>.

Toutefois, si la supériorité des vaccins à ARNm s'est manifestée durant la crise de la Covid-19, cette technologie pourrait ne pas avoir d'avantages sur les autres approches vaccinales, notamment hors émergence ou pour des raisons notamment de coût. Ainsi malgré leur bonne adaptation aux situations d'urgence, plusieurs problématiques récurrentes nécessitent cependant de relativiser leur supériorité au long-terme sur d'autres technologies vaccinales.

**Ainsi les nombreux points positifs des vaccins à ARNm pourraient être contrebalancés par certains points négatifs relevant pour la plupart de nombreuses inconnues persistant malgré l'accumulation rapide de connaissances au cours de la pandémie de Covid-19, ou relevant des problèmes de transfert technologique et de coût, nécessitant des recherches technologiques et immunologiques pour optimiser davantage les futurs vaccins à ARNm.**

<sup>118</sup> <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>

<sup>119</sup> Graham BS (2020) Science 368, 6494: 945-946. doi: 10.1126/science.abb8923

**Tableau 1 : avantages et limites des vaccins à ARNm dans un contexte pandémique**

<b>Avantages des vaccins ARNm</b>	
<i>Rapidité de développement</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Processus de développement rapide en 3 étapes majeures : 1) identification et conception d'un antigène cible 2) Conception de séquence en acides nucléiques, 3) Fabrication de plasmide, d'ARNm et de nanoparticules lipidiques</li> <li>- Développement préclinique possible en quelques semaines à condition que la cible antigénique soit identifiée et sa conformation connue,</li> </ul>
<i>Conformation/ Adaptabilité</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Expression des antigènes in vivo dans la même conformation (native) que le pathogène, comme pour les vecteurs viraux recombinants.</li> <li>- Plasticité technologique élevée par modification et adaptation des séquences vaccinales à l'évolution antigénique des pathogènes et aux besoins d'introduction de nouveaux antigènes vaccinaux, comme pour les vaccins vectorisés.</li> </ul>
<i>Versatilité / multivalence</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Expression simultanée possible de plusieurs antigènes mais leur nombre maximal et les limites de co-formulation en dose unique sont encore inconnus</li> <li>- Adaptation rapide de la séquence aux mutations du pathogène</li> <li>- Adaptabilité des processus de conception et production à de nouveaux pathogènes</li> </ul>
<i>Immunogénicité, Efficacité</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Induction de réponses immunes spécifiques humorales (anticorps) et à un moindre degré, cellulaires (lymphocytes T)</li> <li>- Efficacité démontrée dans la prévention des formes graves de Covid-19, mais à un moindre degré contre l'infection et la transmission</li> </ul>
<i>Tolérance</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Approche vaccinale sûre depuis les étapes de conception à la production</li> <li>- Bonne tolérance en dehors d'une réactogénicité fréquente mais peu sévère et d'exceptionnels effets indésirables graves semblant liés à la dose</li> <li>- Utilisation possible chez les sujets immunodéprimés, et pendant la grossesse</li> </ul>
<i>Production standardisée / simplifiée</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Production par synthèse chimique seule ne nécessitant pas de culture.<sup>120</sup></li> <li>- Production standardisée et industrielle en grande quantité, adaptée en situation de pandémie.</li> </ul>
<b>Inconvénients des vaccins à ARNm</b>	
<i>Durabilité encore incertaine</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Décroissance rapide des taux d'anticorps efficaces qui pourrait être résolue par l'augmentation des doses si leur tolérance le permet, ou par l'approche d'ARN auto-réplicatifs</li> </ul>
<i>Tolérance</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Exceptionnels effets indésirables graves semblant liés à la dose suggérant une fenêtre thérapeutique étroite pouvant limiter les développements en vaccins ARNm multi-valents</li> <li>- Tolérance inconnue avant l'âge de 6 mois</li> </ul>
<i>Manque de thermo-stabilité</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fragilité des molécules ARNm, et processus de conservation et transport complexes</li> <li>- Chaîne du froid extrêmement stricte, bien que de nouveaux modes de conservation moins contraignants (lyophilisation) soient à l'étude.</li> </ul>
<i>Limites commerciales et de Transfert de technologie</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prix actuel des doses de vaccin anti-Covid plus élevé que ceux d'autres approches vaccinales, mais pourrait devenir inférieur à l'avenir</li> <li>- Chaines d'approvisionnement limitées en réactifs primaires</li> <li>- Dépenses d'exploitation (OPEX) élevées</li> <li>- Production nécessitant un capital humain très qualifié</li> <li>- Barrières de propriété intellectuelle à l'entrée</li> <li>- Méthodes et techniques de fabrication protégées par des secrets commerciaux.</li> <li>- Transfert de technologie ARNm difficile, complexifiant leur accessibilité dans les LMICs</li> </ul>

<sup>120</sup> Gebre MS et al, Cell. 20201 ; 184/ 1589-1603

## B. Les innovations académiques et industrielles en cours de développement

### *Recherche et innovations technologiques en cours*

Des vaccins à ARNm dirigés contre divers agents infectieux sont en cours de développement, tant dans le milieu industriel qu'académique. De plus certaines avancées technologiques pourraient amplifier l'intérêt des vaccins à ARNm et de grands programmes de développement, tels que ceux de l'IPCEI (Important Projects of Common European Interests) ou du NIH, incitent à des améliorations innovantes de la technologie ARNm. Il est à ce stade difficile de recenser ces recherches de manière exhaustive car elles se situent encore à un niveau amont et pour partie non encore publiées, ou ne sont pas renseignées par les firmes pour des raisons de propriété intellectuelle. Parmi les plus notables

- **ARNm auto-amplifié : des avantages potentiels en termes de tolérance, de coût et de durée de protection**

Il s'agit d'un axe de recherche prometteur dans lequel on observe un rapide accroissement des licences<sup>121</sup> et qui permettrait de résoudre un certain nombre de limites associées à l'utilisation de l'ARNm.

Ces vaccins renferment une séquence ARN capable d'autoréplication, permettant à la cellule hôte de faire plusieurs copies de l'ARNm de l'antigène cible et d'augmenter considérablement l'expression protéique (voir figure 1 en annexe 3). Il est possible également d'inclure des éléments modulant sélectivement la réponse immunitaire innée et d'empêcher la cellule hôte d'arrêter la réplication de l'ARNm.

Cette approche présente les atouts suivants :

- Amélioration de l'expression des antigènes protéiques vaccinaux et de plus longue durée : la persistance de l'expression des ARNm et des antigènes au-delà de 2 à 3 semaines, contre 2 à 4 jours pour les vaccins ARNm non réplcatifs, permet une stimulation prolongée du système immunitaire et pourrait ainsi répondre à la limite actuelle de durabilité de l'immunogénicité et de l'efficacité de ces vaccins
- Réduction de 10 à 100 fois des doses injectées, offrant des perspectives d'amélioration de la tolérance (moins réactogène), de simplification du processus de fabrication et de coût, et d'accessibilité pour les LMICs

Toutefois, une telle technologie a également des inconvénients notamment de volume, ce qui peut limiter la possibilité de l'intégrer dans les nanoparticules et le nombre d'antigènes exprimés.

Des vaccins utilisant cette technologie sont actuellement développés par plusieurs firmes de Biotech contre la Covid-19. En particulier, des firmes spécialisées dans la santé animale développent des vaccins ARNm auto-réplcatifs contre la grippe aviaire notamment.

	<b>ARNm Conventionnel</b> : vaccin synthétique basé sur les propriétés intrinsèques de nos ARNm	<b>ARN auto-amplifiant</b> : vaccin synthétique mimant les propriétés de certains virus à ARN
<b>Composition</b>	Fragment d'ARN optimisé (ajout de protections) codant pour l'antigène vaccinal	Fragment d'ARN supplémentaire « photocopiant » la séquence d'ARN codant l'antigène
<b>Durée de l'information</b>	2 jours pour l'ARNm non modifié et optimisé, 4 jours pour l'ARNm modifié et optimisé	Information pouvant perdurer au-delà de 2 semaines

**Tableau : caractéristiques des différentes plateformes vaccinales à ARN**

Cependant l'utilisation de vaccins ARNm auto-réplcatifs soulève encore des questions, notamment de sécurité (afin de limiter la durée ou l'intensité de la réplication par exemple) et possiblement d'acceptabilité sociétale. Il n'existe pas encore d'étude comparative entre les vaccins ARNm conventionnels et auto-amplifiants et un large corpus d'études précliniques reste nécessaire pour envisager leur utilisation large chez l'Homme.

<sup>121</sup> KnowMade, 29 novembre 2022, <https://www.knowmade.com/technology-news/healthcare-technology-news/recent-clinical-trials-and-high-patenting-activity-on-self-amplifying-rna-announce-new-revolution-in-the-field-of-mrna-vaccines/>

### - Recherches sur les nanoparticules lipidiques : vers une réduction de la réaction inflammatoire

Les nanoparticules lipidiques (LNP) enveloppant l'ARNm vaccinal ont été une des clés technologiques du succès des vaccins ARNm contre la Covid-19, mais sont également une des sources potentielles d'effets indésirables et de réactogénicité<sup>122</sup>. De plus, leur charge électrique<sup>123</sup>, ou leur désagrégation à température ambiante imposant un stockage à basse température, complique leur distribution et pourrait augmenter le risque d'effets indésirables. De nouvelles générations de LNP avec moins d'effets secondaires, une stabilité accrue et des propriétés de ciblage tissulaire plus précises sont en cours de développement par la recherche académique et industrielle<sup>124</sup>. D'autres améliorations pourraient augmenter la pénétration des LNP dans les cellules cibles, ou encore améliorer leur capacité à se libérer dans le cytoplasme<sup>125</sup>. Ces recherches impliquent des modifications des quatre ingrédients composant les nanoparticules lipidiques (voir figure 2 en annexe 3).

