

 **INHERNA**

ARN messenger vaccin et biomédicament: Promesses et défis

Chantal PICHON

**Thérapies Innovantes et Nanomédecine
INHERNA/ART-ARNm INSERM U1364**

Orléans

Niort, 23 avril 2026


**RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE**
*Liberté
Égalité
Fraternité*

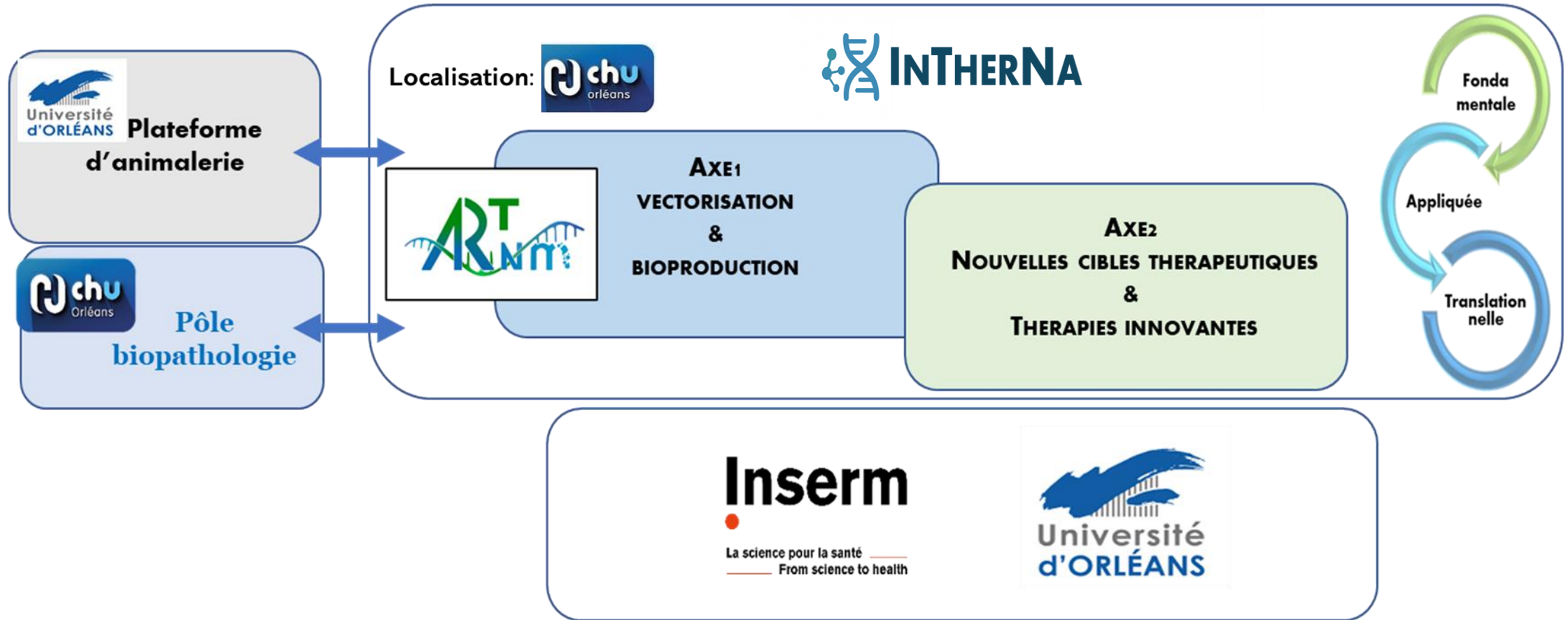

**Université
d'ORLÉANS**


**RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE**
*Liberté
Égalité
Fraternité*

Inserm
La science pour la santé
From science to health

 **institut
universitaire
de France**

Qui sommes nous ?



Interface: Biologie, chimie, physique, nanomédecine





ART-ARNm: plateforme R&D dédiée aux technologies ARNm

<https://www.art-arn.fr>

ART (Accélérateur de Recherches Technologiques) :
Maillon stratégique pour renforcer la place de l'Inserm dans un domaine en pleine expansion scientifique, médicale et industrielle.

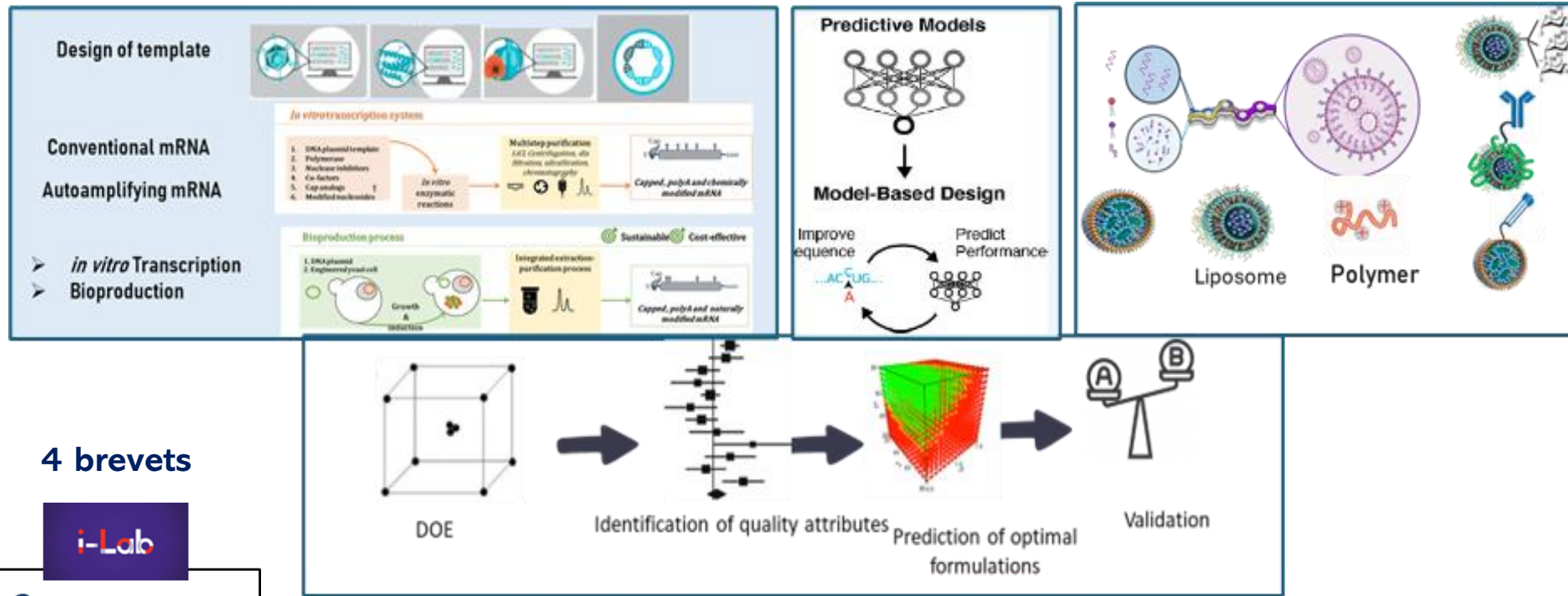
Décision Sept 2022
1^{er} janvier 2023

- Accélérer et promouvoir l'intégration des technologies ARN.
- Apporter des compétences et des moyens pour développer et accélérer des projets d'innovations thérapeutiques.
- Favoriser les partenariats publics-privés pour transformer les innovations en applications cliniques et industrielles.

Direction scientifique: Chantal Pichon

Chef de projet: Dimitri Symczak

- ❑ Intégration de plusieurs plateformes pour soutenir chaque étape du développement de la technologie de l'ARNm : R&D préclinique complète, de la conception aux essais *in vivo*.
- ❑ Processus stratégique de développement et de fabrication basé sur la Qualité par la conception pour répondre aux performances attendues du produit pharmaceutique final et des processus axés sur les données.

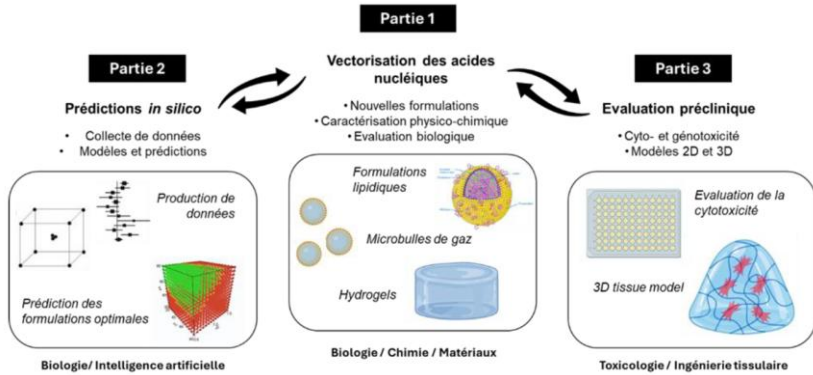


4 brevets

i-Lab

2 start-ups:
BYoRNA (2023)
Harmonix (2024)

AXE 1
VECTORISATION
&
BIOPRODUCTION



Niveau de maturation technologique

Développement de technologies fondées sur la recherche fondamentale

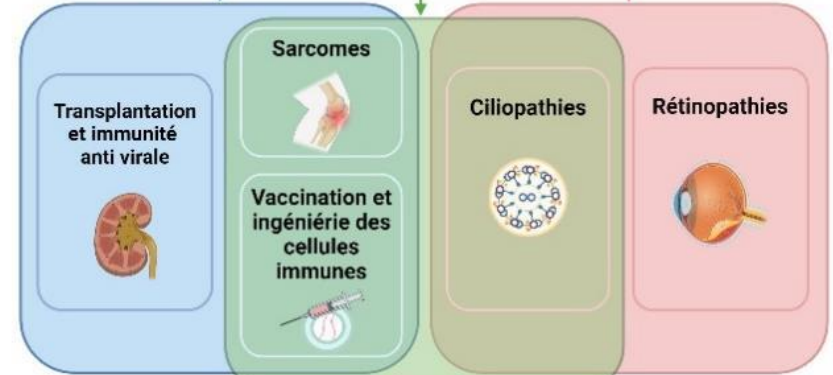
Innovation

Thèmes de recherche:

- * Optimisation avancée d'ARN
- * Transporteurs chimiques et physiques

- Vaccin mucosal
- Ingénierie des cellules immunes pour immunothérapie

AXE 2: NOUVELLES CIBLES THÉRAPEUTIQUES ET THÉRAPIES INNOVANTES



Stratégies thérapeutiques à ARN

- Modulation du système immunitaire
- Modulation de l'expression génique dans le contexte de différentes pathologies



Intégrateurs et plateformes labellisés



Gene therapy
(Evry)



Oligonucleotides
Aptamers
(Bordeaux)



Induced pluripotent
Stem cells (Evry)



Extracellular
vesicles
Université Paris Cité
(Paris)



Proteomic and
epitranscriptomic
(Montpellier)



Bioproduction
(Toulouse)



Nos atouts stratégiques

- Capacité d'innovation : compétences et savoir-faire pour accélérer et promouvoir la R&D dans les technologies ARNm.
- Un solide réseau d'intégrateurs et de plateformes nationales accréditées.
- Un solide réseau de centres et d'instituts d'essais cliniques.
- Implication dans divers réseaux et sociétés savantes



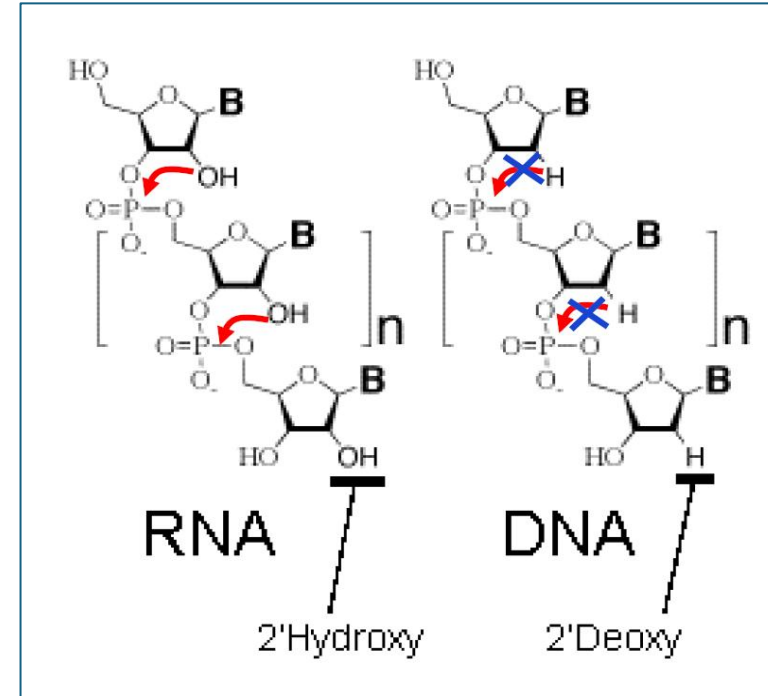
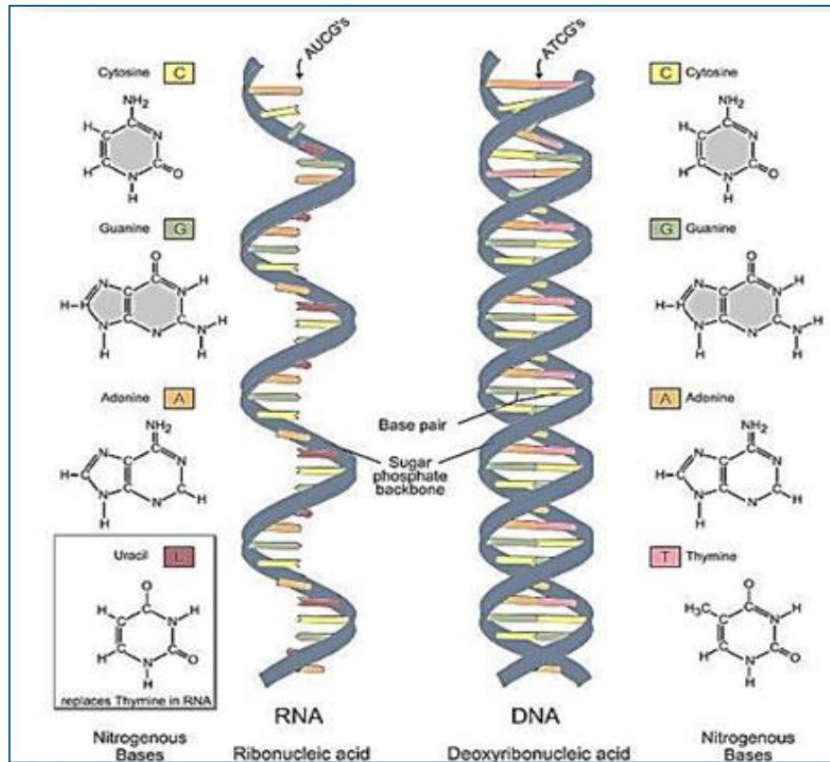
Centres cliniques Centre d'excellence

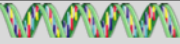
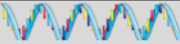


Sommaire

- 1) ARNm : de quoi parle-t-on ?
- 2) Pourquoi “ça marche” aujourd’hui : chimie, livraison, production
- 3) De la vaccination à la thérapie : immunotherapies, cancer, maladies rares
- 4) Conclusions et perspectives

Structure chimique de l'ARN



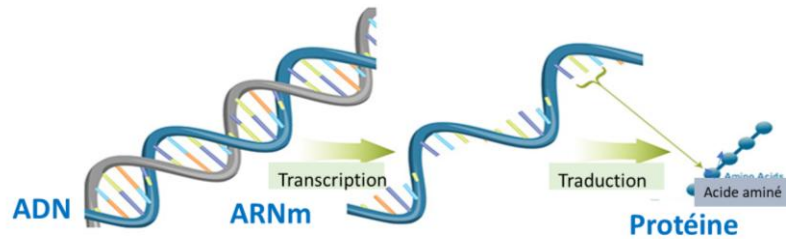
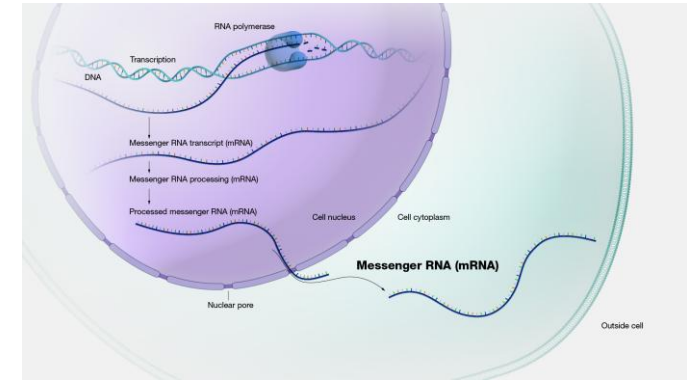
Characteristics	DNA 	RNA 
Type of sugar	Deoxyribose	Ribose
Bases	A, T, C, G	A, U, C, G
Double or single stranded	Double	Single
Secondary structure	Double helix	Many types
Stability	Stable	Easily degraded

FRAGILE

Quelques définitions pour commencer

C'est quoi l'ARN messager ou ARNm ?

- Une molécule présente dans toutes les cellules de notre corps.
- Un composant essentiel de tous les organismes vivants, présent dans les cellules.