### - Multivalence et dose d'antigènes

Le nombre d'antigènes (valences) codés par les vaccins ARNm pourrait en théorie augmenter du fait des facilités d'ingénierie et de formulation de ces vaccins, afin de coder les protéines de différents variants d'un même virus, à l'image des deux vaccins bivalents récents anti-Covid-19. Cependant, plusieurs inconnues persistent à ce jour :

- Le nombre d'ARNm différents pouvant être formulés dans un même vaccin, tout en conservant une immunogénicité suffisante,
- La quantité minimale d'ARNm de chaque valence permettant d'induire une réponse protectrice identique à la dose utilisée en monovalent en primo-vaccination. L'exemple des vaccins bivalents anti-Covid-19 suggère qu'une demi-dose pourrait suffire en rappel mais ceci doit être démontré en primo-vaccination.
- La quantité totale d'ARNm, en cas de multivalence pouvant être utilisée sans perte de tolérance. On peut noter que la taille du ou des antigènes visés a une influence directe sur la quantité d'ARN nécessaire et donc potentiellement sur le nombre d'ARN différents utilisés.
- Une éventuelle perte d'immunogénicité par compétition entre les valences antigéniques lors de leur production dans la cellule et/ou reconnaissance par les cellules immunes. Cependant une étude chez la souris a démontré la possibilité d'inclure 20 valences d'ARNm codant pour 20 variants de l'hémagglutinine du virus influenza sans altérer les capacités de réponse individuelle à chacun des variants<sup>126</sup>.
- La possibilité de combinaisons d'ARNm codant pour divers pathogènes dans un même vaccin, à l'exemple des vaccins actuels multivalents de l'enfant. Les données récentes de vaccination simultanée, mais dans 2 bras différents, contre la Covid-19, par ARNm bivalent, et contre la grippe, par vaccins inactivés quadrivalents, indiquent l'absence d'interférence mais demandent à être consolidées.

Ces problématiques complexes nécessiteront, outre les aspects technologiques, des études de moyen ou long-terme.

### - Améliorations de la chaîne du froid

La méthode de lyophilisation est en cours de finalisation par les sociétés pharmaceutiques garantira une plus grande stabilité de conservation du vaccin ARNm et réduire considérablement les problèmes logistiques liés à la chaîne du froid mais nécessitera des manipulations additionnelles de remise en solution avant injection.

<sup>122</sup> Tahtinen, S. et al (2022). Nat Immunol 23, 532–542. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01160-y>

<sup>123</sup> Carrasco, M.J. et al (2021). Commun Biol 4, 956 (2021). <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02441-2>

<sup>124</sup> <https://www.science.org/content/article/better-fat-bubbles-could-power-new-mrna-vaccines>

<sup>125</sup> Patel, S. et al (2020). Nat Commun 11, 983 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14527-2>

<sup>126</sup> Arevalo CP et al. Science 378, 899–904 (2022)

### Nouveaux vaccins en développements industriels

Un renforcement des partenariats entre académiques, entreprises de biotechnologie et industriels est nécessaire afin que les innovations soient prises en compte dans le développement de vaccins, comme cela a pu se faire rapidement durant la pandémie de Covid-19. L'ampleur des développements industriels en cours à destination d'autres pathogènes donne l'espoir qu'il en aille désormais de même au-delà du Covid-19.

Plusieurs développements de vaccins à ARNm et des essais cliniques (phase I à III) académiques ou industriels sont en cours à travers le monde, ciblant spécifiquement les pathogènes infectieux émergents ou encore négligés, visant au moins 15 pathogènes cibles ayant un impact significatif dans les LMICs<sup>127</sup>.

Le tableau ci-dessous présente des exemples de développement en cours de vaccins ARNm contre des agents infectieux pour des applications humaines, soit plus d'une soixantaine de candidats vaccins ARNm, bien que les informations ne soient pas exhaustives; en particulier, le tableau n'inclut que les principaux industriels auditionnés par le COVARS, mais d'autres développements académiques ou par d'autres entreprises sont en cours.

**Graphique** : Développements de vaccins ARNm dirigés contre des agents infectieux en cours chez l'homme.

Stade de développement	Indication	Promoteur et nom du vaccin
Phase 3	Virus Respiratoire Syncytial	Moderna, mRNA-1345 <sup>128</sup> (adultes)
	Cytomégalo virus	Moderna, ARNm-1647, Essai clinique CMVictory <sup>129</sup>
	Covid-19	Moderna : mRNA-1273.529 (monovalent Omicron) ; mRNA-1273.213 (Bivalent Beta et Delta) ; mRNA-1273.211 (Wuhan et Beta) ; mRNA 1273.617 ; mRNA-1273.351 (variant B.1.351)
	Grippe saisonnière	-Moderna mRNA1010 (quadrivalent HA) -Pfizer
	Covid19/Grippe/Bronchiolite	Moderna
	Influenza aviaire hautement pathogène	CEVA – Vaccin auto-amplifiant, protéine H5 du clade 2.3.4.4.b (chez l'animal)
Phase 2	Covid-19	-Moderna : mRNA-1283 (vaccin « next generation » qui pourra être conservé à une température de 2 à 4 degrés)
	Zika	-Moderna mRNA-1893/BARDA
	Cytomégalo virus	-Moderna, mRNA-1647
Phase 1/ Premier essai chez l'homme	Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (bronchiolite)	-Moderna, mRNA-1177 et mRNA-1172/Merck V172 -Moderna mRNA-1345 pédiatrique
	Covid-19	-Moderna, mRNA-1273 -Curevac – CV0501 (Omicron ; ARNm modifié) et CV2CoV (souche initiale, ARNm non modifié)
	Grippe H7N9	Moderna, mRNA-1851
	Grippe saisonnière	-Moderna, mRNA-1020 et 1030 (avec antigènes NA) -Curevac : FLU SV mRNA (H1N1, monovalent, ARNm modifié) et CVSQIV (vaccin quadrivalent ; ARNm non-modifié) -Pfizer -Sanofi : SP0273
	Grippe saisonnière + Covid	-Moderna : mRNA-1073
	Grippe saisonnière + Covid + RSV	-Moderna : mRNA1230
	Chikungunya	Moderna, mRNA-1388
	Nipah	Moderna/ Vaccine Research Center, ARNm-1215

<sup>127</sup> Chikungunya, Covid-19, Crimean-Congo haemorrhagic fever, Dengue, Ebola, VIH, Malaria, Marburg, Lassa, MERS-CoV, Nipah, Rift Valley Fever, severe fever with thrombocytopenia syndrome, Tuberculose, Zika, Disease X.

<sup>128</sup> ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05572658>

<sup>129</sup> <https://cmvictory.com/fr/about/>

	<b>Rage (depuis 2013)</b>	CureVac
	<b>VIH (depuis 2022)</b>	Moderna/ International AIDS vaccine initiative <sup>130</sup> , mRNA-1644 et mRNA-1644v2-Core et mRNA 1574/
	<b>Paludisme</b>	-BioNTech/Pfizer, BNT165b1 <sup>131</sup> -Sanofi
	<b>hMPV/PIV3</b>	-Moderna mRNA-1653
	<b>Epstein-Bar virus (EBV)</b>	-Moderna, mRNA-1189
	<b>VZV</b>	-Moderna mRNA-1468
<b>Stade Préclinique</b>		
	<b>VRS</b> -Pédiatrique + hMPV -Adultes âgés -Adultes âgés combo ARNm	-Moderna : mRNA-1365 -Sanofi -Sanofi
	<b>Grippe saisonnière</b>	-Moderna mRNA 1011 et 1012 (quadrivalents + HA antigens (H3N2, H1N1) -Sanofi (quadrivalent)
	<b>Pan HCoV</b>	-Moderna : mRNA-1287
	<b>Fièvre de Lassa</b>	-Curevac
	<b>Zika</b>	-GSK
	<b>Marburg</b>	-Moderna
	<b>MERS-CoV</b>	-Moderna
	<b>Lassa</b>	-Moderna
	<b>Dengue</b>	-Moderna
	<b>Ebola</b>	-Moderna
	<b>Monkeypox</b>	-Moderna, mRNA-1769
	<b>HSV-2 (Herpes Simplex virus)</b>	-Moderna mRNA-1608
	<b>Tuberculose</b>	-BioNTech/Bill et Melinda Gates -Sanofi
	<b>Chlamydia</b>	-Sanofi
	<b>EBV</b>	-Moderna mRNA-1195
	<b>Acne</b>	-Sanofi

Note : Pour plus d'informations sur le nombre de développements en cours par pathogène tous types de technologies vaccinales confondues, se reporter à la figure 3 en annexe 3.

## C - Enjeux stratégiques sanitaires, institutionnels et sociaux des vaccins ARNm

### 1. Enjeux stratégiques, de souveraineté et de gestion des stocks de vaccins par temps de crise

Le succès des vaccins ARNm durant la crise Covid-19 appelle à la mise en place d'une véritable stratégie nationale de développement et de production de vaccins utilisant cette technologie à destination d'autres pathogènes d'intérêt. Actuellement, on constate en France un retard dans le nombre de laboratoires de recherche et d'industriels possédant cette technologie et un retard d'évaluations cliniques de produits ARNm + LNPs, en comparaison aux Etats-Unis mais également à d'autres pays de l'Union Européenne<sup>132</sup>.

<sup>130</sup> Note de Moderna, A Phase 1 study to evaluate the Safety and immunogenicity of eOD-GT8 60mer mRNA Vaccine (mRNA-1644) and Core-g28v2 60mer mRNA Vaccine (mRNA-1644v2-Core), ClinicalTrials.gov. Août 2021, accessible ici : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05001373?view=record>

<sup>131</sup> Communiqué de BioNTech du 23 décembre 2022, BioNTech initiates phase 1 clinical trial for Maladia Vaccine Program BNT165. <https://investors.biontech.de/node/14461/pdf>

<sup>132</sup> <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>

*Intérêt pour la France d'investir dans la technologie ARNm en amont d'une potentielle future crise sanitaire, dans l'objectif de se doter d'une autonomie sanitaire en matière de vaccins ARNm :*

Les soutiens anciens et à long-terme de gouvernements étrangers à la recherche sur la technologie ARNm illustrent le rôle crucial du financement public pour les biens publics hautement prioritaires tels que les vaccins. Les gouvernements fédéraux Américain et Allemand ont soutenu le développement de vaccins ARNm anti-Covid-19 de trois manières : i) financement des études fondamentales, technologiques et précliniques, ii) absorption de l'essentiel des coûts et des risques liés aux tests chez l'homme grâce à un ensemble de contrats finançant les différentes phases de développement et de fabrication, iii) réduction des risques de fabrication par des investissements de capacité.

- Le gouvernement américain a eu un rôle pionnier et historique dans le financement du développement scientifique des vaccins à ARNm. Le financement par le NIH des travaux de recherche de l'Université de Pennsylvanie a conduit à l'utilisation d'un acide ribonucléique modifié (pseudo-uridine) dans la formulation d'ARN des vaccins de Moderna et de Pfizer BioNTech. Si en 2020, l'état a financé le développement et des essais cliniques du vaccin anti-Covid-19 ARNm de Moderna à hauteur de plus de 4.9 milliards de dollars<sup>133</sup>, ses financements de la Start-up avaient débuté dès sa création, en 2010, via les Ministères de la Défense en 2013<sup>134</sup> de la Santé et du NIH à partir de 2016<sup>135</sup>, notamment. De plus l'état a financé la recherche sur les bêta-coronavirus et les vaccins potentiels contre les maladies qu'ils provoquent. Ainsi plus de 17 milliards de dollars ont été engagés sur les plateformes vaccinales innovantes en 20 ans<sup>136</sup>. Avant la pandémie de coronavirus, ces financements avaient permis à Moderna de développer 9 candidats vaccins contre des maladies infectieuses et ces recherches ont jeté les bases du développement éclair des vaccins ARNm anti-Covid-19 autorisés en Novembre 2020. A ce jour cette firme développe une trentaine de vaccins à ARNm.
- Le gouvernement Allemand a également joué un rôle actif dans le développement de la plateforme ARNm. Pendant la crise Covid-19, il a octroyé plus de 745 millions d'euros aux deux firmes de biotechnologie BioNTech et Curevac, dont plus de 375 millions d'euros à la première<sup>137</sup>, en complément d'un prêt Européen de 100 millions d'euros<sup>138</sup>. Cet engagement s'est récemment prolongé avec une subvention de près de 3 milliards d'euros à destination des deux firmes pour améliorer les capacités de production vaccinales à horizon 2029<sup>139</sup>. Au-delà de ces engagements financiers, l'Etat allemand a eu un rôle structurel en encourageant l'accord de Pfizer et BioNTech pour augmenter les capacités d'essais cliniques de phase III et de production à grande échelle, permettant une autorisation d'utilisation en Novembre 2020.
- Le gouvernement et la communauté scientifique britanniques ont quant à eux misé sur les vecteurs viraux recombinants. Avant la crise Covid-19 le financement d'état sur plus de 10 ans<sup>140</sup> a permis de développer cette plateforme de vaccins et d'optimiser les méthodes de fabrication à travers plusieurs étapes clés de création : i) en 2005 du "Jenner Institute" et de la fondation "Jenner Vaccine Foundation" à l'université d'Oxford et au Pirbright Institute (vaccins vétérinaires), facilitant le développement, la production et les essais cliniques du vecteur recombinant ChAdOx1 pour notamment un vaccin contre le MERS-CoV, ii) en 2018, à l'aide d'un financement de 66 millions de livres, du premier centre d'innovation de fabrication de vaccins (VMIC, Vaccine Manufacturing Innovation Centre) afin d'accélérer la croissance de l'industrie britannique dans le domaine, iii) Financement des développements de vaccins contre Ebola, la Tuberculose et le SARS-CoV par le UK Vaccines Network. Durant la crise Covid19, un Investissement de 131 millions de livres sterling a en mai 2020 été attribué au VMIC, et le vaccin de l'Université d'Oxford/AstraZeneca a été subventionné à hauteur de

<sup>133</sup> Siddalingaiah SV. (2021) Congressional Research Service, <https://crsreports.congress.gov/product/pdf/IN/IN11560>

<sup>134</sup> PRNewswire. Oct 2, 2013. <https://www.prnewswire.com/news-releases/darpa-awards-moderna-therapeutics-a-grant-for-up-to-25-million-to-develop-messenger-rna-therapeutics-226115821.html>

<sup>135</sup> Moderna (2021) <https://test.modernatx.com/ecosystem/strategic-collaborators/mrna-strategic-collaborators-government-organizations>

<sup>136</sup> Kiszewski AE et al (2021). Vaccine 39: 2458–66.

<sup>137</sup> BioNTech. Sept 15, 2020. <https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/biontech-receive-eu375m-funding-german-federal-ministry>

<sup>138</sup> European Commission Jan 24 2022. [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/ro/ip\\_20\\_1034](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/ro/ip_20_1034)

<sup>139</sup> <https://www.reuters.com/world/europe/germany-secure-covid-19-vaccine-production-through-2029-2022-03-16/>

<sup>140</sup> <https://www.ukri.org/news-and-events/tackling-the-impact-of-covid-19/vaccines-and-treatments/ukri-funded-vaccine-development/>



2,6 millions de livres en sus d'une aide du Wellcome Trust. C'est dans la continuité de ces travaux que l'Etat a favorisé le contrat entre l'Université d'Oxford et Astra-Zeneca pour la phase 3, l'industrialisation et la production d'un vaccin anti-Covid-19 autorisé dès Novembre 2020. De plus des investissements ont également été faits sur le vaccin ARNm auto-amplifié de l'Imperial College de Londres.

De manière générale, il a manqué en France un réel soutien, en amont de la crise, à des innovations technologiques porteuses et des partenariats public-privé en matière de vaccins.

Il a manqué également le cadre réglementaire permettant rapidement en cas de crise de traiter l'accès aux échantillons de patients, mettre en place des essais cliniques, établir une contractualisation de partenariats publics-privés, notamment en cas d'enjeux de propriété intellectuelle.

Il est important également d'anticiper l'encadrement de la propriété intellectuelle sur les innovations en situation de crise sanitaire<sup>141, 142</sup>. Le 5 Mai 2021, le gouvernement américain s'est déclaré en faveur de la levée temporaire des brevets des vaccins anti-Covid-19 conçus par les laboratoires américains afin d'améliorer l'accès des pays pauvres à la vaccination.

Enfin les prix des vaccins se sont avérés plus faibles lorsque des fonds publics avaient soutenu leur développement.

*Intérêt pour la France d'investir dans les capacités de production à large échelle et d'une stratégie de préparation aux pandémies et d'autonomie sanitaire en matière de vaccins à ARNm :*

Il faut souligner l'accord de préparation pandémique allemand prévoyant de sécuriser des infrastructures de production de vaccins pour les urgences sanitaires, avec l'organisation d'un centre pour les vaccins et thérapeutiques pandémiques (ZEPAI), afin d'accélérer la mise à disposition à la population en cas de pandémie. Le ZEPAI surveille les processus de production de vaccins, contrôle leur distribution, organise des capacités de stockage et des chaînes de distribution de vaccins stables dès à présent. Des contrats ont été obtenus par des firmes vaccins à ARNm.

Cependant il faut aussi souligner l'intérêt de maintenir d'autres lignes stratégiques de vaccins dans l'optique d'une épidémie durable : en effet si la pandémie de Covid-19 a montré que c'est le 1er vaccin ayant démontré son efficacité au pic de l'épidémie qui « gagne » le marché, toutefois la prolongation de la pandémie et sa complexification liée aux variants souligne l'intérêt de « 2e ligne stratégique », ne se limitant pas aux seuls vaccins ARNm, proposant des avantages en termes de durabilité de la réponse immune, d'efficacité, et d'acceptabilité. La question de déterminer quelle organisation prendra le risque d'investir dans des plateformes alternatives est posée.

## 2. L'enjeu One Health

La protection de l'homme contre les zoonoses commence par l'identification et la diminution des risques d'émergence à partir de la faune d'élevage ou sauvage. Cette diminution du risque peut inclure la vaccination des animaux. Certaines firmes de vaccins vétérinaires, notamment en France, orientent une partie de leur stratégie sur la prévention des infections des animaux d'élevage, de compagnie, voire des animaux sauvages, qui ont un impact sur la santé humaine. Si les contraintes d'utilisation chez l'animal (prix, nombre d'injection, stratégie DIVA (*differentiating infected from vaccinated animals*), conditions de conservation et utilisation des vaccins) peuvent conduire à choisir une plateforme vaccinale vétérinaire différente - du moins dans les conditions actuelles d'utilisation des vaccins ARNm, ceci ne préjuge pas des possibilités futures offertes par les évolutions probables de la méthodologie des vaccins à ARNm.

Par exemple un nouveau vaccin à ARNm contre la grippe aviaire est en cours de développement et semble donner des résultats prometteurs avec une bonne tolérance dans des modèles expérimentaux. Cependant Il nécessite deux injections espacées de 4 semaines, et une conservation à -80°C. Une demande d'autorisation temporaire d'utilisation

<sup>141</sup> Stevis-Gridneff M et al (9 Juin 2021). The New York Times. <https://www.nytimes.com/2020/12/18/upshot/coronavirus-vaccines-prices-europe-united-states.html>

<sup>142</sup> Sachs J. D et al (2022). The Lancet 400, 10359 : 1224–1280. Doi : 10.1016/s0140-6736(22)01585-9



a été déposée en octobre 2022, et une demande de circonstance exceptionnelle sera prochainement déposée auprès de l'EMA. Néanmoins les avantages potentiels de ce vaccin à ARNm restent à démontrer face au vaccin actuel, très efficace. D'autres cibles d'intérêt incluent la maladie de la bursite infectieuse du poulet (*Birnaviridae*), la bronchite infectieuse du poulet (*Coronaviridae*) ou encore des herpesviridae.

Cependant, le développement des vaccins vétérinaires rencontre des enjeux spécifiques à surmonter. Ainsi contrairement au domaine humain il n'existe pas de mécanisme de sélection des séquences d'intérêt pour des pathogènes émergents comme la grippe aviaire. De plus la surveillance des pathogènes à potentiel zoonotique est encore très insuffisante et ne permet pas d'anticiper une stratégie de prévention des crises par la vaccination des populations animales.

La connexion des programmes des vaccins humains et animaux dans le cadre de zoonoses est encore peu abordée.

### 3. Enjeu de l'acceptabilité sociétale des vaccins ARNm dans la lutte contre les pathogènes émergents

Si le taux élevé de fausses informations ayant circulé sur les vaccins à ARNm doit être pris en compte dans les futures stratégies vaccinales, l'acceptabilité de cette nouvelle génération de vaccins a cependant été identique voire supérieure à celle d'autres technologies vaccinales tout aussi nouvelles pour la population française tels que les vecteurs viraux recombinants.

Néanmoins, si les populations se sont fait largement vacciner par les vaccins ARNm au moment de l'épidémie de Covid, il est difficile d'évaluer précisément quelle serait l'adhésion à ces nouveaux types de vaccins dans des situations moins marquées par l'urgence et la contrainte d'un Passe vaccinal. Des interrogations, voire des inquiétudes, peuvent subsister par rapport à des technologies perçues comme trop récentes pour permettre un recul suffisant en termes d'effets secondaires.

L'utilisation future de ces nouveaux types de vaccins représente un réel enjeu de communication des autorités de santé et de la communauté médicale vis-à-vis de la population générale et particulièrement des plus défavorisés.