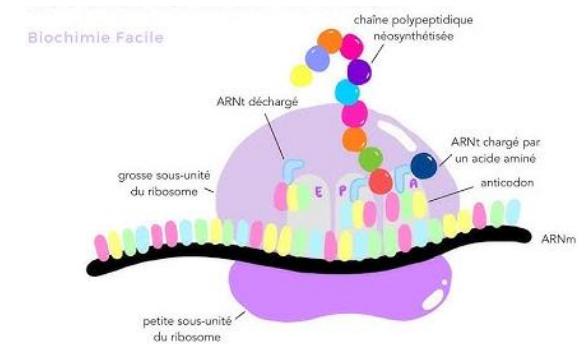


Quel est son rôle?

- l'ARNm est un message qui *fait le lien entre le gène et le caractère* (François Jacob)
- Il interagit avec d'autres composants cellulaires qui contribuent à la création de protéines qui ont des fonctions spécifiques dans la vie d'une cellule.

Comment contribue-t-il à la fabrication d'une protéine ?

- Chaque ARNm contient les instructions nécessaires à la fabrication d'une protéine spécifique.
- L'ARNm transmet ces instructions et des usines cellulaires assemblent la protéine.



ARNm: Une “notice” temporaire pour fabriquer une protéine

À retenir

- L'ARNm ne modifie pas l'ADN : il est lu dans la partie de la cellule en dehors du noyau, et ensuite dégradé.
- Il code pour une protéine (enzyme, facteurs de croissance, hormones...).
- La séquence est un “logiciel” : on peut la redessiner vite, puis produire.

Du gène... à la protéine

ADN



ARNm



Protéine

ARNm, un médicament de choix

L'ARNm apprend à l'organisme à fabriquer ses propres médicaments.

- On conçoit chaque ARNm de manière à ce qu'il indique aux cellules comment fabriquer une protéine particulière.

Créer la bonne protéine

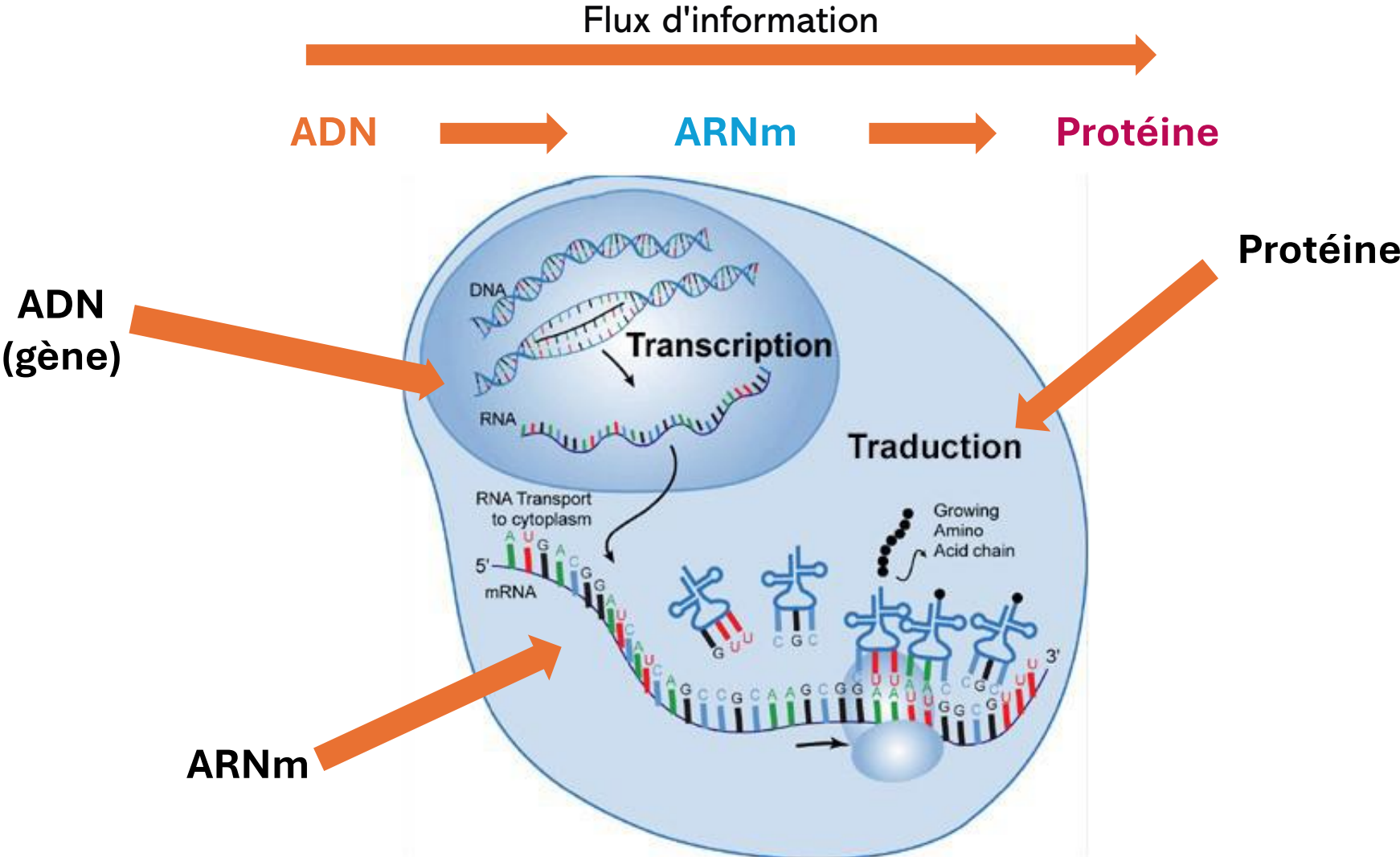
- Une fois administré, l'organisme prend le relais et fabrique la protéine selon les instructions de l'ARNm.

Fabrication d'un médicament à base d'ARNm

- Pour protéger l'ARNm et faciliter son acheminement dans les cellules, l'ARNm est enveloppé dans des transporteurs qui peuvent être de nature lipidique.

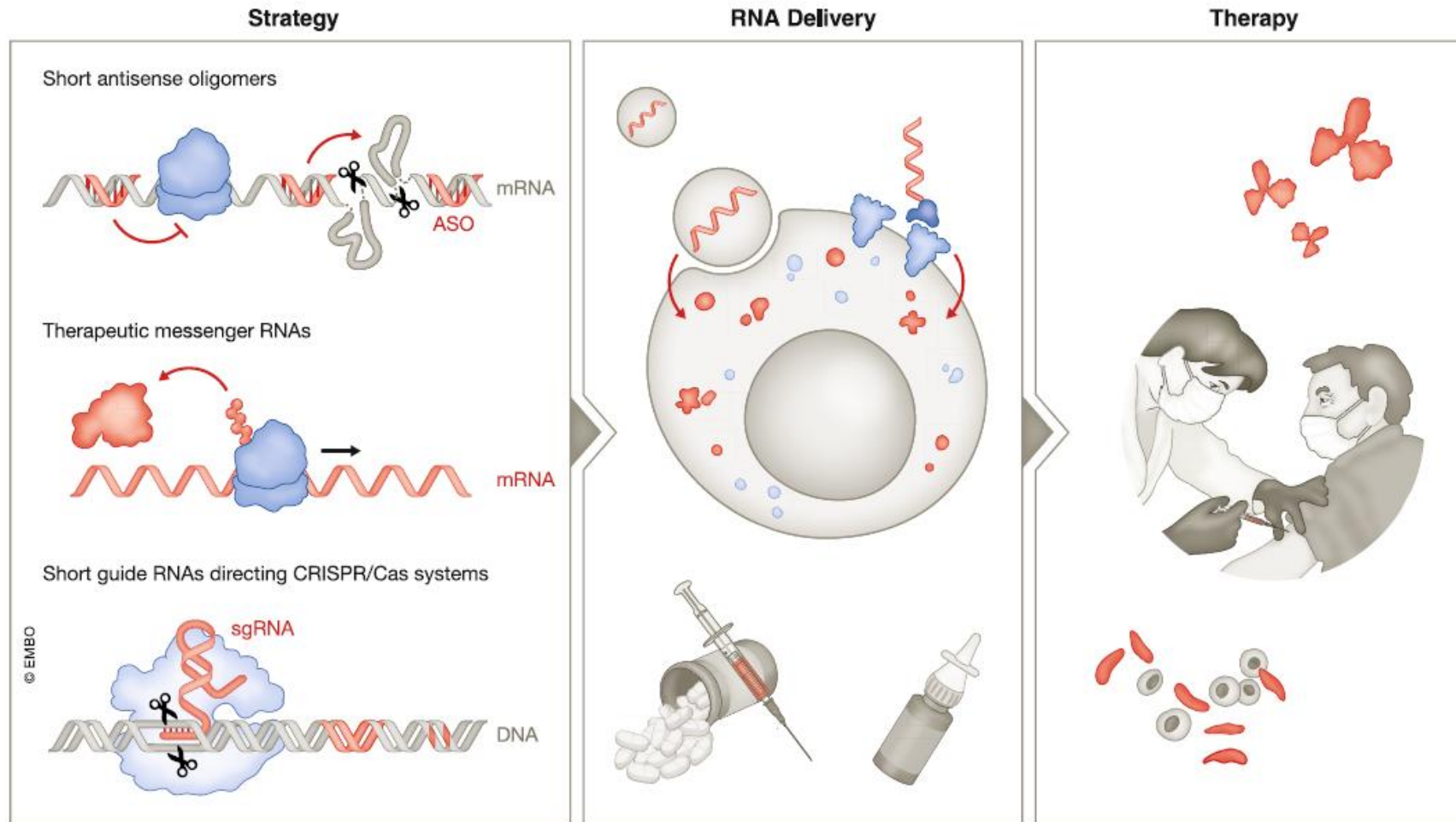
L'ARNm ne reste pas très longtemps dans l'organisme une fois sa tâche accomplie. Il ne provoque pas de changements permanents et ne modifie pas l'ADN.

Qu'est ce qu'on peut faire pour qu'une cellule puisse acquérir/restaurer une fonction spécifique?

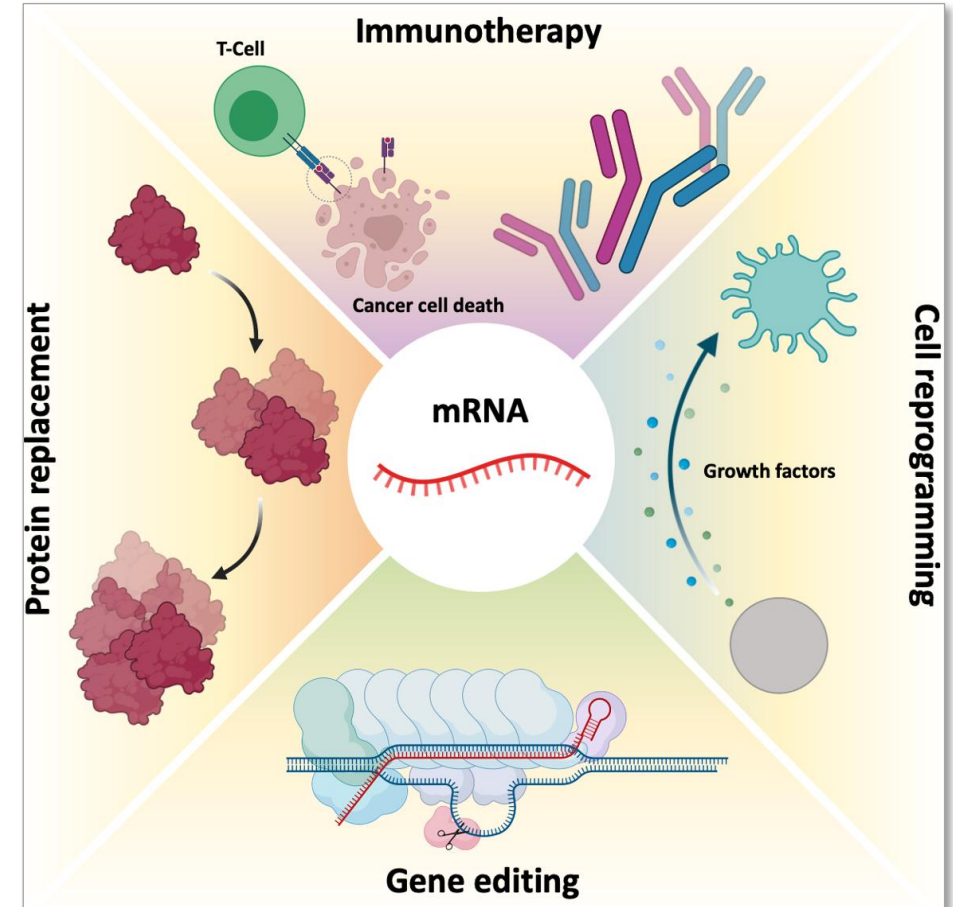
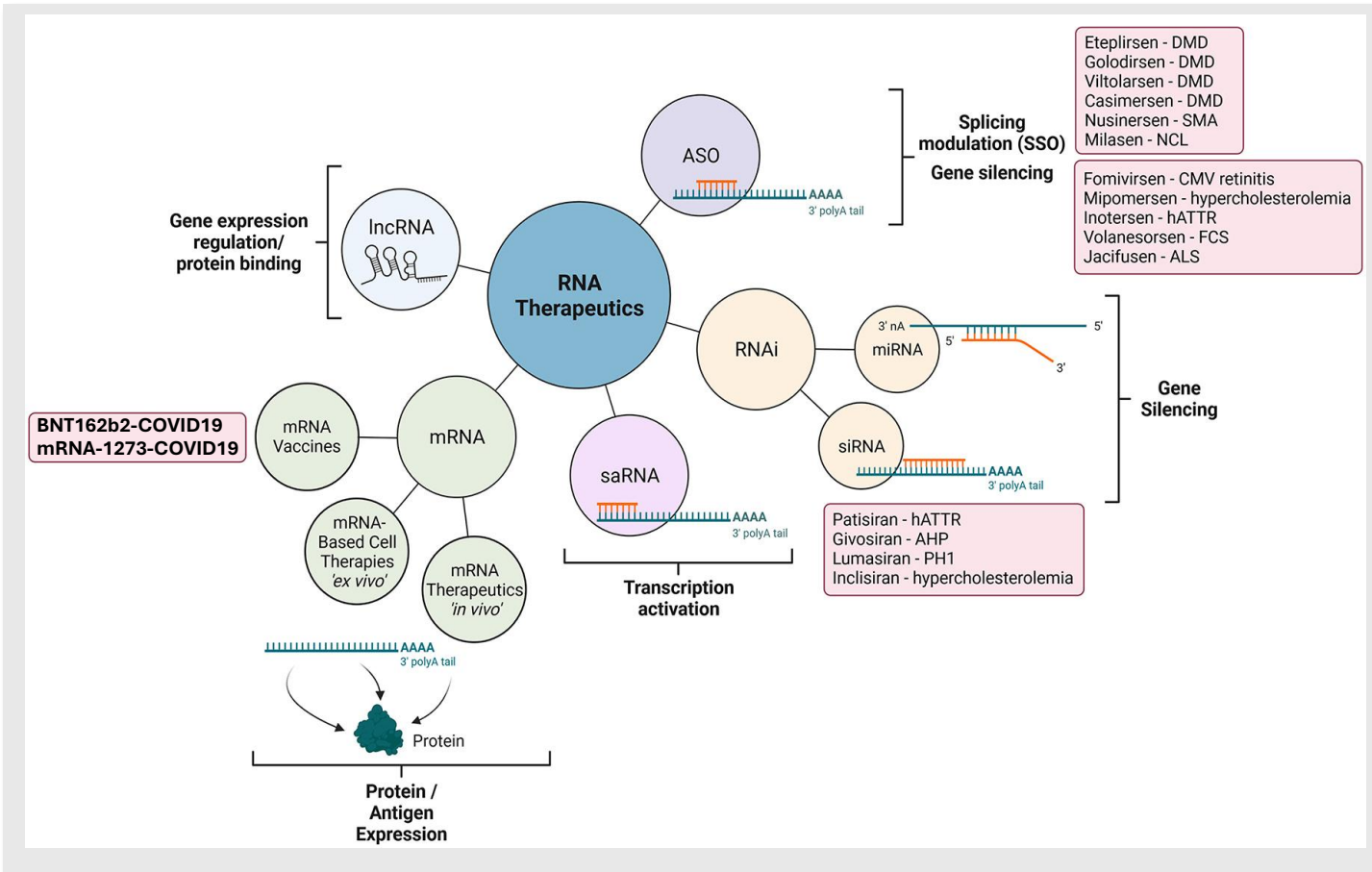


Adapté de Bartee L, et al., "The production of a protein" in Principles of Biology. Disponible sur : <https://openoregon.pressbooks.pub/mhccmajorsbio/chapter/production-of-a-protein/>,

Stratégies thérapeutiques basées sur les ARNs



Les technologies ARN



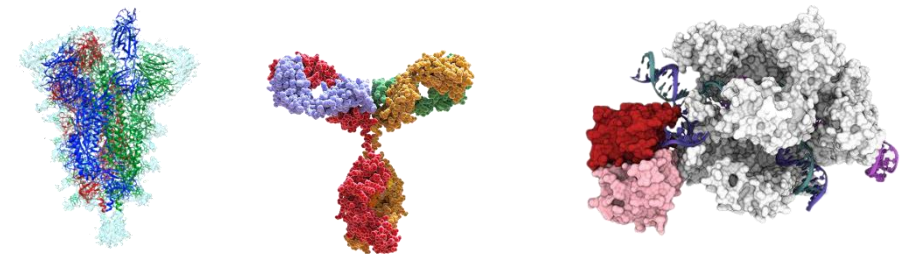
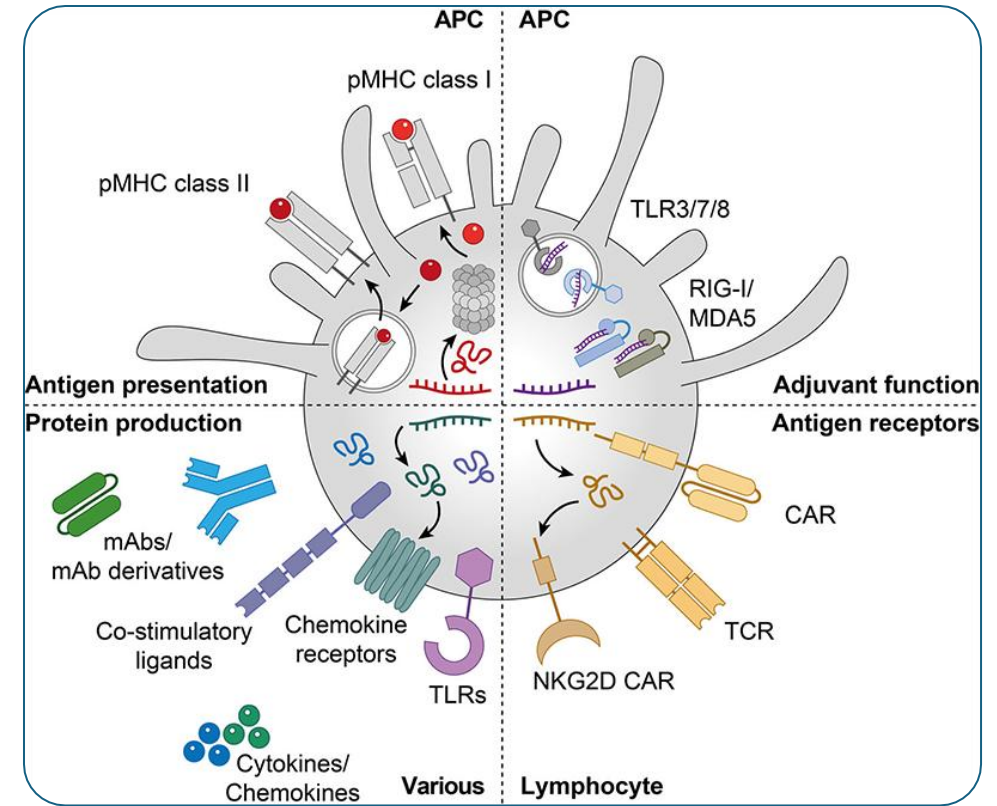
Avantages de l'ARNm par rapport à l'ADN et aux protéines

Par rapport à l'ADN

- Machinerie de traduction dans le cytosol : pas besoin d'importation nucléaire, difficile dans les cellules différenciées.
- Pas de gènes provenant de bactéries.
- Incapable de s'intégrer dans le génome de l'hôte : PLUS SÛR.
- Expression transitoire : au plus quelques jours à moins d'une semaine.

Par rapport aux Protéines

- Production *in situ* de la protéine avec des modifications post-traductionnelles appropriées, sans nécessiter de purification.
- Production *in situ* d'antigènes : tous les épitopes sont correctement présentés par les cellules du système immunitaire



Antigènes, enzymes (Cas9), anticorps...

Défis : instabilité, réaction immunitaire défavorable.

Étapes clés du développement des technologies de l'ARNm

- **1956** : vers la découverte de l'ARNm
- **1961** : découverte de l'ARNm
- **1984** : transcription *in vitro* de l'ARNm
- **1990** : distribution *in vivo* d'ARNm
- **2000** : l'ARNm de l'IVT est inflammatoire, immunogène
- **2005** : impact de la modification des nucléosides sur l'immunogénicité de l'ARNm

1956 – 1961 : découverte de l'ARNm



Pr François GROS



Pr François JACOB



576

NATURE

May 13, 1961 VOL. 190

AN UNSTABLE INTERMEDIATE CARRYING INFORMATION FROM GENES TO RIBOSOMES FOR PROTEIN SYNTHESIS

By DR. S. BRENNER

Medical Research Council Unit for Molecular Biology, Cavendish Laboratory,
University of Cambridge

DR. F. JACOB

Institut Pasteur, Paris

AND

DR. M. MESELSON

Gates and Crellin Laboratories of Chemistry, California Institute of Technology,
Pasadena, California

UNSTABLE RIBONUCLEIC ACID REVEALED BY PULSE LABELLING OF *ESCHERICHIA COLI*

By DRs. FRANCOIS GROS and H. HIATT

The Institut Pasteur, Paris

DR. WALTER GILBERT

Departments of Physics, Harvard University

AND

DR. C. G. KURLAND, R. W. RISEBROUGH and DR. J. D. WATSON

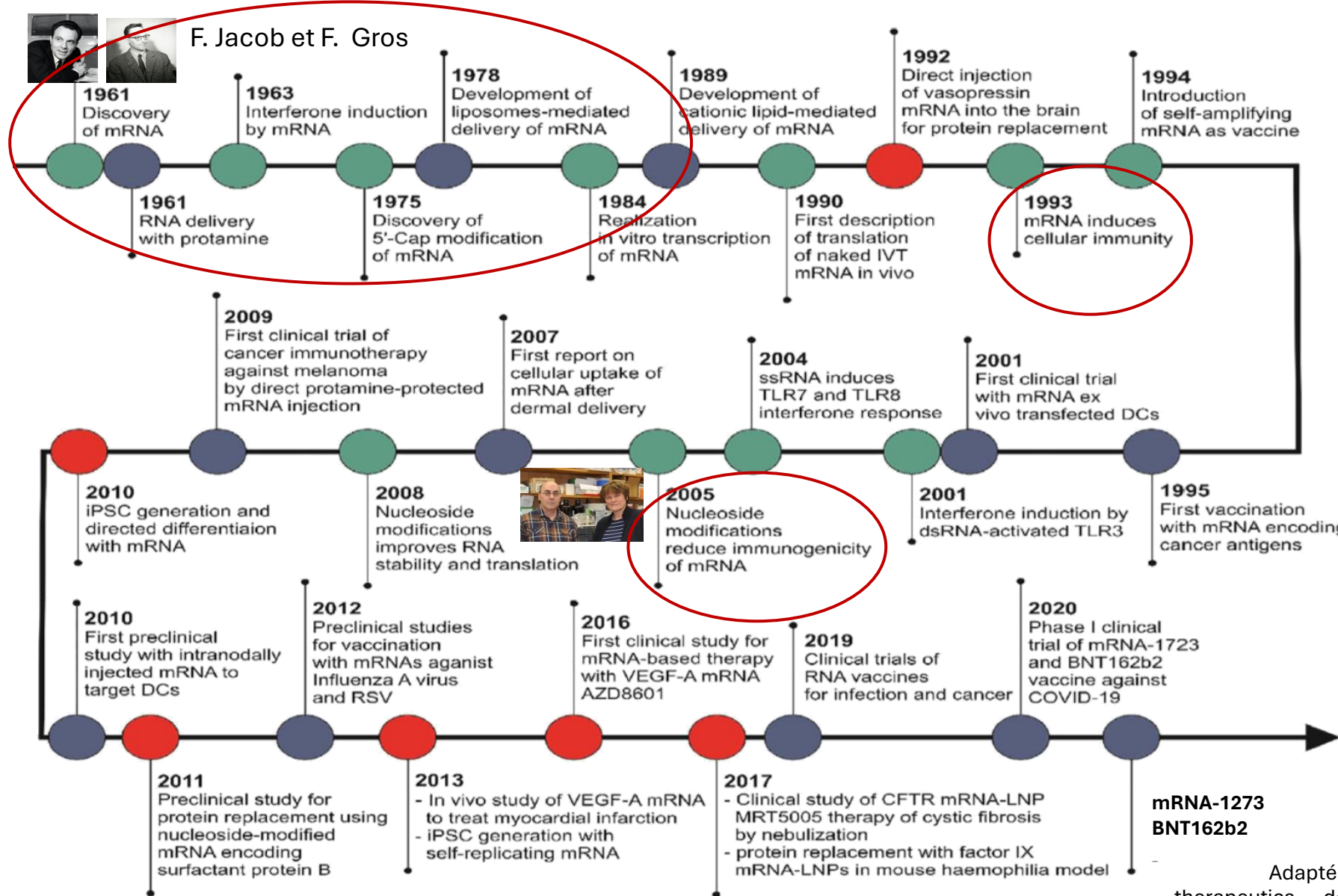
The Biological Laboratories, Harvard University

Brenner, S. *et al.* An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis. *Nature*, 1961. 190(4776), 576-81.

Gros, F. *et al.* Unstable ribonucleic acid revealed by pulse labelling of *Escherichia coli*. *Nature*, 1961. 190(4776), 581-85.

François Jacob, André Lwoff et Jacques Monod : prix Nobel de physiologie 1965
Principes de la régulation génétique : système d'opérons

Un progrès issu des avancées et interactions de plusieurs champs de recherche



- ARNm (Mol Biol/Immunologie)
- Livraison (Nanomédecine)
- Applications

CUREVAC
the RNA people®



2000 : Hoerr, Pascolo, Jung, von der Muelbe, Rammensee

BIONTECH



2008 : Sahin & Türeci

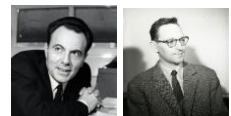
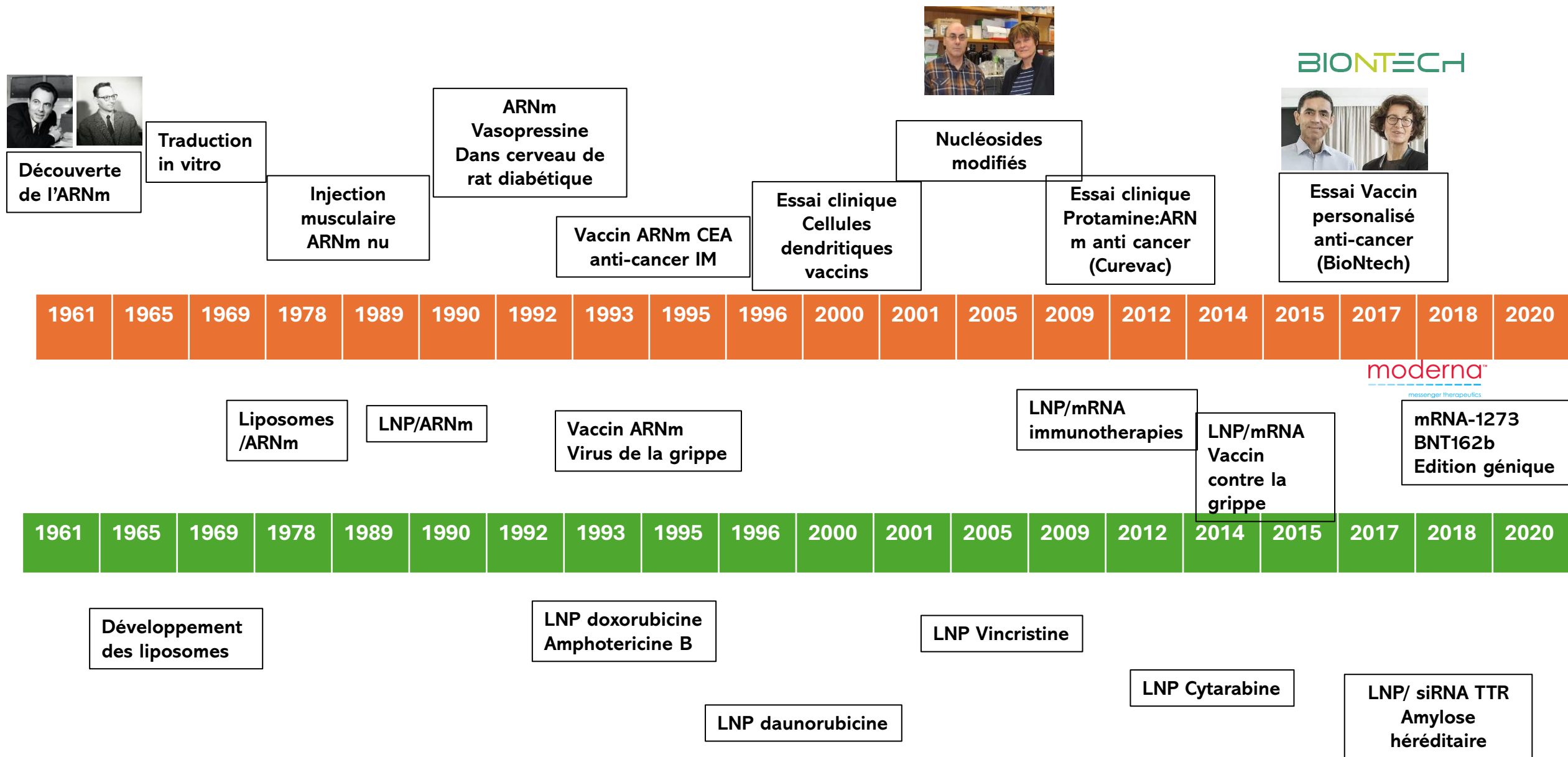
moderna™
messenger therapeutics



2010 : S. Bancel

Adapté par le Pr Pichon, d'après : Sahin, U., *et al.* mRNA-based therapeutics — developing a new class of drugs. *Nat Rev Drug Discov* 13, 759–780 (2014). <https://doi.org/10.1038/nrd4278>.

Recherches sur les ARNm menées en parallèle avec les recherches sur les systèmes de délivrance



Découverte de l'ARNm

Traduction in vitro

Injection musculaire ARNm nu

ARNm Vasopressine Dans cerveau de rat diabétique

Vaccin ARNm CEA anti-cancer IM

Essai clinique Cellules dendritiques vaccins



Nucléosides modifiés

Essai clinique Protamine:ARN m anti cancer (Curevac)



Essai Vaccin personnalisé anti-cancer (BioNtech)



LNP/mRNA immunotherapies

LNP/mRNA Vaccin contre la grippe

mRNA-1273 BNT162b Edition génique

Développement des liposomes

LNP doxorubicine Amphotericine B

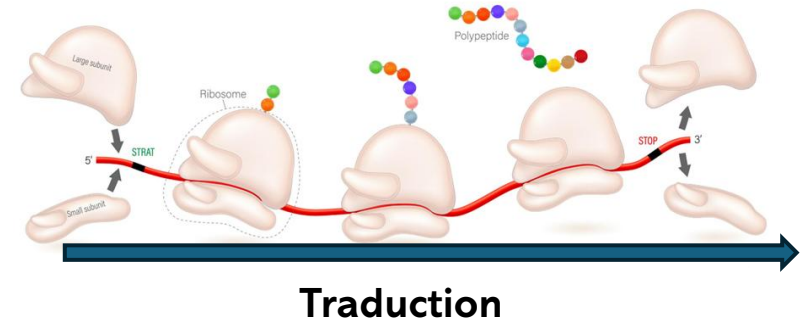
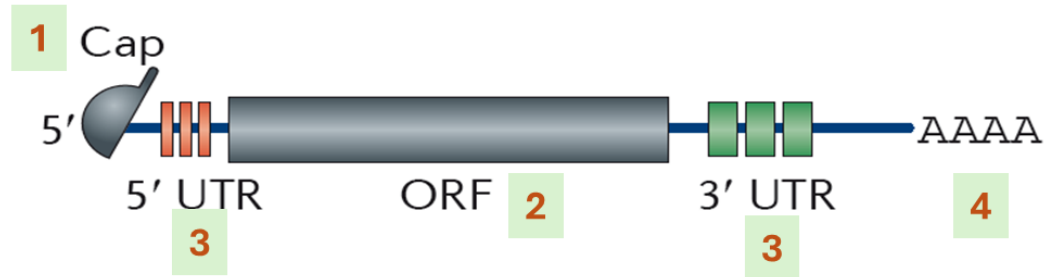
LNP Vincristine