### III. PROPOSITIONS POUR L'UTILISATION FUTURE DE VACCINS À BASE D'ARNm

Les vaccins à ARNm pourraient prendre une place particulièrement déterminante dans les situations de santé publique requérant de grandes rapidité et facilité de développement et de production d'une part et, d'autre part, une grande adaptabilité à la variabilité des pathogènes. Si les vaccins à ARNm semblent particulièrement intéressants pour des applications à des maladies infectieuses, leur intérêt s'étend à d'autres pathologies non infectieuses comme les cancers où de nombreux essais cliniques de phase I et II ont testé cette approche dans un cadre d'immunothérapie personnalisée des cancers.

Les vaccins à ARNm pourraient permettre de développer rapidement des vaccins contre des pathologies infectieuses orphelines de vaccin mais sources de risques importants de santé publique ou disposant de vaccins nécessitant des améliorations du fait du haut niveau de variation des pathogènes ou d'un faible niveau d'efficacité. Des exemples d'application sont développés plus bas.

#### A - Cadre de priorisation des risques sanitaires infectieux nécessitant le développement de vaccins ARNm

L'apport potentiel des vaccins ARNm doit être envisagé de façon distincte pour les infections saisonnières ou ré-émergentes, les nouvelles infections émergentes soit à pathogène connu soit à nouveau pathogène (maladie X) (voir la figure 1 en annexe 4). Diverses listes d'agents pathogènes à prioriser pour la recherche et le développement vaccinal dans les contextes d'urgence de santé publique ont été proposées.

L'ANRS-MIE a coordonné l'élaboration d'une liste de pathogènes ayant un fort risque de déclencher une crise sanitaire naturelle, accidentelle ou provoquée, à fort impact pour la France et qui nécessiterait de concentrer les efforts de préparation de la France (voir liste 1 en annexe 4). Cette liste guidera notamment les appels à projets de la stratégie nationale MIE-MN<sup>143</sup> puis le choix des pathogènes, et la priorisation scientifique. La liste obtenue a été revue, pour prendre en compte les changements de la taxonomie des virus établie par l'ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses) et s'aligner avec le périmètre de la stratégie MIE-MN. Cette liste précise les pathogènes qui sont un enjeu pour la France, en complément de la liste de l'OMS<sup>144</sup>. (voir liste 2 en annexe 4).

D'une manière générale, les propriétés des vaccins à ARNm suggèrent que les agents infectieux qui bénéficieront le plus de l'apport de ces nouveaux vaccins sont ceux :

- contre lesquels des défenses immunes protectrices ciblent une ou plusieurs protéines, le principe des vaccins à ARNm étant de coder pour la protéine cible des défenses immunitaires. Ceci suppose des recherches scientifiques préalables pour définir la cible de ces défenses, ou
- dont la variabilité est importante et nécessite une adaptation rapide, ce que permettent ces vaccins, ou
- susceptibles d'entraîner des pandémies de grande ampleur nécessitant des productions rapides et à très large échelle, propriété des vaccins à ARNm que la pandémie de Covid19 a démontrée.

S'il peut exister des avantages à développer un vaccin à ARNm pour des pathogènes pour lesquels un vaccin existe déjà, puisque le mécanisme d'action et l'antigène, la facilité de production, leur production totalement synthétique sans produits animaux, ou les paramètres cliniques, voire les corrélats de protections, sont connus, en revanche, les vaccins à ARNm doivent démontrer au minimum une équivalence d'efficacité et de tolérance. De plus des progrès

<sup>143</sup> Critères utilisés afin d'établir la liste des pathogènes prioritaires : 1-Existence de contre-mesures médicales ; 2. La probabilité de l'émergence/introduction d'un agent pathogène ; 3. Mode de transmission ; 4. Impact clinique ; 5. Potentiel évolutif de l'agent pathogène ; 6. Impact sociétal

<sup>144</sup> <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>

technologiques, des améliorations logistiques et des réductions de coût sont encore nécessaires pour améliorer le potentiel d'utilisation de ces vaccins innovants. Enfin, leur coût supérieur ou un avantage de confiance dans d'autres vaccins déjà utilisés, ou dont la sécurité est largement reconnue peuvent être une limite.

De nombreux aspects sont ainsi à prendre en compte, comme pour tout vaccin, pour mesurer l'apport que pourrait avoir la technologie ARNm sur chaque pathogène et maladie d'intérêt. Ceci nécessite d'analyser principalement trois considérations : le poids de la maladie, le risque épidémique et les alternatives vaccinales. Ces points sont abordés au chapitre suivant.

## B - Suggestions du COVARIS pour l'utilisation potentielle des vaccins à ARNm dans le contexte de risques sanitaires infectieux

### 1. Intérêt potentiel des vaccins à ARNm pour les infections saisonnières

L'intérêt des vaccins à ARNm dans ce contexte pourrait résider dans leur capacité de développement rapide soit de nouveaux vaccins face à des maladies ne disposant pas encore de vaccins soit de vaccins adaptés à de nouveaux variants grâce à leur vitesse de développement et leur grande adaptabilité face à des variations de pathogène. Leurs limites cependant pourraient être dues à la faible durabilité des réponses protectrices et à la faible efficacité de prévention de l'infection, notamment contre les infections respiratoires, qui ne permet pas de stopper la circulation du pathogène. Cependant ces derniers points pourraient ne pas être propres à la technologie ARNm mais liés à la nature particulière de ces infections saisonnières, principalement des voies muqueuses respiratoires. En effet des réponses immunes locales d'intensité limitées caractérisent ces infections qu'elles soient liées aux coronavirus ou aux virus influenzae<sup>145</sup>.

#### *Infections ne disposant pas encore de vaccin homologué*

##### *Les infections à virus respiratoire syncytial (VRS)*

- Le VRS est responsable d'épidémies saisonnières hivernales de bronchiolites et de broncho-pneumonies de gravité particulière chez l'enfant en bas âge, particulièrement de moins d'1 an, et le sujet âgé. Après des décennies de recherches vaccinales inefficaces, plusieurs candidats vaccins émergent, produits selon des méthodes classiques de protéines recombinantes avec adjuvant notamment, mais les vaccins à ARNm pourraient se révéler utiles contre ces pathologies.
- Des vaccins à ARNm sont en développement clinique avancé : des résultats intermédiaires positifs de son essai clinique de phase III chez le sujet âgé d'un vaccin ARNm ont été communiqués par la firme Moderna et son intention de déposer au 1<sup>er</sup> trimestre 2023 une demande d'autorisation en urgence, ce qui pourrait représenter le 1<sup>er</sup> vaccin autorisé dans ce domaine. Si ces résultats positifs d'efficacité se confirment, et si ce vaccin à ARNm reçoit une autorisation, les données favorables observées contre la Covid-19 devront inciter à leur utilisation.
- Cependant, il sera nécessaire de :
  - Comparer chez le sujet âgé les bénéfices de ces vaccins à ARNm à ceux d'approches plus classiques dont les résultats d'essais cliniques devraient également être disponibles en 2023, ces derniers pouvant amener un avantage en termes de durabilité mais ce point reste à démontrer,

<sup>145</sup> Morens DM, Cell Host and Microbe 2023, <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.11.016>

- Evaluer l'efficacité de ce vaccin à ARNm chez les très enfants jeunes qui constituent la cible majeure de la bronchiolite, mais aucune donnée n'est actuellement disponible sur la tolérance et l'efficacité de la classe des vaccins à ARNm sur les moins de 6 mois.
- Evaluer la possibilité d'utiliser ce type de vaccination chez le femme enceinte, avec l'objectif d'une immunité passive (anticorps maternels) transférée au nourrisson après la naissance.

### *Disposant de vaccins à améliorer ou à adapter à de nouveaux variants*

Les vaccins à ARNm offrent un avantage potentiel pour tous les virus variables qui nécessitent un produit vaccinal révisé périodiquement, car ils permettent une adaptation facile du vaccin.

### *La Covid-19*

Les vaccins à ARNm constituent aujourd'hui la plateforme vaccinale de référence contre la Covid-19 et l'exemple de développement rapide de vaccins bi-valents à ARNm les désignent comme des candidats de choix pour les futures adaptations aux futurs variants.

- Cependant l'évolution future de la dynamique de l'infection restant inconnue, en particulier sa saisonnalité, le nombre de rappels par an reste inconnu et il sera nécessaire de faire évoluer ces vaccins vers une plus grande durabilité d'efficacité et, si les données scientifiques à venir confirment la possibilité de multivalence, d'incorporer d'autres antigènes plus conservés comme la nucléocapside afin de réduire les besoins et la fréquence des rappels dont l'acceptabilité sociale restera à renforcer. Devra être également considérée la possibilité d'utiliser des schémas vaccinaux hétérologues (combinant plusieurs plateformes vaccinales) pouvant améliorer la durabilité et le spectre d'efficacité contre les multiples variants de SARS-CoV-2.
- De plus, les agences sanitaires (FDA, EMA) réfléchissent actuellement à l'évolution et à la simplification des stratégies vaccinales face à cette maladie devenue endémique. L'actualisation de la composition vaccinale se fera en fonction de l'épidémiologie des variants ainsi que le rythme de vaccination des stratégies vaccinales. Ceci nécessite le maintien d'une surveillance virologique et épidémiologique étroite et devrait dans le futur être piloté par l'OMS sur la base de programmes coordonnés au niveau international, sur le modèle de la grippe.