LNP Cytarabine

LNP/ siRNA TTR Amylose héréditaire

LNP daunorubicine

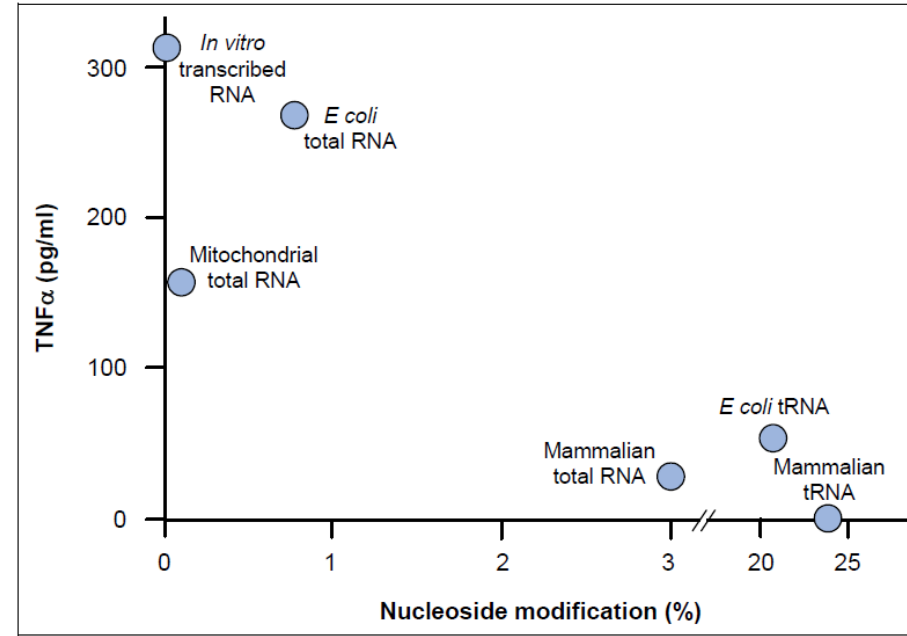
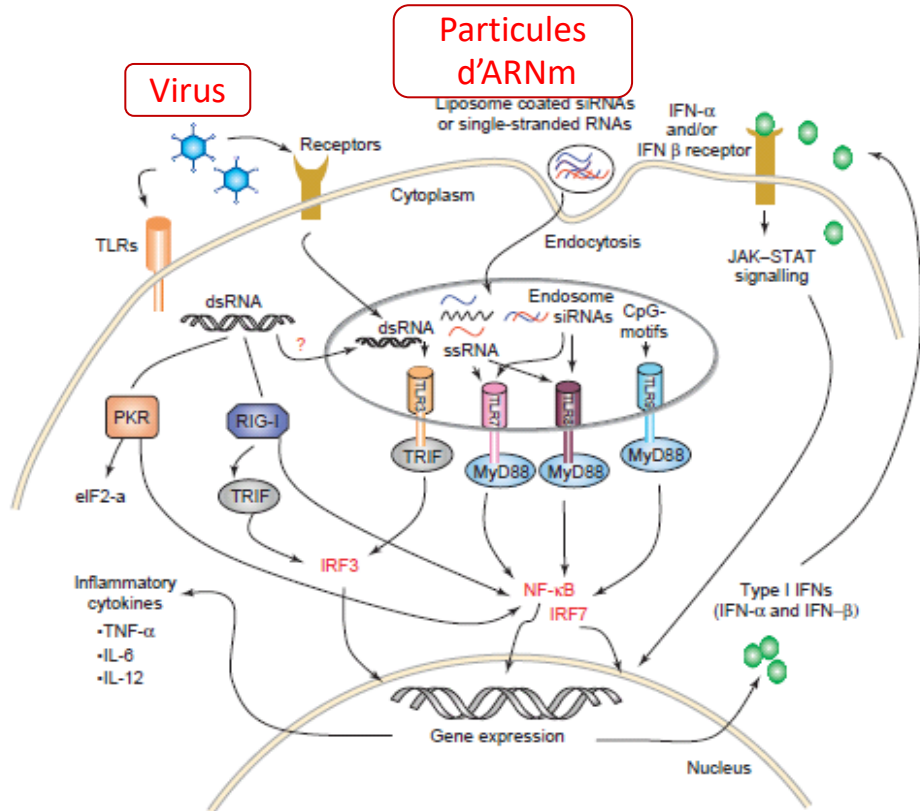
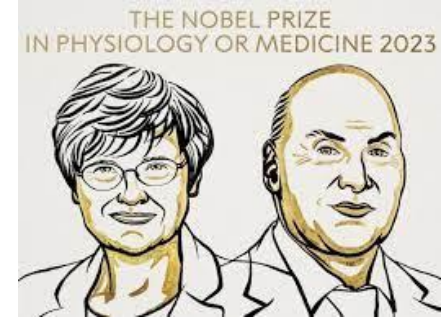
ARNm : une structure en 4 briques impliquées dans sa stabilité et l'efficacité



1. **La Coiffe**, essentielle pour permettre la lecture par les ribosomes qui traduisent la séquence en protéine. Protection de la dégradation.
2. **La séquence codante**, région codante du gène d'intérêt.
3. **Les régions non traduites (UTR)** importantes pour l'efficacité, la localisation et la stabilité de l'ARNm.
4. **La queue poly-(A)** : cruciale pour la traduction des protéines et la stabilité de l'ARNm.

Les briques 1, 2 et 4 doivent être optimisées une fois pour toute pour une application donnée. Il suffit de changer la brique 3 si on veut changer le type de protéine à faire exprimer : flexibilité !

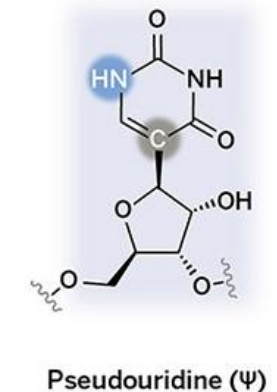
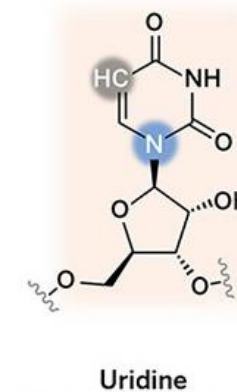
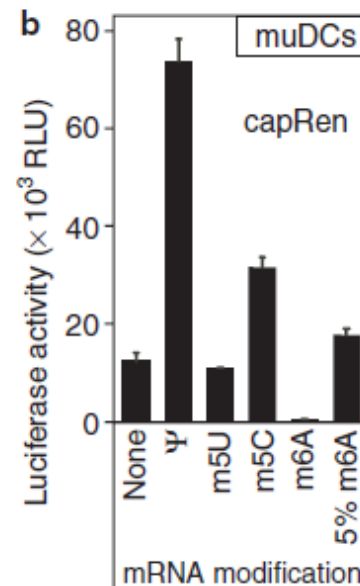
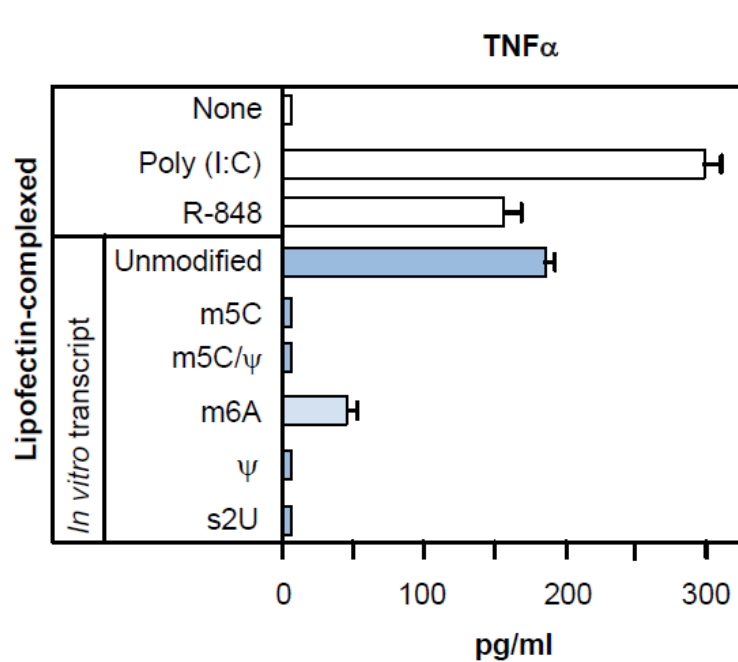
Pourquoi parle-t-on d'ARNm modifié ?



- Les ARN naturels n'induisent pas de manière égale une inflammation.
- L'ARNm produit synthétiquement sont des activateurs puissants d'inflammation.

- Inflammation
- Dégradation des ARNm
- Blocage de la production des protéines

- 100 différents types de modifications naturelles des ARN
- Positions conservées dans toutes les espèces
- Fonctions importantes dans la biologie de la cellule dont la protection contre les senseurs moléculaires des agressions externes



Karikó K, et al. *Mol Ther.* 2012 May;20(5):948-53.

- Les propriétés immunostimulantes de l'ARNm sont bénéfiques pour la vaccination.
- Un bon équilibre entre traduction et induction d'une réponse immunitaire est crucial.
- La structure des systèmes de délivrance peut affecter cette immunogénicité.

Production des ARNm

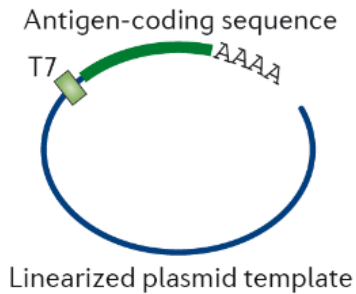
① Sequence design



② In vitro transcription

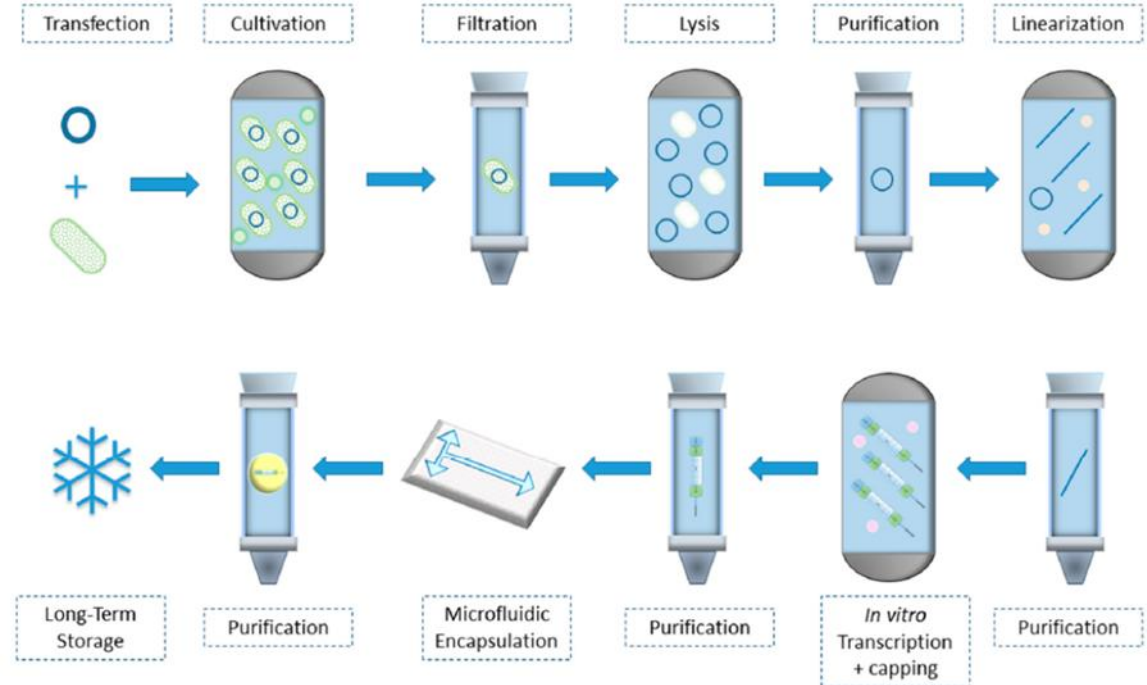


③ Purification



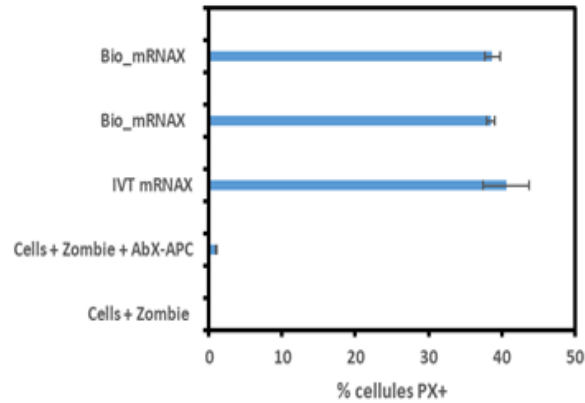
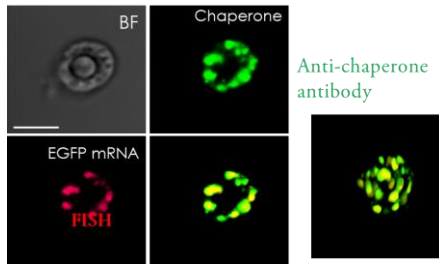
Fournir des réactifs

1. ADN plasmidique (modèle)
2. Polymérase T7/SP6
3. Inhibiteurs des ribonucléases
4. Pyrophosphatase
5. Cofacteur de la polymérase (Mg²⁺)
6. Cap analogue (cap1 : cleancap)
7. NTP, y compris NTP modifié

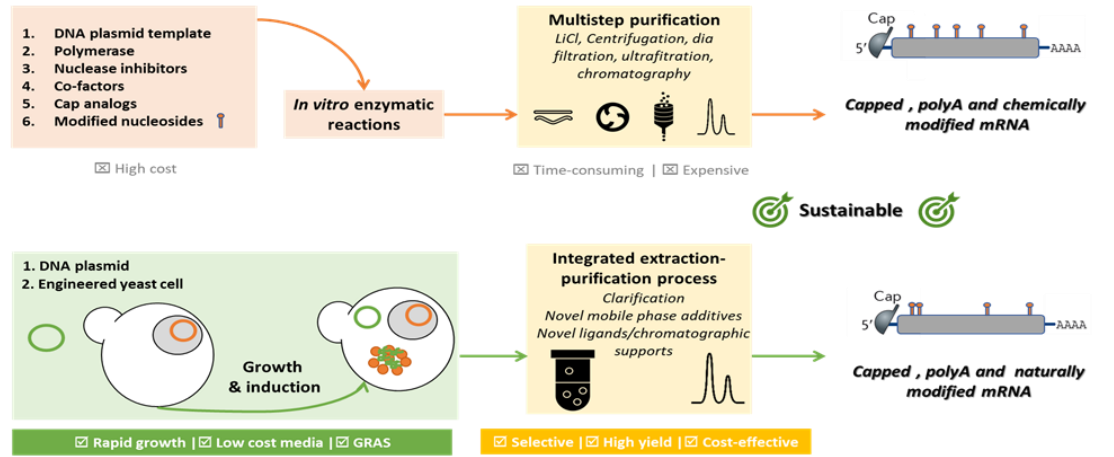


Innovation de rupture: Produire dans la levure comme cellule usine

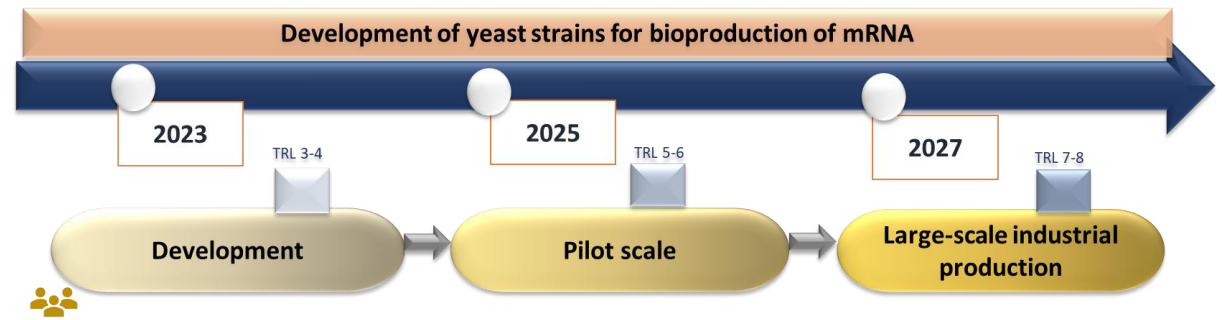
- Plateforme de bioproduction d'ARNm: accumulation et purification
- Structure d'ARNm avec toutes les structures
- Modifications naturelles



In vitro transcription system



Pigeon et al., WO 2018/171946 A1



bYoRNA



Pascal Viguié
X, MBA,
Entrepreneur



Thierry Ziegler
Biopharmaceutical
Dev expert

bYoRNA

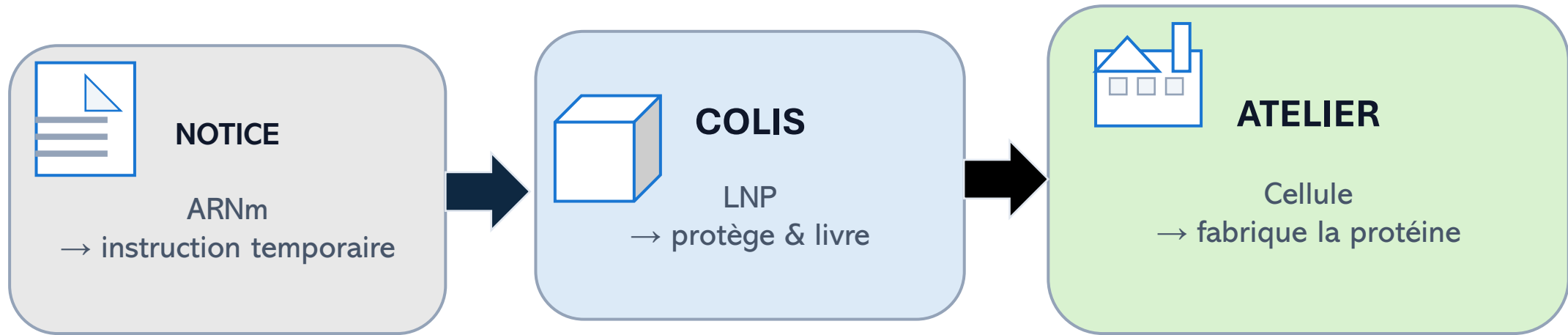


De-risquer la technologie:
Maximiser la production

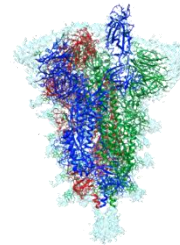
Comment délivrer cet ARNm dans l'organisme?

Une métaphore unique pour tout comprendre

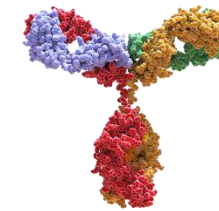
ARNm = notice • LNP = colis • Cellule = atelier



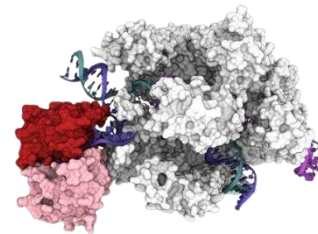
- **ARNm** = notice temporaire
- **LNP** = Nanoparticules lipidiques



Hormone



anticorps



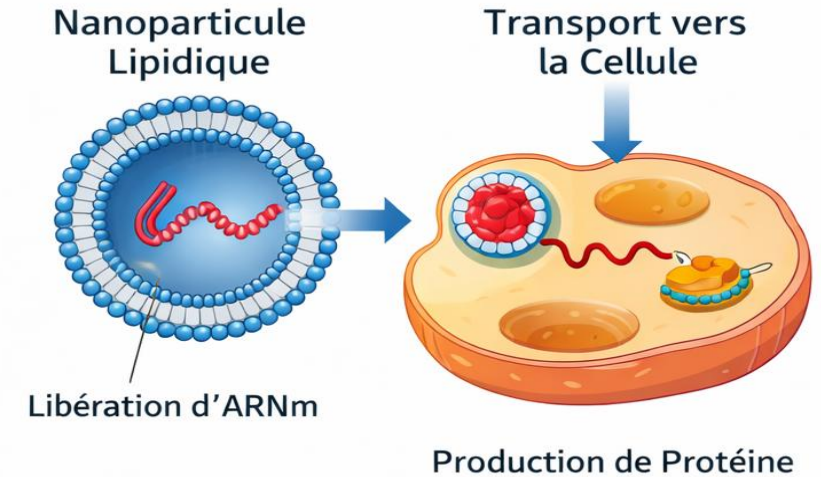
enzyme

La livraison : particules lipidiques appelés LNP

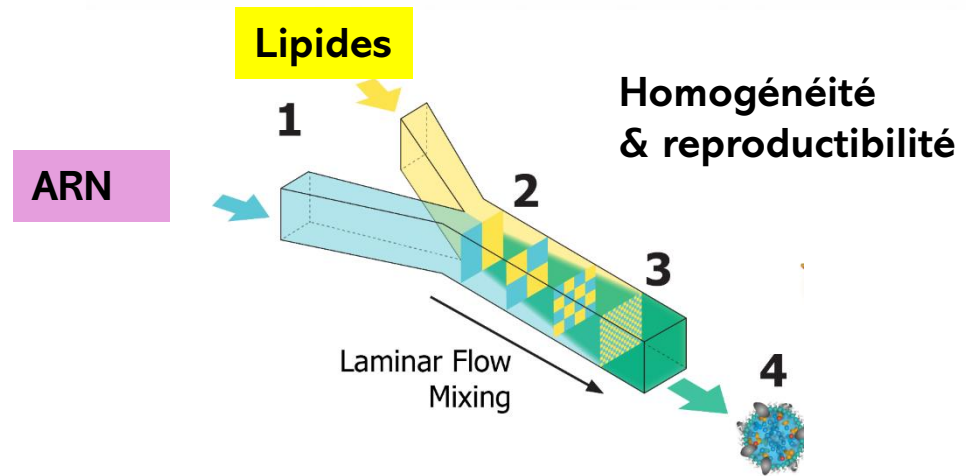
Le “colis” qui protège l’ARNm et l’aide à entrer dans les cellules

Pourquoi c’est crucial ?

- Sans protection, l’ARNm est rapidement dégradé.
- La LNP favorise la pénétration dans la cellule.
- L’étape limitante reste la libération de l’ARNm dans la cellule.
- La nature des lipides est au cœur de la performance (et parfois de la réactogénicité).



Déjà utilisé pour le traitement Amylose héréditaire à transthyrétine chez des adultes atteints de polyneuropathie : petit ARN inhibiteur



2018 : Patisiran

Vaccin ARN contre la COVID-19

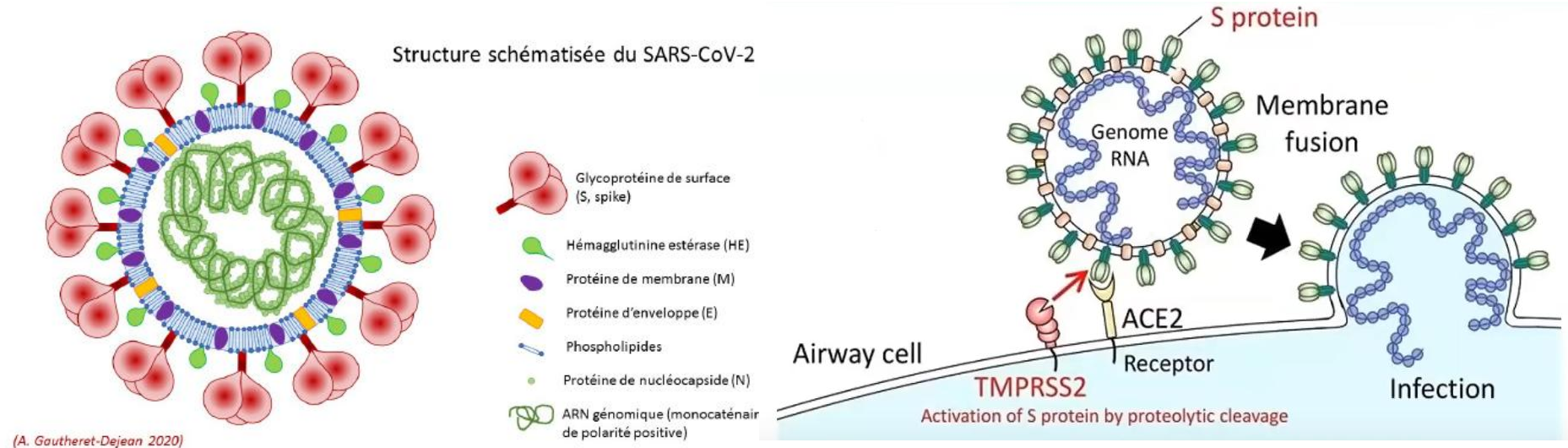
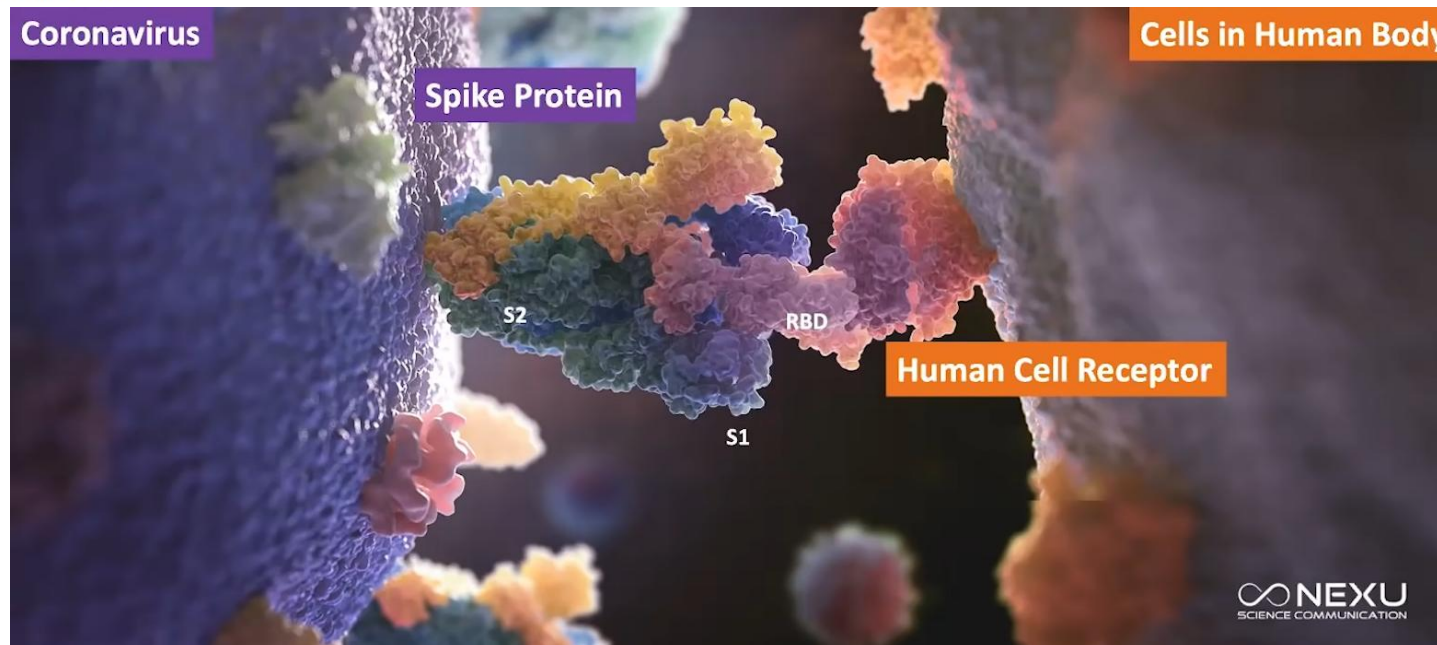
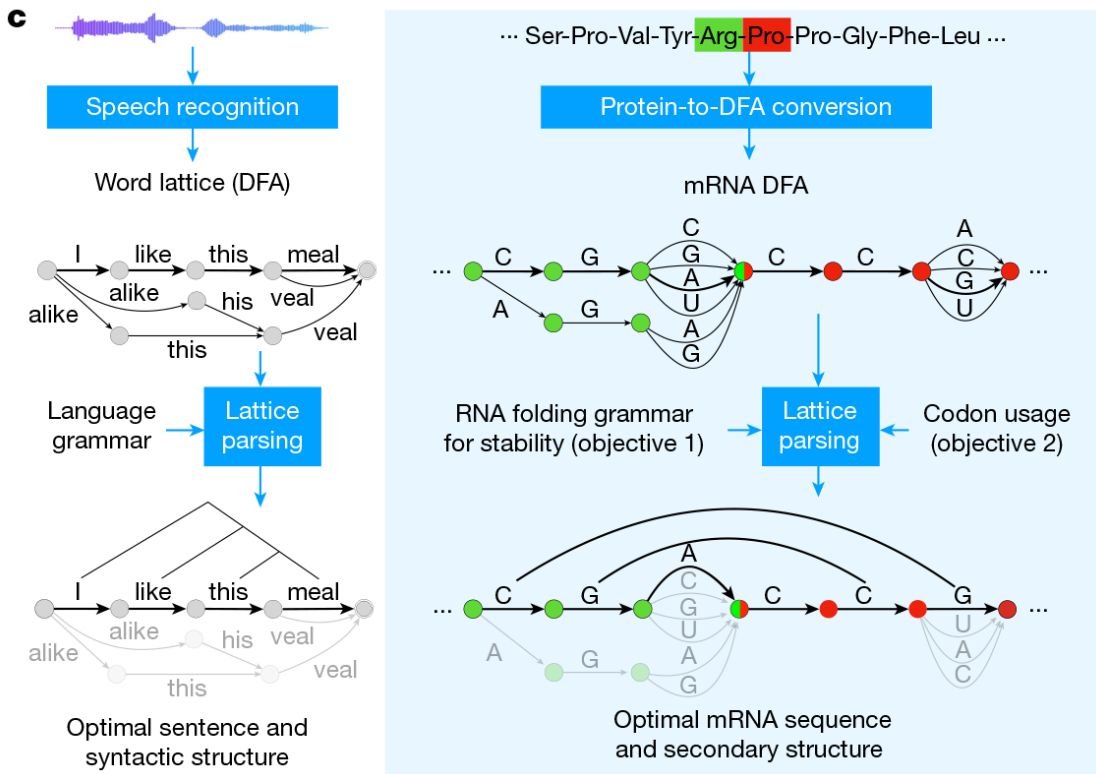


Figure 1 : Structure du SARS-CoV-2

C Blyth



Optimisation rapide de l'ARNm : la puissance de l'IA (LinearDesign)



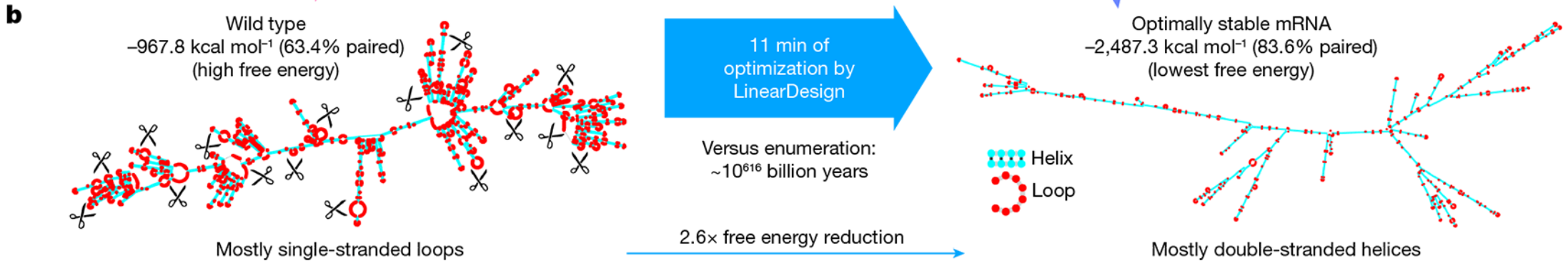
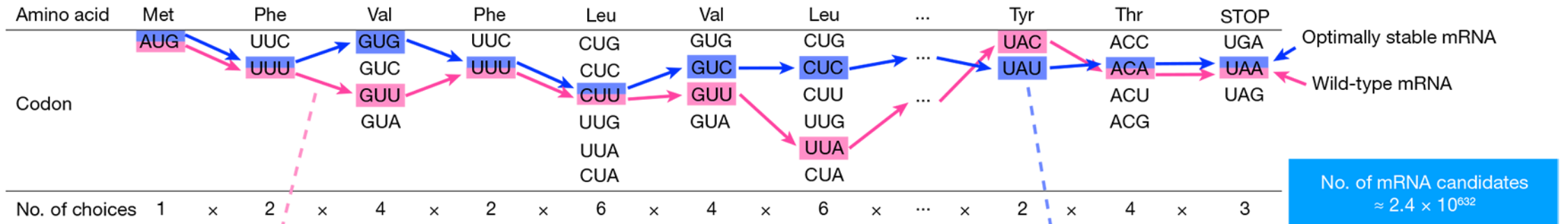
Algorithme issu du traitement du langage

- Apport des méthodes de l'Intelligence Artificielle : Zhang *et al.* ont détourné des algorithmes issus du traitement du langage *via* un algorithme appelé **LinearDesign**.
- En utilisant cet algorithme, l'optimisation de la séquence de la protéine *Spike* prend environ 11 minutes.

« Le choix de l'ARNm optimal parmi le vaste espace de candidats est analogue à la recherche de la phrase la plus probable parmi de nombreuses alternatives à la consonance similaire ».