### *La grippe saisonnière*

- L'épidémie de grippe de 2022-2023 a connu une nette augmentation par rapport à l'année précédente dans le monde entier, avec une épidémie caractérisée par une « intensité très élevée » selon SPF.
- Le vaccin actuel contre la grippe est majoritairement un vaccin inactivé quadrivalent calibré pour fournir 15µg d'hémagglutinine, et contenant les autres protéines virales non quantifiées (il existe une formulation vaccinale avec 60µg par valence disponible pour les plus de 65 ans). Son efficacité varie selon l'adéquation des souches vaccinales et des souches virales en circulation et protège jusqu'à 70% des formes graves. Toutefois, la mortalité et le nombre de cas symptomatiques restent élevés, même parmi les moins de 65 ans, et sa durée d'efficacité est limitée à environ 3 à 6 mois. Il nécessite ainsi d'être renouvelé chaque année<sup>146</sup>. Malgré d'importants efforts de la communauté scientifique, plusieurs tentatives de développement de vaccins basés sur des protéines hémagglutinine et neuraminidase n'ont pas montré d'avantages sur le vaccin inactivé (vaccins vlp et protéiques). D'autres stratégies vaccinales utilisant des protéines virales permettant d'induire une protection à la fois humorale et cellulaire sont en cours d'évaluation (phase 2 et 3)

<sup>146</sup> Hu L, et al. Antiviral Res. 2022 Dec 24:105505. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105505

- Il existe à ce jour plusieurs développements de vaccins ARNm antigrippaux quadrivalents, notamment en phase 3 avec le vaccin mRNA1010 (séquences HA des souches recommandées par l'OMS) et le vaccin Fluzone HD (HA1, H1N1, H3N2, BYAM, BVIC (60mcg pour 65 ans et + 30 mcg pour les 18-64 ans). Les données de ce dernier montrent une induction de réponses cellulaires supérieures au vaccin inactivé<sup>147</sup>
- Cependant, les vaccins à base de protéines n'ayant pas fait la preuve de leur supériorité sur les vaccins actuels, il n'existe pas d'argument théorique valide suggérant que les vaccins ARNm seraient plus efficaces, mis à part les avantages de rapidité de production<sup>148</sup>, d'adaptabilité aux variants et de réponse immune<sup>149</sup>. On peut ainsi s'attendre davantage à une non-infériorité des vaccins à ARNm sur les vaccins actuels qu'à une supériorité (pour un coût qui serait probablement près de 10 fois supérieur à celui du vaccin actuel, à 3 euros la dose).
- Un apport intéressant des vaccins ARNm pourrait être de combiner plusieurs antigènes cibles des anticorps, hémagglutinine et neuraminidase, et de l'immunité cellulaire, dans une logique d'évolution vers un vaccin plus universel. Cependant une telle solution pose des questions de sécurité et de tolérance à résoudre en raison de la dose totale d'ARNm nécessaire, et celles d'un schéma de vaccination annuel, en particulier du fait des liens entre tolérance cardiaque et dose des vaccins anti-Covid-19 actuels.

## 2. Intérêt des vaccins à ARNm pour les autres infections émergentes à pathogène connu

### *Vaccins inexistantes ou à venir :*

De nombreuses maladies émergentes à pathogène connu ne disposent pas encore de vaccin, comme les **Arboviroses** dues aux virus Zika, Chikungunya, West-Nile mais aussi les infections à virus Nipah, les infections dues aux autres **Coronavirus, à Hantavirus, ou les fièvres hémorragiques** dues aux virus de Marburg et de la Fièvre de Lassa.

- Les vaccins à ARNm pourraient présenter des avantages relatifs pour cette famille de virus. Toutefois, l'avantage de rapidité de production de vaccins ARNm serait moindre pour cette famille de virus qui mutent moins rapidement que les coronavirus, en raison de notre capacité à anticiper ces vaccins sur le plus long-terme. De plus, pour ces virus, le critère de durabilité de la protection est essentiel. Enfin, la problématique pour ces virus réside davantage dans les faibles financements octroyés à la recherche que dans une technologie nouvelle mais inadaptée aux ressources des pays en cause.
- Plusieurs vaccins à ARNm sont en développement contre les virus Zika, Marburg et de la fièvre de Lassa mais aucun n'a encore fait la preuve de son efficacité.
- D'autres plateformes vaccinales sont également en développement clinique avancé et la place des vaccins à ARNm dans ces pathologies reste à déterminer en fonction de leur efficacité et de leur facilité d'utilisation relatives face aux autres technologies vaccinales.

### *Vaccins existants / à améliorer :*

- **Dengue** : Il existe depuis 2015 un vaccin quadrivalent de type vaccin vivant chimérique provenant du vaccin contre la fièvre jaune recombiné avec les antigènes des 4 sérotypes de virus DENV, le Dengvaxia°. Ce vaccin se heurte à des difficultés de tolérance en raison de l'immunopathologie de cette maladie dont la gravité apparaît au deuxième contact. Un 2<sup>e</sup> vaccin vivant atténué quadrivalent (QDENGAR®) vient d'être autorisé en France après des essais cliniques d'efficacité n'ayant pas montré d'aggravation de la Dengue, mais un recul plus long est nécessaire pour en

<sup>147</sup> Arevalo CP et al. Science 378, 899–904 (2022)

<sup>148</sup> Bartley JM et al (2021), Immunol Invest. 50 :810-820

<sup>149</sup> Trombetta CM et al (2019) Expert Rev Vaccines. 18, 7 :737-750 ; Gouma S et al (2020) Annu Rev Virol. 29 ;7(1) :495-51 ;4

valider la tolérance et l'efficacité en vie réelle. Du fait des phénomènes d'interférence, la réponse peut apparaître quadrivalente après l'injection mais ne plus l'être après une courte échelle de temps.

- La technologie ARNm pourrait apporter ici des avantages significatifs s'ils permettaient d'améliorer la présentation antigénique et d'activer différemment les cellules immunes, afin de réduire le risque d'aggravation tout en induisant une bonne efficacité.
- Cependant, la durabilité et la stabilité de la réponse immune sont essentielles dans le champ de la Dengue, ce qui reste à démontrer pour la plateforme ARNm.
- L'utilisation dans un contexte épidémique nécessiterait une protection rapide après une seule injection, ce qui n'est pas aisé à obtenir avec un vaccin ARNm (du moins à ce stade). Cette remarque peut être étendue aux autres arboviroses épidémiques, et au-delà à de nombreux pathogènes émergents responsables d'épidémies d'installation brutale et de durée modérée.

#### - Fièvre hémorragique à virus Ebola :

Deux vaccins à type de vecteur vivant recombinant (rVSV-ZEBOV/ Ervebo et Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo) ont fait la preuve de leur efficacité en phase épidémique. L'efficacité de ces vaccins pourrait être limitée face à certains variants, la souche Soudan responsable de l'épidémie actuelle en Ouganda ayant muté par rapport à l'Ebolavirus du Zaïre. Néanmoins, les virus Ebola ne mutent pas aussi rapidement que les coronavirus ; l'évolution constante des variantes d'évasion immunitaire est ainsi moins préoccupante. Par ailleurs, les vaccins actuels, du fait de leur technologie, ne sont pas injectables à toutes les populations (Ervebo est approuvé uniquement chez les plus de 18 ans), et peuvent avoir des effets secondaires. De même, la posologie du vaccin Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo n'est pas adaptée en contexte épidémique dans la mesure où il doit être administré en deux doses à 8 semaines d'intervalle.

- Un vaccin idéal conférerait une protection contre plusieurs filovirus (virus Ebola et d'autres agents pathogènes causant des maladies hémorragiques, comme le virus de Marburg), ce qui faciliterait la distribution des vaccins dans les zones pauvres et rurales, dans la mesure où de nouvelles campagnes de vaccination ne seraient pas nécessaires à chaque épidémie d'une espèce Ebola différente.
- Les vaccins à ARNm pourraient répondre à certains de ces enjeux, dans la mesure où l'inclusion de plusieurs séquences permettrait d'induire une protection contre plusieurs filovirus. Certaines recherches suggèrent que la plateforme ARNm pourrait permettre de lutter efficacement contre Ebola : notamment deux formulations de vaccins à ARNm produisaient des réponses immunitaires et une protection complète contre le décès chez les animaux inoculés<sup>150</sup>.
- Cependant les vaccins à ARNm nécessitant deux injections pourraient ne pas être adaptés à la situation d'extrême urgence qu'induit cette pathologie. Enfin les difficultés de distribution de ces vaccins dans les LMICS pourraient être un obstacle important.

### 3. Intérêt des vaccins à ARNm pour les infections émergentes à pathogène inconnu

#### *Grippe pandémique et grippe zoonotique*

Les avantages des vaccins ARNm observés durant la pandémie de Covid-19 seront très probablement applicables dans le cas de la survenue d'une grippe pandémique, du fait de la rapidité et de la possibilité de produire en grandes quantités, à condition qu'une approche par protéine soit efficace. En effet, les vaccins classiques contre la grippe ont montré leur limite lors de l'épisode de grippe pandémique H5N1 en 2005, lors duquel la nécessité de produire des

<sup>150</sup> Meyer, M. et al (2017). The Journal of Infectious Diseases 217, 3 : 451–455 <https://doi.org/10.1093/infdis/jix592>

doses en grand nombre et rapidement s'est heurtée au processus de fabrication (œufs embryonnés de poule), ce qui a nécessité de diminuer la dose et l'ajout d'un adjuvant, compliquant et ralentissant les développements.

En s'appuyant sur la mise à jour bi-annuelle des souches vaccinales des vaccins pré-pandémiques, la technologie des ARNm pourrait être plus rapide, et surtout, ne pas avoir à utiliser des œufs pour produire les vaccins. La dynamique de libération des doses vaccinales pourrait être nettement plus rapide, avec un coût toutefois supérieur à celui des vaccins classiques. L'approche développée sur un vaccin pan H5 (REF) pourrait être reprise par les producteurs d'ARNm, ce qui permettrait d'avoir un nombre de séquences ARNm vaccinales réduite, capable de protéger contre des virus appartenant à des lignages différents.

Le développement de vaccins à base d'ARN auto-réplicatifs par des firmes de vaccins vétérinaires (notamment françaises) aidera à la préparation aux crises sanitaires liées à la grippe pandémique et permettra de faire avancer les connaissances en matière de vaccin ARN auto-réplicatif en France.

### Maladie X

L'émergence d'un pathogène actuellement inconnu pourrait être responsable d'« une maladie hypothétique, actuellement inconnue et de nature à provoquer une épidémie grave pour l'espèce humaine à l'échelle mondiale »<sup>151</sup>. Elle a été incluse dans la liste des pathogènes prioritaires en 2018 par l'OMS.

Les vaccins ARNm pourraient avoir une place centrale dans la lutte contre une maladie X, sous forme de « vaccins prototypes » permettant de les adapter rapidement contre de nouvelles menaces virales. La Covid-19 représente la preuve de concept de « vaccin prototype » : avant l'émergence du SARS-CoV-2, des recherches sur des vaccins contre le MERS-COV et le SARS-COV, de la même famille que le virus SARS-CoV-2, ont permis de jeter les bases du développement rapide de vaccins anti-Covid-19. Des plateformes de réponses rapides à ARNm ou à type de vecteur viral recombinant peuvent être adaptées en quelques semaines seulement dès que le nouveau virus est identifié. Ces vaccins prototypes formeraient une « bibliothèque » de vaccins candidats prêts à être rapidement développés en cas d'émergence d'un pathogène apparenté, ou rapidement adaptés en cas d'émergence d'un pathogène plus éloigné.