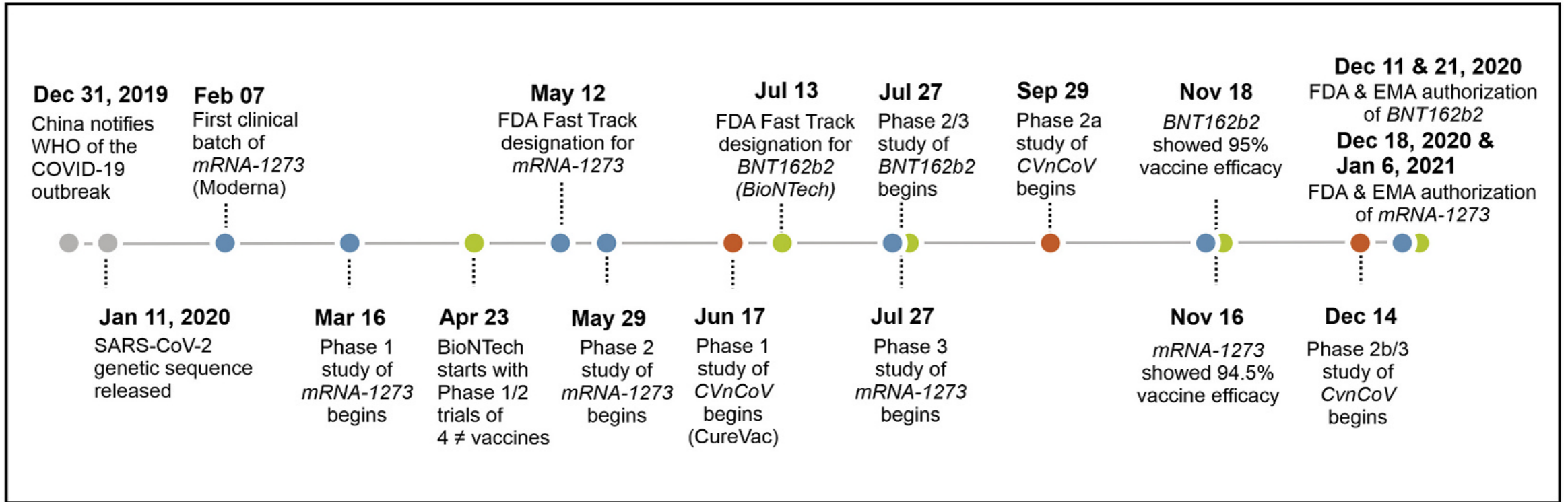
Conception de la région codante de l'ARNm *Spike* pour la stabilité et l'optimisation des codons

a SARS-CoV-2 spike protein: 1,273 amino acids; mRNA length: 3,822 nt



- Dégénérescence du code génétique : $2,4 \times 10^{632}$ combinaison possible
- Optimisation à l'aide de LinearDesign prend environ 11 minutes

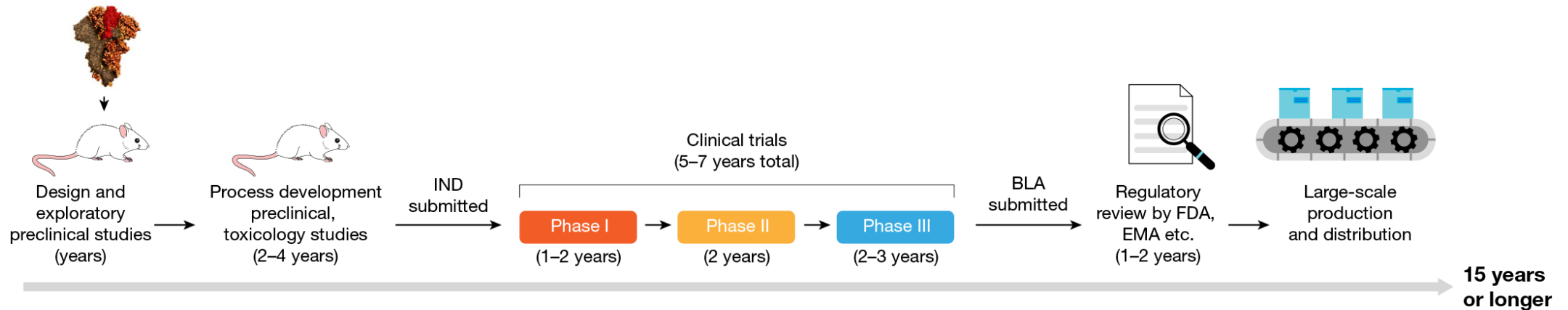
Différentes étapes clés du développement du vaccin contre la Covid-19



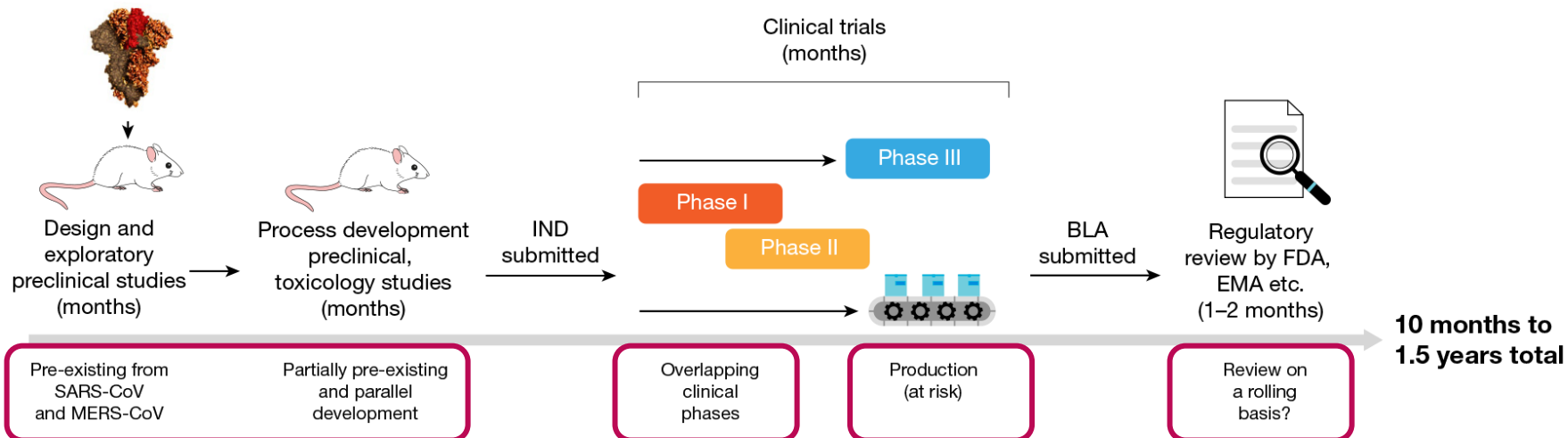
Une avancée médicale et scientifique, ainsi qu'une réalisation industrielle

Le vaccin traditionnel nécessite 12 à 15 ans de développement, de la phase préclinique à l'autorisation de mise sur le marché.

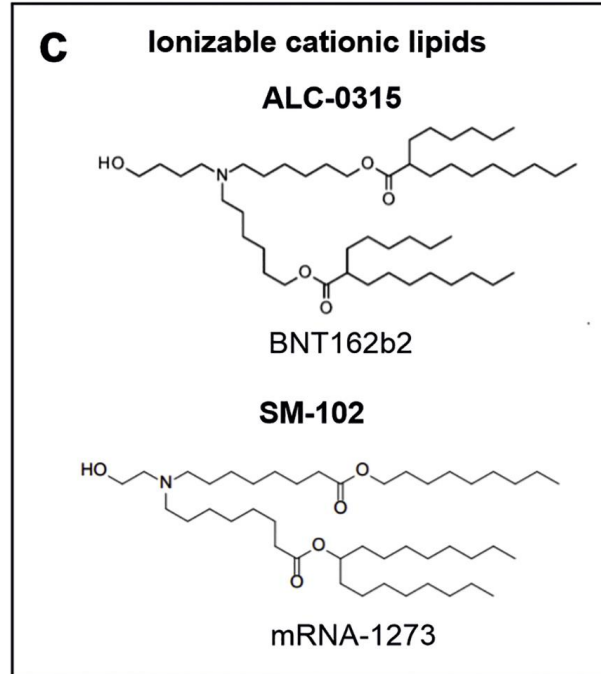
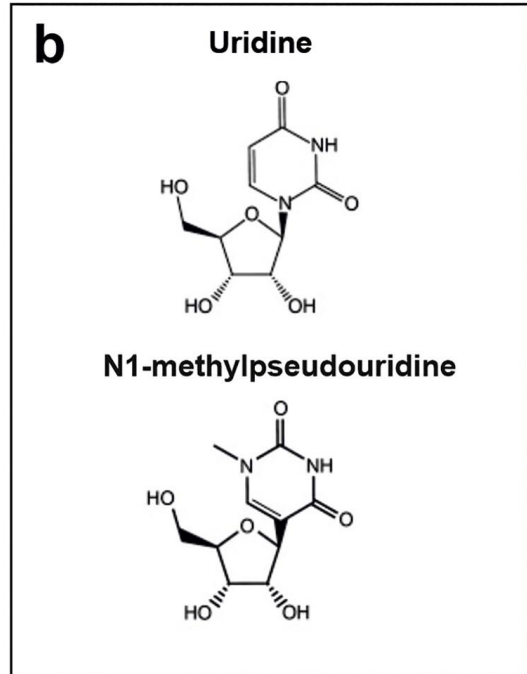
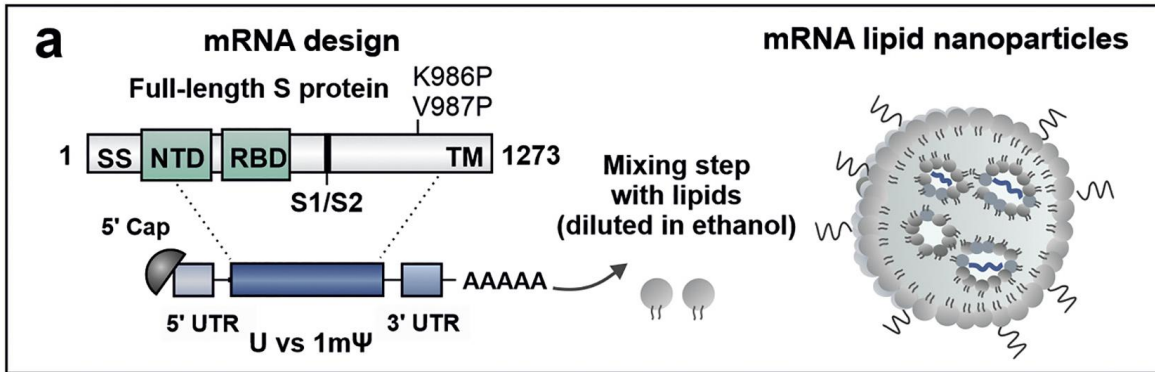
Traditional development



SARS-CoV-2 vaccine development



Composition des vaccins à ARNm BNT162b2 (Corminaty) et mRNA-1273 (Spikevax)



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

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

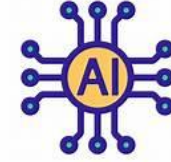


	mRNA-1273 Vaccine	Placebo
	N=14,550	N=14,598
Symptomatic Covid-19	11	185
Severe Covid-19	0	30

Vaccine efficacy of 94.1% (95% CI, 89.3–96.8%; P<0.001)

Pourquoi les thérapies ARNm sont en pleine progression aujourd'hui?

Trois verrous levés : chimie • livraison • industrialisation



1) Chimie de l'ARN

- Modifications d'ARN: moins d'alarme innée, meilleure traduction
- Optimisation des briques qui composent l'ARNm



2) Livraison

- particules lipidiques (LNP) : protection + entrée cellulaire
- Meilleure libération dans la cellule: ARNm traduit en protéine ++++



3) Production

- Maîtrise de la fabrication et contrôle qualité, stabilité

Point repère : Prix Nobel 2023 (Karikó & Weissman) pour les modifications de nucléosides qui ont rendu l'ARNm "utilisable" en vaccin.

Les LNP-ARNm sont validés et leur périmètre clinique s'élargit

APPROUVÉS

- Comirnaty
- Spikevax
- mRESVIA
- Kostaive

RSV (MRESVIA)

Premier succès commercial clairement établi en dehors de la COVID.

US: indication couvre désormais les adultes de 60 ans et plus, de 18 à 59 ans exposés à un risque accru d'atteinte des voies respiratoires inférieures due au VRS.

Kostaive

Autorisé dans UE en février 2025.

Premier vaccin à ARNm auto-amplifiant.

mCOMBRIAX

Avis favorable du CHMP en février 2026 pour les adultes de 50 ans et plus.

Etape importante: établit la vaccination des infections respiratoires combinées comme une véritable catégorie réglementaire.

PREMIÈRE MONDIALE

- Édition génique in vivo
- personnalisée ("baby KJ")
- → preuve de puissance

DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

- Vaccins anticancer personnalisés (mélanome, poumons, reins, glioblastome)
- Maladies rares

De l'industrialisation d'urgence à une approche plateforme chimie, production et contrôle

Matrice ADN +
Production
ARNm par IVT

Purification &
control de
l'intégrité

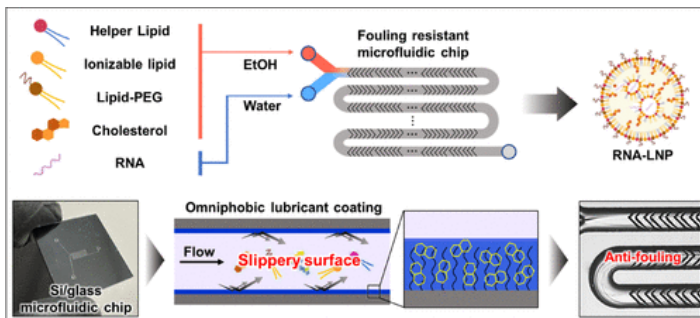
Mélange
microfluidique

Analyses en
ligne / au
moment de la
production

Fill-finish
/lyophilisation

Mélange à l'échelle plus robuste

Des systèmes microfluidiques de en plus sophistiqués



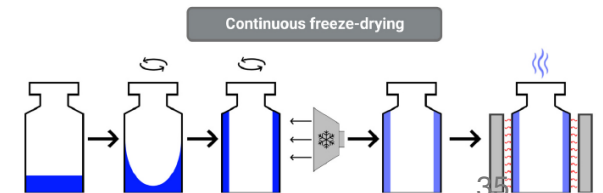
Virage analytique, ARNm et formulation

Accent sur:

- intégrité de l'ARN,
- état d'encapsulation,
- identité des lipides,
- homogénéité, et la reproductibilité d'une plateforme.

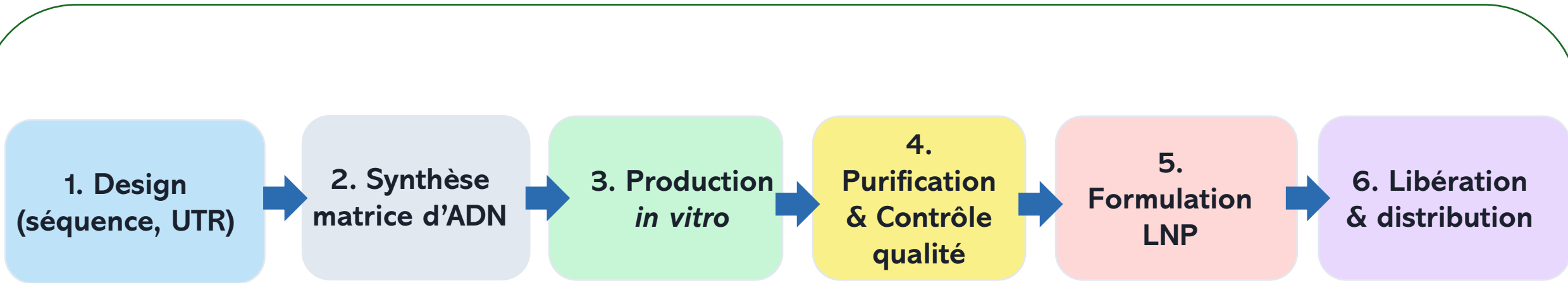
Stabilité : ingénierie de formulation

- Congelation à la lyophilisation/séchage, criblage cryo-/lyoprotectants et produits plus thermostables.
- Crucial pour des thérapies répétées et des chaînes d'approvisionnement décentralisées.



De la séquence au lot clinique:

Une chaîne de valeur “numérique → chimique → pharmaceutique”

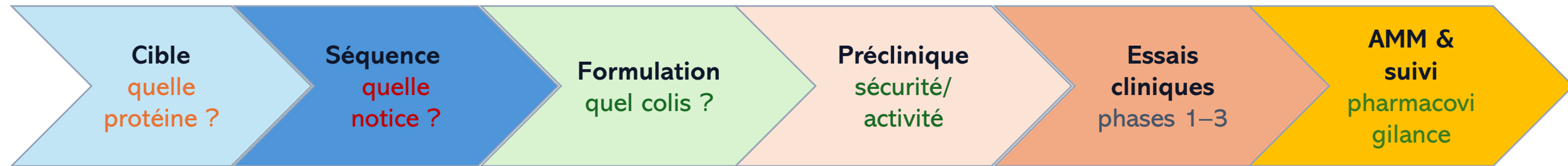


Pourquoi c'est révolutionnaire ?

- Même “usine”, produits différents : on change la brique qui contient la séquence codant la molécule.
- Compatible avec une logique de personnalisation (petites séries).
- Mais : contrôle qualité, stabilité et chaîne du froid restent des défis.

Produire vite est possible, mais la qualité pharmaceutique est non négociable

De la séquence au patient : le parcours d'un médicament ARNm



- Design (cible → séquence) → synthèse → formulation (LNP) → contrôle qualité
- Études précliniques → essais cliniques (phases 1-3) → autorisation → suivi (pharmacovigilance)

Message : changer la séquence peut être rapide, mais la preuve clinique et la qualité prennent du temps.

Apport de l'IA dans la mise au point des ARNm et des lipides (LNP)

- Accélère la sélection de cibles, le design de l'ARNm, l'optimisation des nanoparticules lipidiques et du procédé — sous réserve de validation expérimentale

Design ARNm

- Optimisation codons/UTR/cap/poly(A) → expression & stabilité
- Prédiction de structures secondaires / motifs influençant la traduction
- Ajustement de l'immunostimulation innée (modifications, séquences)

Lipides & LNP

- Design des lipides
- Modèles pKa/efficacité + pour lipides ionisables
- Criblage virtuel de bibliothèques lipidiques + validation expérimentale
- Optimisation formulation & CQAs (ratios, taille, PDI, encapsulation)

Procédé & développement

- Optimisation microfluidique et paramètres de mélange
- QbD : matière + process → CQAs (robustesse, contrôle qualité)
- Aide au développement (stratification essais, signaux sécurité/efficacité)

Verrous identifiés pour une exploitation thérapeutique plus étendue

Efficacité de délivrance

Seule une petite fraction du cargo internalisé atteint le cytosol.
L'extra-hépatique reste souvent "dose-hungry".