Le programme « 100 days » de CEPI<sup>152</sup> soutient le développement de plateformes technologiques de préparation à une « maladie X » en donnant la priorité à 10 vaccins au sein des 260 virus appartenant à 25 familles de virus présentant le plus grand risque de santé publique, selon leur potentiel de transmission d'épidémie ou de propagation zoonotique, ou leur capacité à muter. Pour chacun, CEPI crée des vaccins candidats pour 10 à 15 virus différents selon leur complexité.<sup>153</sup> (voir figure 2 en annexe 4).

## 4. Autres applications des vaccins à ARNm pour les agents infectieux sources de crises sanitaires

Les trois grandes pandémies de SIDA, tuberculose et paludisme sont dues à des pathogènes complexes contre lesquels soit les tentatives de développement vaccinal se sont soldées à ce jour par des échecs (SIDA), soit un vaccin est disponible mais ne protège que partiellement (tuberculose, paludisme).

Malgré des progrès récents contre le paludisme, l'apport de plateformes vaccinales à base d'ARNm pourraient être source de progrès pour ces pathologies. Néanmoins, la complexité de ces pathogènes, la multiplicité des cibles antigéniques à cibler (BK et plasmodium), leur capacité d'échappement immunitaire et la variabilité sans commune mesure avec aucun autre pathogène (pour le VIH) suggèrent que les vaccins à ARNm à eux seuls pourraient ne pas suffire à créer un élément de rupture.

Il reste cependant important d'incorporer cette nouvelle technologie de vaccins à ARNm dans l'arsenal des vaccins potentiels contre ces pathogènes. Ceci pourrait permettre de tester rapidement des hypothèses de cibles

<sup>151</sup> « List of Blueprint priority diseases » [archive], sur WHO.int, février 2018

<sup>152</sup> <https://100days.cepi.net>

<sup>153</sup> [https://ppgenfermagem.furg.br/images/COVID\\_19/Artigos/Desenv\\_vacinas.pdf](https://ppgenfermagem.furg.br/images/COVID_19/Artigos/Desenv_vacinas.pdf)



antigéniques, de variants viraux ou de stratégies vaccinales complexes dans des modèles précliniques et cliniques de phase I et II. Leur évaluation dans des essais cliniques est en cours notamment contre le VIH.

## 5. Autres applications des vaccins à ARNm pour les agents infectieux sources de crises sanitaires

Enfin, même si elles sortent des missions du COVARS, les applications des vaccins à ARNm à des pathologies qui ne seraient pas à l'origine de risques sanitaires majeurs doivent être encouragées car porteuses d'avenir, et constituant un important moteur de recherche, en termes de connaissances sur les propriétés de ces vaccins, de bénéfices potentiels pour la santé, et de développement industriel. Il s'agit notamment de Vaccins contre:

- des herpèsvirus (CMV et EBV) en cours de développement, ou des bactéries (Klebsielles par exemple)
- des cancers, dans des applications d'immunothérapie personnalisée.

## C - Recommandations du COVARS

Il est indispensable pour la France de rattraper son retard dans le domaine des vaccins à ARNm notamment dans le cadre de la préparation aux urgences sanitaires infectieuses et aux pandémies, et de:

- **Développer un tissu de laboratoires de recherches dans le domaine des vaccins à ARNm** afin d'augmenter le niveau de connaissances et de compétences sur cette technologie en recrutant des chercheurs de haut niveau dans ce domaine et en renforçant des partenariats entre académiques, entreprises de biotechnologie et industriels afin de faciliter la prise en compte des innovations dans le développement de vaccins tant à visée humaine qu'animale.
- **Préparer et maintenir en tension avec un soutien de l'Etat les systèmes de production de vaccins à ARNm**, mais également d'autres plateformes vaccinales d'intérêt, dans le cadre de la préparation aux pandémies, et développer une capacité nationale de production de nouveaux vaccins, dont les vaccins à ARNm, dans un enjeu de souveraineté sanitaire, à l'instar d'autres pays européens, en bâtissant un modèle économique soutenable entre les crises sanitaires et basé sur une utilisation de ces technologies vaccinales non limitée aux émergences et aux pandémies.
- **Faciliter la réalisation d'essais cliniques de phase I, II et III de ces vaccins à ARNm** notamment, afin de les comparer aux autres approches vaccinales, d'accélérer l'accessibilité à des vaccins innovants et de diffuser plus rapidement la connaissance et l'expérience des vaccins à ARNm dans la communauté des professionnels de santé français.
- **Coordonner la recherche et le développement de vaccins ARNm pour l'homme et l'animal afin de bénéficier plus rapidement des avancées technologiques d'un secteur ou d'un autre et d'avoir une vision d'ensemble "One Health"** incluant les stratégies humaine et animale dans la lutte contre les zoonoses et la préparation aux émergences.

La stratégie d'investissements France 2030 doit être utilisée à ces fins.

Par ailleurs il est indispensable :

- **d'améliorer l'acceptabilité sociale des vaccins à ARNm** en informant de façon claire, didactique et transparente des avantages et des éventuelles limites de ces vaccins. Pour que cette approche vaccinale innovante puisse être généralisée, des efforts de pédagogie et de "transfert de connaissance " scientifique doivent être faits. Il s'agit d'expliquer, par exemple, ce qu'est et n'est pas un vaccin ARNm (on ne modifie pas le génome de l'hôte), comment



cela fonctionne, et quels sont les effets secondaires mesurés après les milliards de doses délivrées pendant la pandémie.

De plus, afin de lutter contre la prolifération de contenus mensongers vis-à-vis de ces nouveaux vaccins, il est nécessaire, en complément des campagnes de communication classiques, de renforcer la stratégie d'« aller vers » par le recours à des messages différenciés adaptés aux publics visés et à des relais d'opinion crédibles sur les réseaux sociaux.

Enfin, un effort doit être porté sur l'éducation des plus jeunes pour former à la vérification d'une information et à l'innovation scientifique et médicale.

- **de contribuer à l'amélioration de l'accès à la vaccination, notamment par ARNm, dans les pays à moyens limités** en aidant au développement de capacités locales de production et de distribution à travers des formations adaptées, des soutien d'experts et via des collaborations régionales, inter-régionales et mondiales de R&D, selon le modèle collaboratif du « pôle de transfert technologique » ou « technology transfer hub » de l'OMS et dans le cadre du programme pour la vaccination à l'horizon 2030<sup>154</sup>.

---

<sup>154</sup> [https://www.immunizationagenda2030.org/images/documents/BLS20116\\_IA\\_Visula-ID-DesignLayout\\_FR\\_WEB.pdf](https://www.immunizationagenda2030.org/images/documents/BLS20116_IA_Visula-ID-DesignLayout_FR_WEB.pdf)

## Annexes

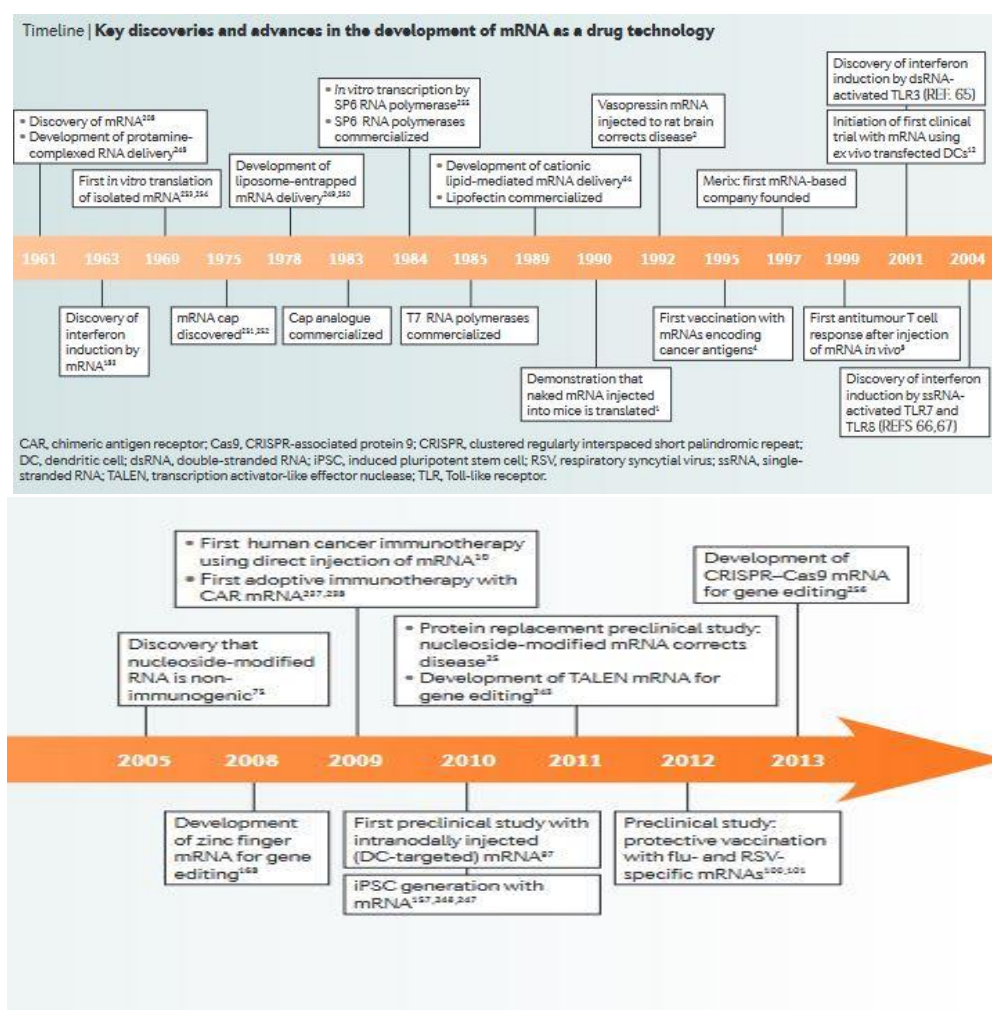
### Annexe 1 – Les avis de la HAS relatifs aux vaccins ARNm anti-Covid-19