Doses répétées & tolérance

Réactogénicité, sensing inné, complément, réponses anti-PEG / anti-vecteur restent des contraintes.

Hétérogénéité & analytique

Des particules nominalelement similaires peuvent différer (charge, couronne, performance).
Comparabilité difficile.

Translation inter-espèces

Le tropisme murin peut tromper.
Les protéines plasmatiques humaines et couronnes dépendantes du contexte peuvent réécrire le comportement.

Les meilleurs LNPs ne seront probablement pas celles au plus fort signal rapporteur en souris saine.
Ce sont les LNPs avec une efficacité acceptable à doses cliniquement réalistes, fabrication robuste, profils stables, et comportement qui survit au contact de fluides biologiques humains.

Au-delà des vaccins : 4 familles de thérapies ARNm

Même plateforme, objectifs biologiques différents

1) Vaccins prophylactiques

Cible : prévenir une infection (antigène → anticorps + T).

Ex : COVID-19, RSV.

2) Vaccins thérapeutiques (cancer)

Cible: induire et entraîner le système immunitaire contre la tumeur (néoantigènes).

Ex : vaccins personnalisés en essais cliniques.

3) Remplacement de protéines

Cible : produire une enzyme/protéine manquante directement in vivo.

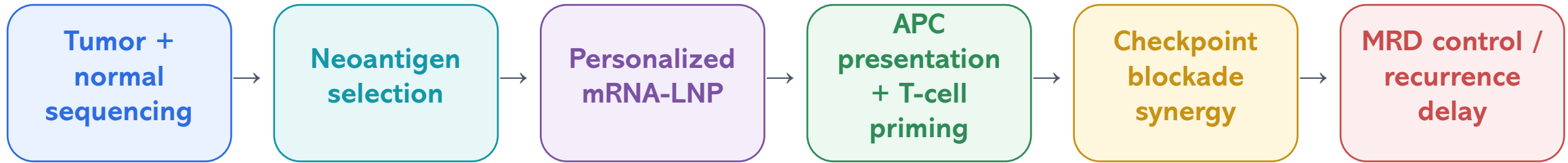
Ex : programmes en maladies rares (développement clinique).

4) Outils “génie biologique”

ARNm pour exprimer un anticorps, une cytokine, ou une nuclease (édition).

Ex : ARNm de CRISPR/Cas, ARNm d'anticorps (R et D).

L'oncologie, un domaine d'avenir



ARNm bien adapté à l'oncologie

- fabrication rapide sur mesure
- encodage multiplex de nombreux néoépitopes
- compatibilité naturelle avec le séquençage et le classement algorithmique
- administration répétée sans les contraintes liées aux vecteurs viraux

Pourquoi le choix de l'adjuvant est-il important ?

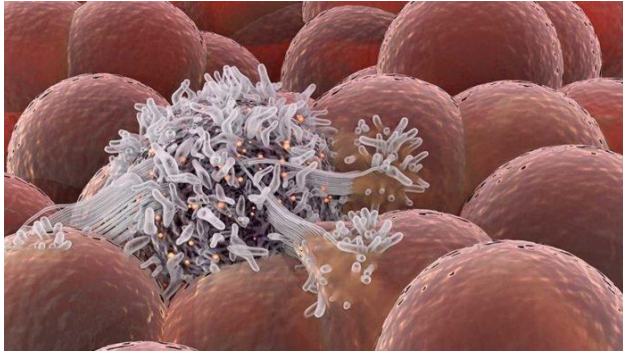
Cancer résiduel minimal se caractérise par une charge tumorale plus faible, une immunosuppression moindre et un critère d'évaluation plus précis que la maladie réfractaire étendue.

Précaution

Valeur clinique devrait provenir :

- Constructions d'ARNm
- Associations thérapeutiques,
- Sélection des patients
- Aspects logistiques

Développement d'un cancer



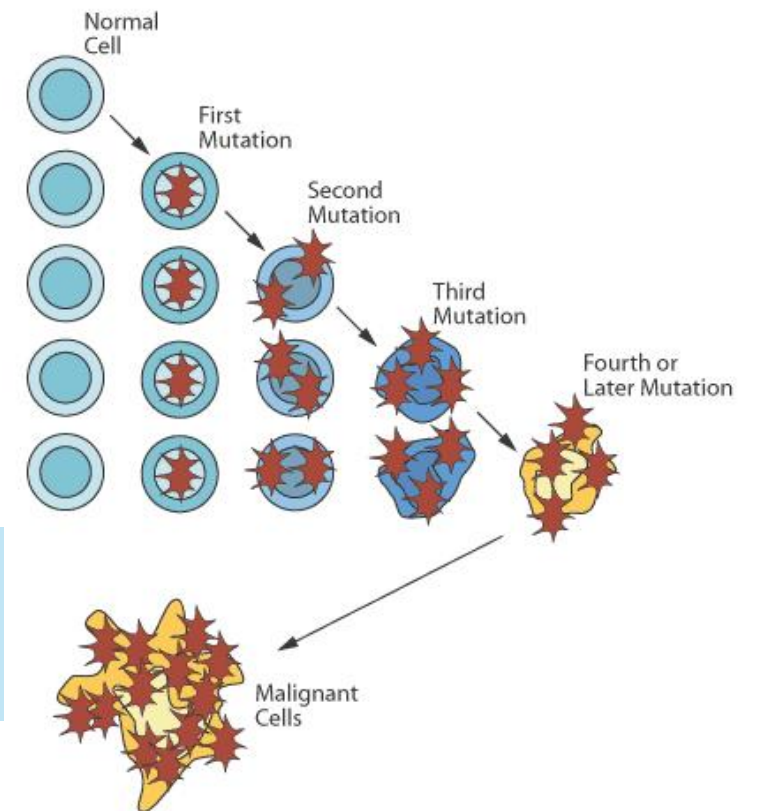
- Les cancers se développent à partir de cellules anormales qui se multiplient de manière incontrôlée au détriment de l'organisme.
- La mutation de certains gènes est à l'origine de leur apparition.



Représentation d'une cellule cancéreuse parmi d'autres cellules
Crédit Image: Getty Images

Les tumeurs résultent de l'accumulation de mutations sur des gènes suppresseurs et promoteurs de tumeurs, et dans le bon contexte, ces mutations peuvent conduire à des cancers.

**Apparition de molécules « modifiées » à la surface des cellules tumorales:
antigènes tumoraux ou neoantigènes**



Principes de l'Immunothérapie contre le cancer

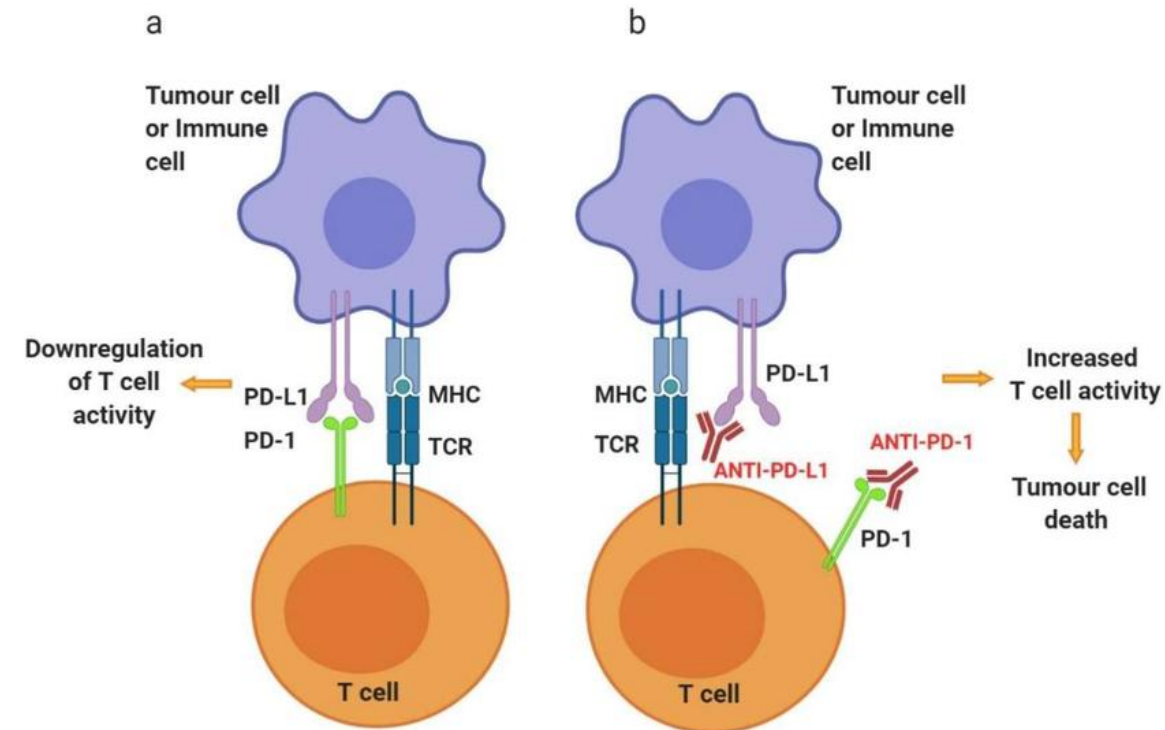
- Le système immunitaire reconnaît et réagit contre les cancers.
- La réponse immunitaire contre les tumeurs est souvent dominée par la régulation ou la tolérance.
- **Évasion de l'immunité de l'hôte** est l'une des caractéristiques du cancer.
- Certaines réponses immunitaires favorisent la croissance du cancer.
- Comprendre la réponse immunitaire contre les cancers a permis de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

- Inhibition de point de contrôle immunitaires avec des anticorps
- Exploitation des cellules CAR-T tueuses des cellules cancéreuses
- Vaccination avec des molécules spécifiques des cellules cancéreuses

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire : une nouvelle façon de traiter le cancer

Le principe : « lever les freins » du système immunitaire
Notre système immunitaire sait reconnaître et détruire des cellules anormales, y compris des cellules cancéreuses. Mais pour éviter qu'il ne s'attaque à nos propres tissus, il possède **des freins naturels, appelés points de contrôle immunitaire (immune checkpoints)**.

- Les cellules tumorales exploitent ces freins pour se rendre invisibles aux défenses de l'organisme.
- Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire sont des médicaments qui désactivent ces freins, permettant aux cellules immunitaires (notamment les lymphocytes T) de mieux attaquer la tumeur.



Malheureusement, ces médicaments ne sont pas suffisamment efficaces utilisés seuls

Les thérapies CAR-T: Quand nos cellules deviennent des médicaments

Dans notre corps, les lymphocytes T sont des cellules chargées de nous défendre.

Les CAR-T sont des lymphocytes T auxquels on ajoute un récepteur spécial, appelé CAR, qui leur permet de reconnaître le cancer.

Ce récepteur fonctionne comme :

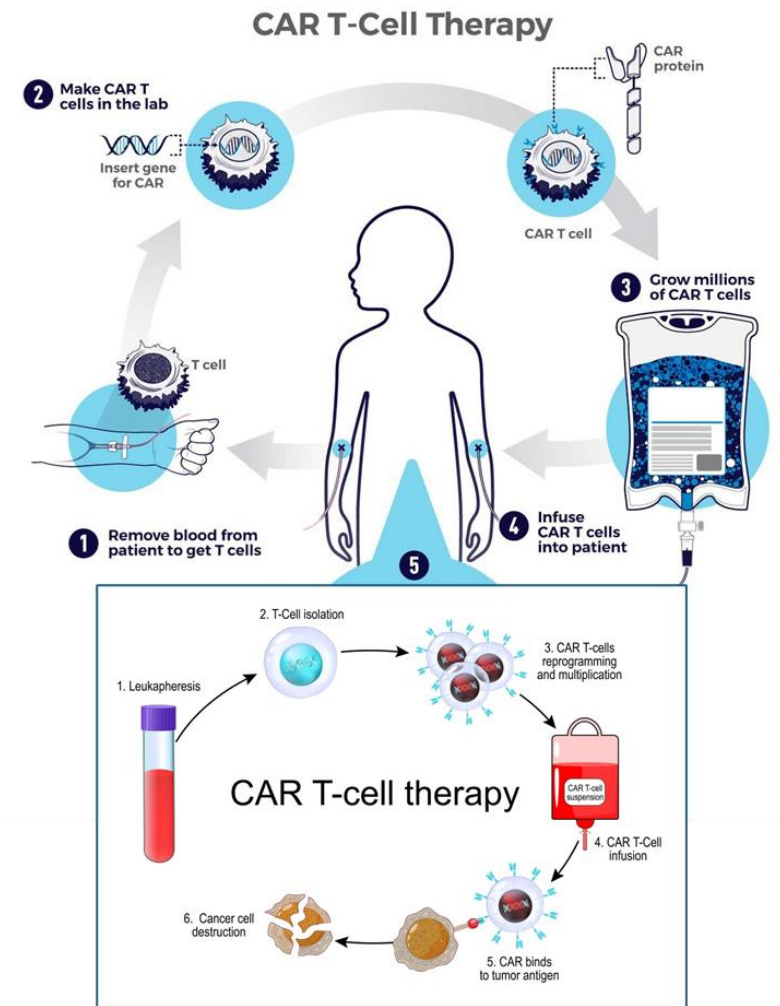
👉 un GPS + une arme ciblée.

Grâce à lui, la cellule sait exactement quelle cellule malade à tuer.

- Orage immunitaire
- Forte fièvre
- Fatigue
- Inflammation
- Troubles neurologiques
- Confusion
- Maux de tête
- Difficultés à parler (rarement)

Limites actuelles

- Fabrication longue (3–6 semaines). Très coûteuse
- Infrastructure lourde ET Accès limité



Le nouveau concept : CAR-T *in vivo*

Pourquoi passer au CAR-T *in vivo* ?

🎯 **Rendre la thérapie plus simple et plus accessible**

Principe

- Injection de nanoparticules lipidiques (LNP)
- Contenant un ARNm codant le CAR
- Captées par les lymphocytes T: production temporaire du récepteur CAR

👉 Le patient devient sa propre « usine » de CAR-T.

✓ Il est temporaire

Il disparaît après quelques jours.

👉 Pas de modification définitive des cellules.



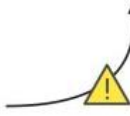







✓ Il est programmable

On peut changer facilement les instructions.

👉 Thérapies personnalisées.

✓ Il est rapide à produire

Comme l'ont montré les vaccin

Production Method	Treatment Timeline	Scalability to Masses	Efficacy & Persistence	Cost & Logistics	Off-target Effects
<i>Ex vivo</i> 	Long  (Up to 2 weeks)	 (Harder)	High (pre-expanded, memory T cells)	 (More complex and costly)	 (Controlled via <i>ex vivo</i> QC)
<i>In vivo</i> 	Short  (Same day potential)	 (Easier, off the shelf)	Varied (depends on <i>in vivo</i> expansion)	 (Less complex and costly)	 (Potential off-target risks)

Apports du *in vivo*

- ✓ Traitement rapide
- ✓ Coûts réduits
- ✓ Déploiement mondial possible

👉 Vers une immunothérapie « industrialisable »

Médecine personnalisée : de quoi parle-t-on vraiment ?

Trois niveaux

Stratifier

Choisir le bon traitement parmi plusieurs (biomarqueurs, profils).

Ex : "ce médicament marche surtout si..."

⚠ Enjeux : tests, interprétation, faux positifs.

Adapter

Ajuster dose, calendrier, combinaison, selon réponse/risque.

Ex : suivi thérapeutique, ajustements.

⚠ Enjeux : suivi, observance, équité.

Individualiser

Fabriquer un produit basé sur les données d'un patient (ex : néoantigènes).

Ex : vaccins personnalisés anticancer.

⚠ Enjeux : délais, coût, accès, données génomiques.