- Stratégie de vaccination contre la Covid-19 : Place du vaccin Comirnaty<sup>®</sup> (3 µg) dans la stratégie de primovaccination des enfants de 6 mois à 4 ans révolu, 19/12/2022, accessible [ici](#)
- Stratégie vaccinale de rappel contre la Covid-19, 08/12/2022, accessible [ici](#)
- Stratégie de vaccination contre la Covid-19 : Place du vaccin Nuvaxovid dans la stratégie de rappel, 08/12/2022, accessible [ici](#)
- Stratégie de vaccination contre la Covid-19 : place du vaccin Spikevax<sup>®</sup> bivalent Original / Omicron BA.4/BA.5 (ARNm-1273.222), 09/11/2022, accessible [ici](#)
- Place du vaccin contre la Covid-19 SPIKEVAX<sup>®</sup> bivalent Original/Omicron BA.1, 20/09/2022, accessible [ici](#)
- Place des vaccins contre la Covid-19 Cominarty<sup>®</sup> bivalents Original/Omicron BA.1 et Original/Omicron BA.4-5, 20/09/2022, accessible [ici](#)
- Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Place du vaccin à ARNm COMIRNATY<sup>®</sup> chez les 5-11 ans, 20/12/2021, accessible [ici](#)
- Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place du vaccin à ARNm SPIKEVAX<sup>®</sup>, 08/11/2021, accessible [ici](#)
- Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place d'un rappel par le vaccin à ARNm COMIRNATY<sup>®</sup>, 06/10/2021, accessible [ici](#)
- Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 - Place du vaccin à ARNm Spikevax<sup>®</sup> de Moderna chez les 12 à 17 ans, 28/07/2021, accessible [ici](#)
- Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place du vaccin à ARNm COMIRNATY<sup>®</sup> chez les 12-15 ans, 03/06/2021, accessible [ici](#)
- Stratégie vaccinale contre la Covid-19 : impact potentiel de la circulation des variants du SARS-CoV-2 sur la stratégie, 22/04/2021, accessible [ici](#)
- Modification du schéma vaccinal contre le SARS-CoV-2 dans le nouveau contexte épidémique, 23/01/2021, accessible [ici](#)
- Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Place du Vaccin Moderna Covid-19 mRNA (nucleoside modified), 08/01/2021, accessible [ici](#)
- Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 – Place du vaccin à ARNm COMIRNATY<sup>®</sup> (BNT162b2), 24/12/2020, accessible [ici](#)
- Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 – Démarche médicale pour la vaccination contre la Covid-19 – Actualisation, 24/12/2020, accessible [ici](#)
- Les enjeux de la stratégie vaccinale contre la Covid-19, 09/11/2020, accessible [ici](#)

- Stratégie vaccinale contre la Covid-19 - Stratégie de déploiement des vaccins disponibles - Note de cadrage, 28/07/2022, accessible [ici](#)

## Annexe 2 – Graphiques et figures de la partie I – Etat des lieux des vaccins ARNm dans la gestion de crise Covid-19

**Figure 1 : Frise des découvertes principales dans le développement de l'ARNm en tant que technologie thérapeutique / Source : Sahin, Kariko, Türeci, mRNA-based therapeutics – developing a new class of drugs, Nature Reviews, 13, 2013**



**Figure 2 : évolution du nombre d'injections avec les vaccins Pfizer et Moderna depuis le lancement de la campagne de vaccination en France<sup>155</sup>**

<sup>155</sup> Graphique transmis par la task-force vaccination du Ministère de la Santé en date du 12 janvier 2023

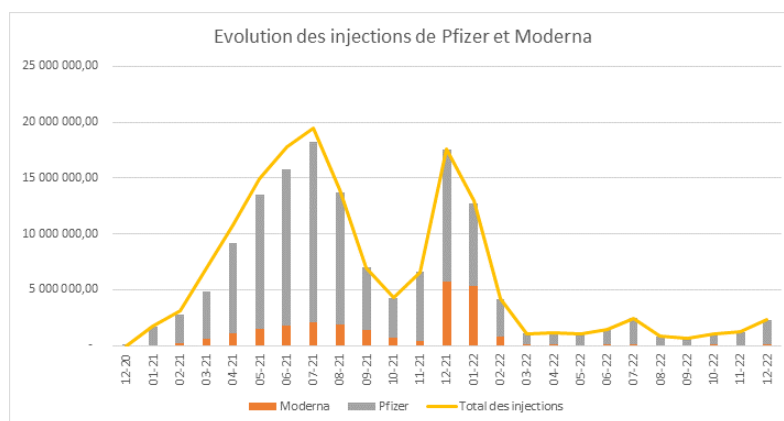


Figure 3 : proportions de vaccins ARNm en fonction du schéma vaccinal, France <sup>156</sup>

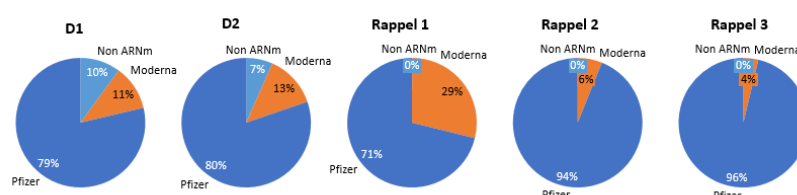


Figure 4 : nombre de décès du Covid-19 évités dans le monde grâce à la vaccination, sur la base de la surmortalité, au cours de la première année de vaccination. Source : Watson, O.J. et al, 2022

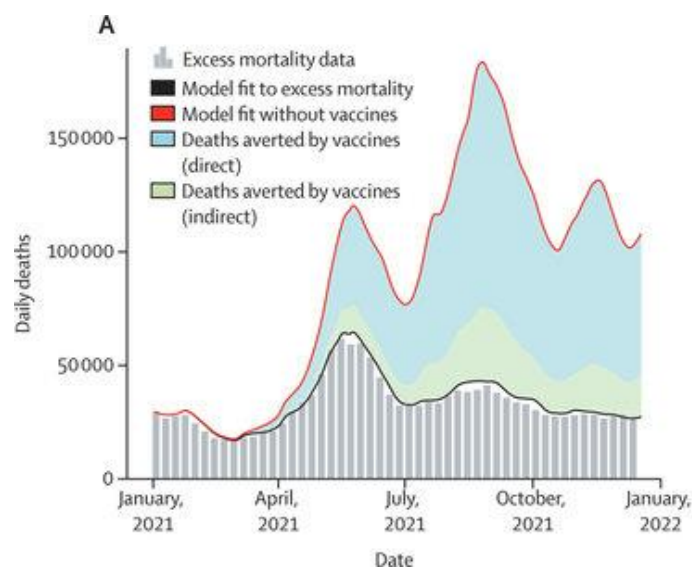


Figure 5 : Taux de la population ayant été primo-vacciné, UNDP, sur la base des données Our World in Data <sup>157</sup>

<sup>156</sup> Graphique transmis par la task-force vaccination du Ministère de la Santé en date du 12 janvier 2023

<sup>157</sup> <https://data.undp.org/vaccine-equity/>

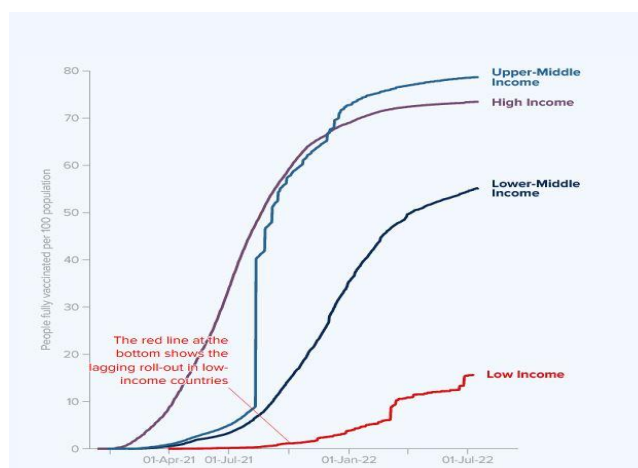


Figure 6 : nombre de décès du Covid-19 évités dans le monde grâce à la vaccination, sur la base de la surmortalité, au cours de la première année de vaccination, par groupe de pays selon le revenu. Source : Watson, O.J. et al, 2022

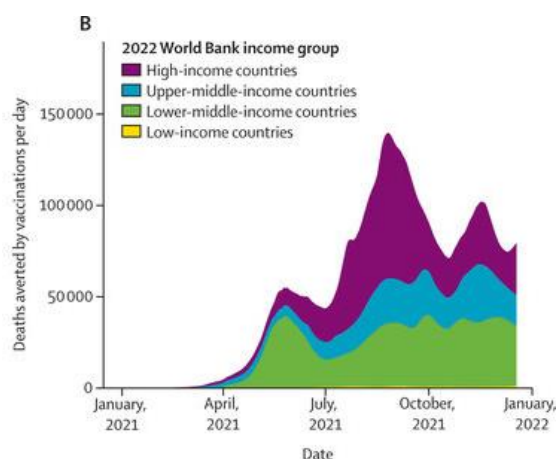
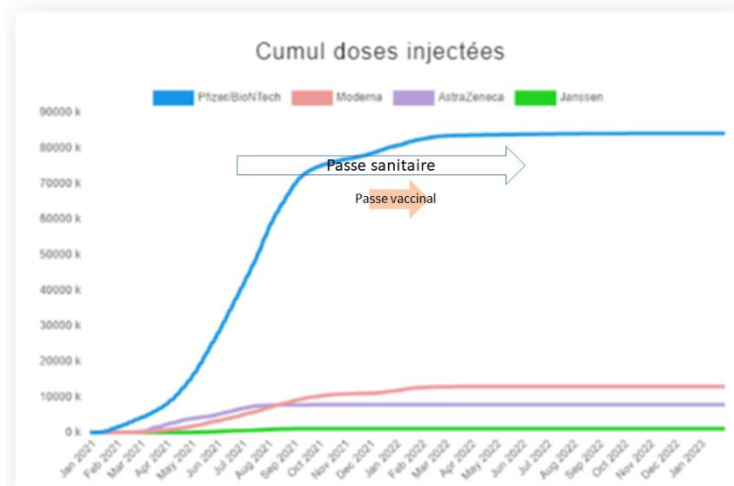


Figure 7 : Nombre de doses injectées au cours du temps



**Liste 1 – Avis du Conseil d’Orientation de la Stratégie Vaccinale relatifs aux populations précaires et recommandations générales adressées afin de faire progresser leur couverture vaccinale**

-Avis du COSV du 4 mars 2021 relatif à la vaccination des personnes en situation de grande précarité : [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis\\_du\\_cosv\\_4\\_mars\\_2021\\_-\\_la\\_vaccination\\_des\\_personnes\\_en\\_situation\\_de\\_grande\\_precarite.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_du_cosv_4_mars_2021_-_la_vaccination_des_personnes_en_situation_de_grande_precarite.pdf)

-Avis du 14 juin 2021 relatif au renforcement de la communication à destination des migrants et des personnes issues de la migration - [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis\\_du\\_cosv\\_14\\_juillet\\_2021\\_-\\_vaccination\\_des\\_personnes\\_issues\\_de\\_la\\_migration.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_du_cosv_14_juillet_2021_-_vaccination_des_personnes_issues_de_la_migration.pdf)

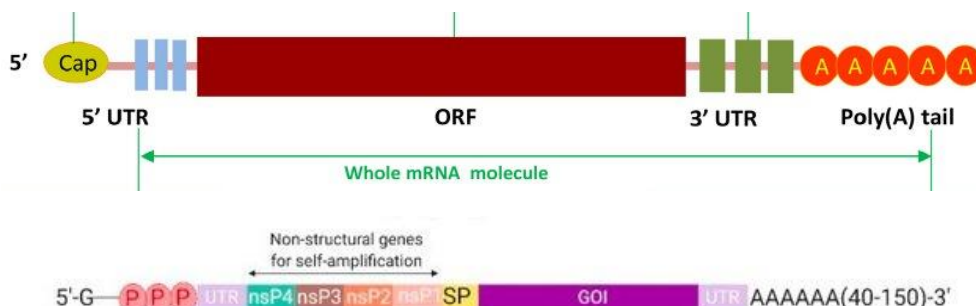
-Note du 23 mars relative aux disparités sociales d’accès et de recours à la vaccination. [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/cosv\\_\\_note\\_du\\_23\\_mars\\_2022\\_\\_pre\\_carite\\_et\\_acce\\_s\\_a\\_la\\_vaccination\\_anti-covid-19.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/cosv__note_du_23_mars_2022__pre_carite_et_acce_s_a_la_vaccination_anti-covid-19.pdf)

Dans ces avis, le COSV a mis en avant diverses méthodes afin d’inciter/ de permettre aux populations vulnérables de se faire vacciner, parmi lesquelles :

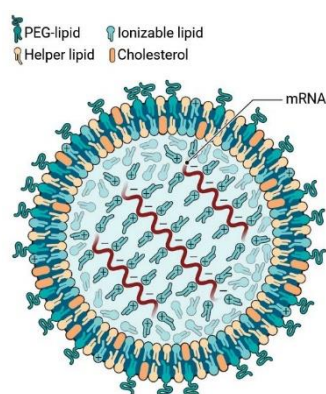
1. Un renforcement de l’accès à l’information par le biais de campagne de communication spécifiques
2. La réalisation de campagnes de communication neutres de tout signe institutionnel
3. Un renforcement des campagnes « d’aller-vers »
4. L’implication renforcée de « relais communautaires »

### Annexe 3 – Graphiques et figures de la partie II – Le futur des vaccins ARNm face aux risques sanitaires infectieux

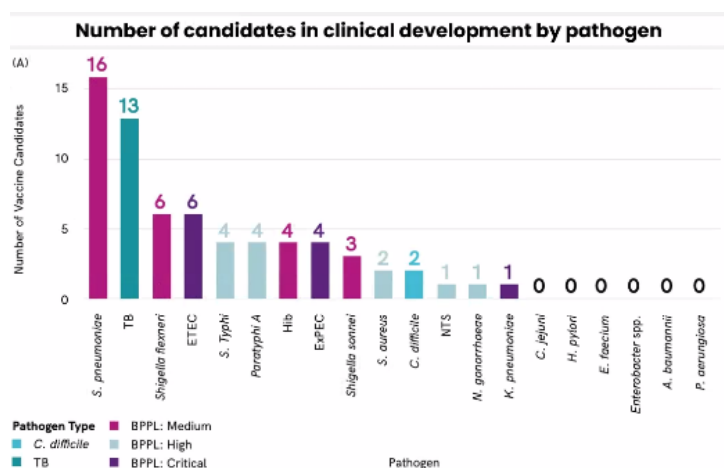
**Figure 1 : ARN dit « conventionnel » (dessus) versus ARN dit auto-réplcatif (dessous)/** sources : Zhong Z, et al. 2018 Dec;23:16-39 ; Versteeg L, et al. Vaccines. 2019 Sep 20;7(4):122.



**Figure 2 : les 4 composants des nanoparticules lipidiques/** Source : Buschmann M.D., Carrasco M.J. et al (2021), Vaccines, 9(1) : 65, adapted by A. Mastin/Science



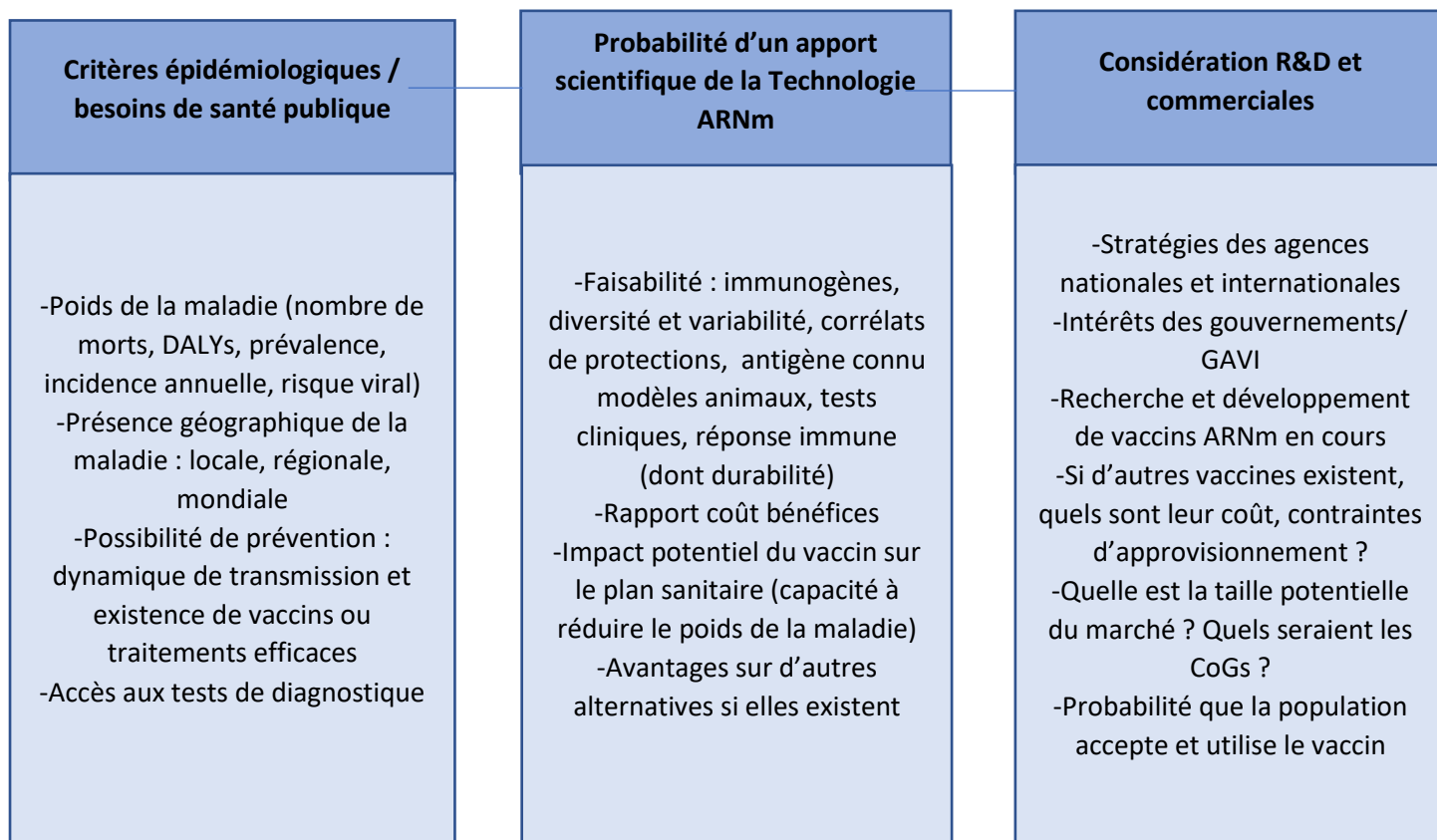
**Figure 3 : nombre de développements cliniques par pathogène cible (tous types de technologies vaccinales confondus).** Source : <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052451>





## Annexe 4 – Graphiques et figures de la partie III – Propositions pour l'utilisation future de vaccins à base d'ARNm

Figure 1 : Cadre d'analyse nécessaire à la détermination de l'apport d'un vaccin ARNm



Liste 1 des pathogènes prioritaires de SA MIE MN

Virus	Bacteries
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arenaviridae : Genus Mammarenavirus</li> <li>• Nairoviridae : Genus Orthonairovirus</li> <li>• Phenuiviridae : Genus Phlebovirus</li> <li>• Hantaviridae : Genus Orthohantavirus</li> <li>• Coronaviridae</li> <li>• Filoviridae</li> <li>• Flaviviridae : Genus Flavivirus</li> <li>• Orthomyxoviridae</li> <li>• Pneumoviridae</li> <li>• Paramyxoviridae</li> <li>• PoXviridae</li> <li>• Togaviridae</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Francisella tularensis tularensis</i></li> <li>• <i>Yersinia pestis</i></li> <li>• <i>Bacillus anthracis</i></li> <li>• <i>Burkholderia mallei</i></li> </ul>

## Liste 2 des pathogènes et maladies d'intérêt – OMS

Viruses/Diseases	Bacteria	Parasitic Worms
Chikungunya	Buruli ulcer	Dracunculiasis
Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF)	Cholera	Echinococcosis
CMV	Leprosy	Foodborne trematodiasis
Dengue	Mycobacterium tuberculosis	Lymphatic filariasis
Ebola	Plague	Onchocerciasis (river blindness)
Emerging non-polio enteroviruses	Rickettsia (Epidemic typhus)	Schistosomiasis
Hepatitis B and C	Trachoma	Soil-transmitted helminthiasis
HIV	Yaws	Taeniasis and cysticercosis
hMPV/PIV3		
HSV-2		
Influenza A & B (Flu)		
Lassa fever		
Marburg virus disease		
Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)		
Nipah and henipaviral diseases		
Poliovirus (Enterovirus C)		
Rabies		
Respiratory syncytial virus (RSV)		
Rift Valley fever		
Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS CoV2)		
West Nile virus disease		
Zika		

Figure 2 : les familles de virus susceptibles d'infecter les humains / Source : CEPI, <https://100days.cepi.net/vaccine-libraries/>