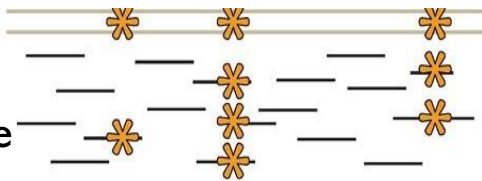
Vaccination anti-cancer: Identification des neoantigènes tumoraux

Biopsies des tumeurs

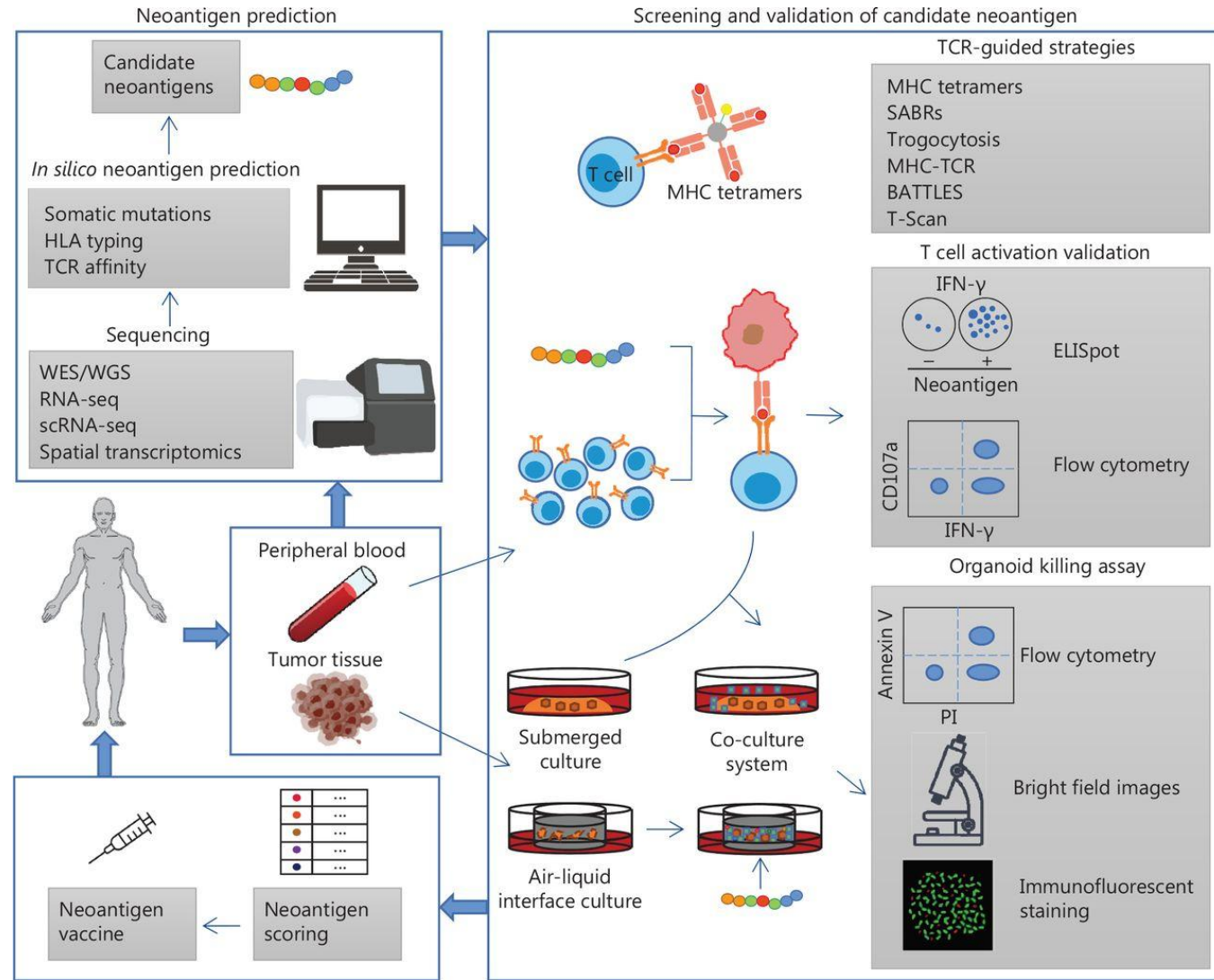
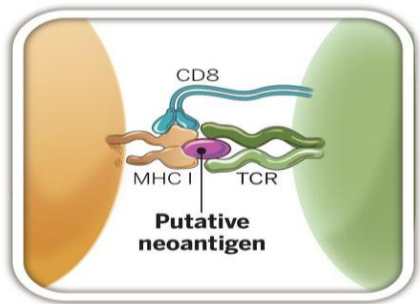


Identification de mutations prédominants dans la tumeur

Design bioinformatique:
Analyse in silico
Analyse par spectrométrie de masse



Évaluer la reconnaissance par des lymphocytes

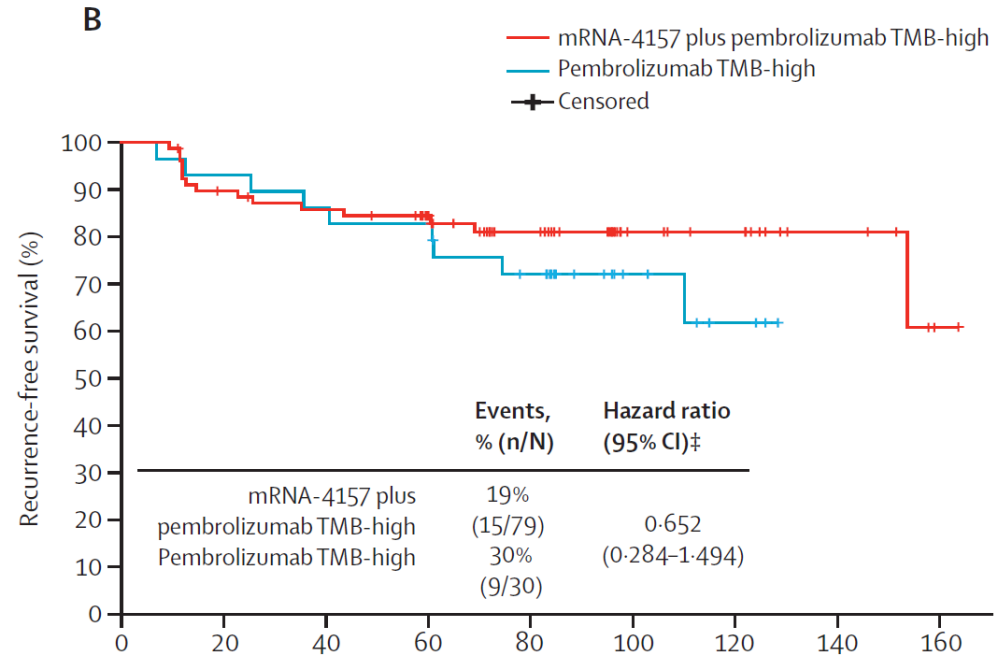
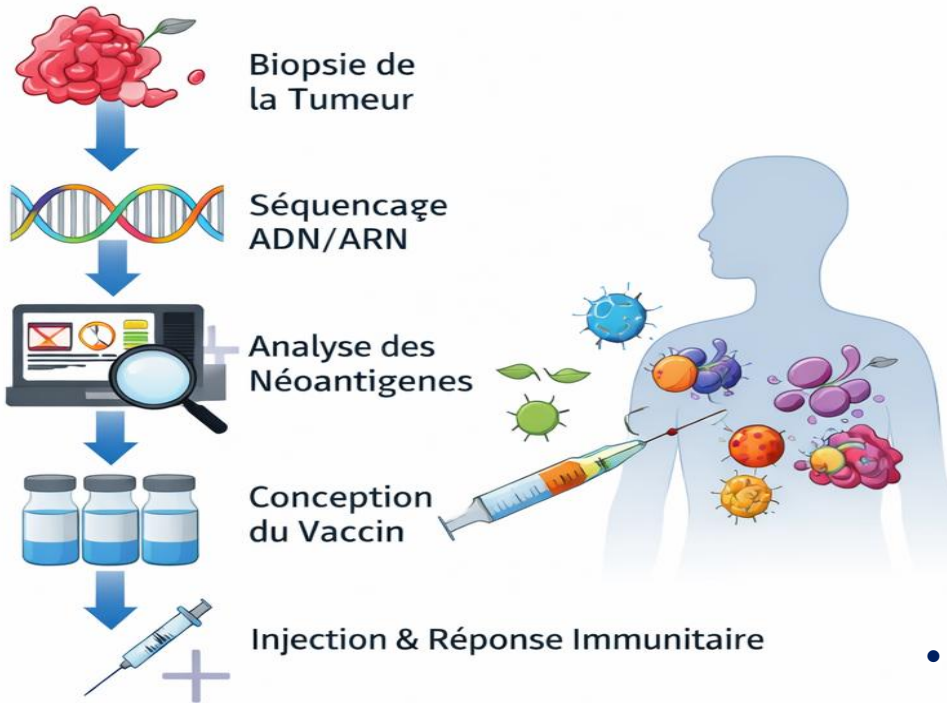


Production ARNm
Vaccination personnalisée

Vaccins personnalisés contre le cancer : le concept

Passer de “même traitement pour tous” à “cibles adaptées à la tumeur”

Mélanome à haut risque :



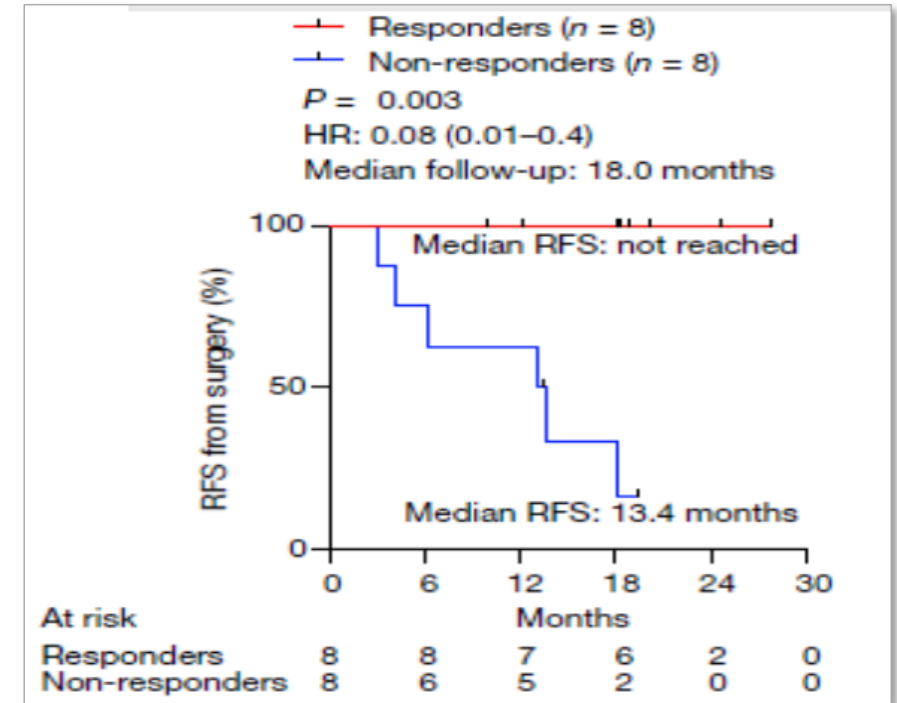
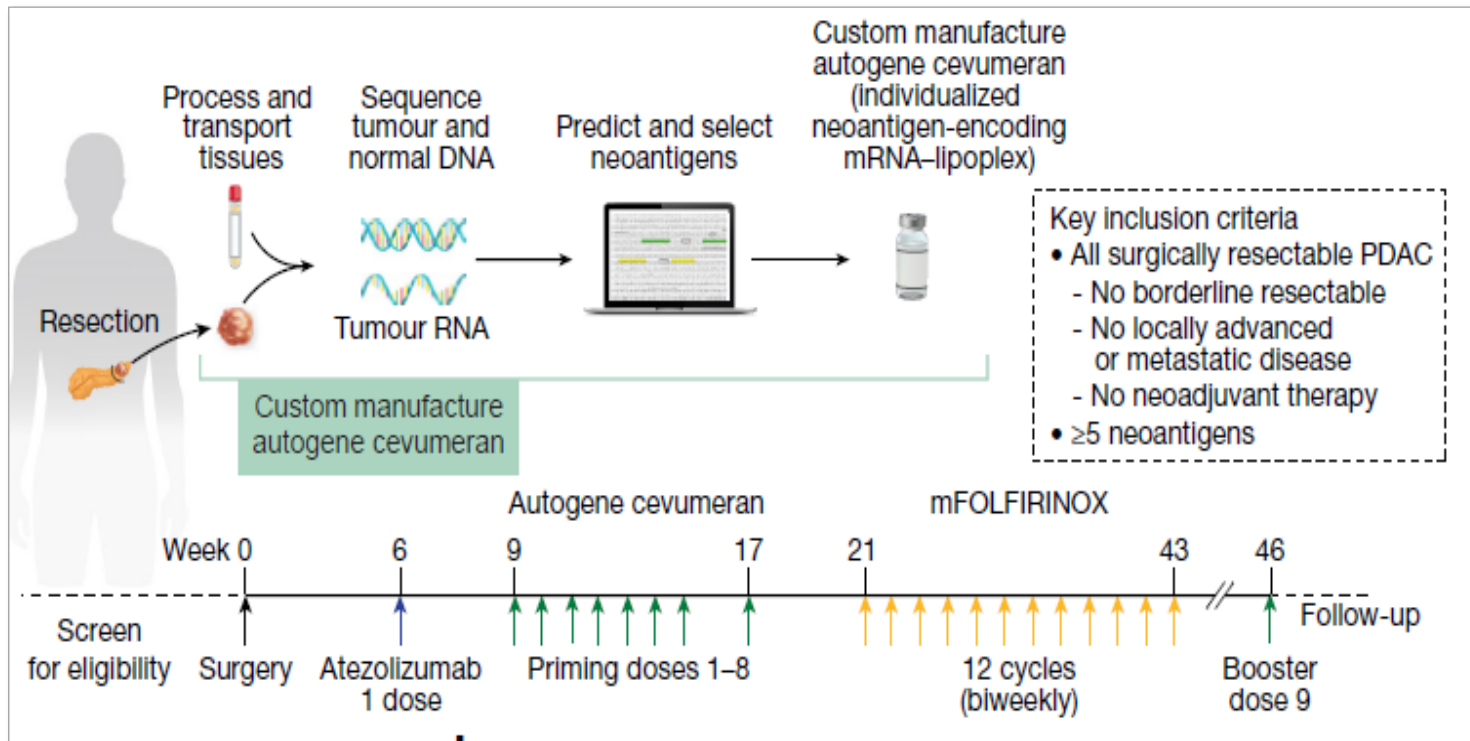
moderna™
messenger therapeutics

➡ Phase 3

- Essai randomisé : mRNA-4157/V940 + anti-point de contrôle pembrolizumab contre pembrolizumab seul
- Bénéfice sur la survie sans récurrence rapporté (suivi ~3 ans); Réduction du risque de récurrence ou de décès de 49 % et du risque de métastases à distance ou de décès de 62 %.

Vaccin personnalisé contre le cancer du pancréas

Adénocarcinome pancréatique insensible à l'immunothérapie avec des anticorps inhibiteurs de point de contrôle



Après un suivi de 18 mois : Les patients répondeurs ont présenté une survie médiane sans récurrence plus longue que les patients qui n'avaient pas reçu de vaccins ou non-répondeurs ; 13,4 mois)

- 16 patients ont reçu le vaccin **autogene cevumeran** après une chirurgie pour un cancer du pancréas, en association avec une chimiothérapie et un médicament d'immunothérapie appelé **inhibiteur de point de contrôle**.
- **8 des 16 patients, le vaccin a activé des cellules immunitaires spécifiques de la tumeur:** il a appris au système immunitaire à reconnaître les cellules tumorales comme étrangères.
 - Cela a déclenché la production par l'organisme de cellules immunitaires appelées **lymphocytes T**, capables de cibler et de détruire les cellules tumorales.
- Parmi les 8 patients dont le système immunitaire a répondu au vaccin, 7 (87,5 %) étaient encore en vie 4 à 6 ans après la chirurgie.
- Parmi les 8 patients qui n'ont pas répondu, seuls 2 (25 %) étaient encore en vie, avec une survie médiane de 3,4 ans.

Phase 2 en cours: conditions à remplir:

- avoir un cancer du pancréas pouvant être retiré par chirurgie ;
- ne pas avoir déjà reçu de chimiothérapie, d'immunothérapie ou de radiothérapie pour ce cancer du pancréas
- être en état de marcher et de prendre soin de vous-même,
- être âgé(e) de 18 ans ou plus.

Vaccins ARNm contre les cancers des enfants



1.Providence Therapeutics. Providence Therapeutics annonce le premier essai clinique au monde d'un vaccin pédiatrique personnalisé à ARNm contre le cancer. Communiqué de presse. 3 février 2026

<https://providencetherapeutics.com>

2.Université de Queensland. Essai clinique australien sur des vaccins personnalisés pour traiter les enfants atteints de cancers du cerveau mortels. Communiqué de presse. 29 janvier2026


2026. <https://news.uq.edu.au>

Maladies rares

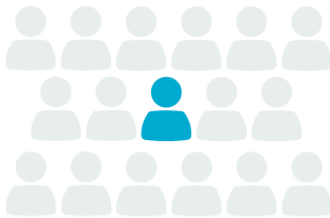
- Plus de 300 millions de personnes dans le monde vivent avec une maladie rare.
- 95 % des maladies rares ne disposent d'aucun traitement approuvé.
- Un impact important sur les patients et leurs familles.

Causes:

- modification d'un seul gène(ex: mucoviscidose)
- Changement dans la structure /nombre de chromosomes (monosomie, trisomie), portions ou inversions (cri du chat)
- une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux (spina bifida)
- non-génique (myasthenia gravis)



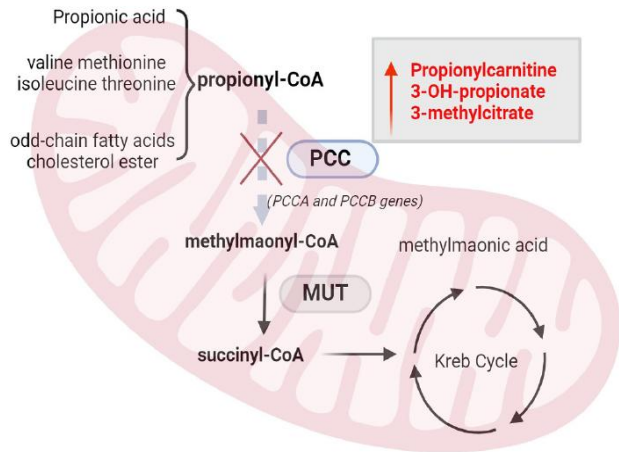
Collectively, **1-in-17** people will be affected at some point in their lives.



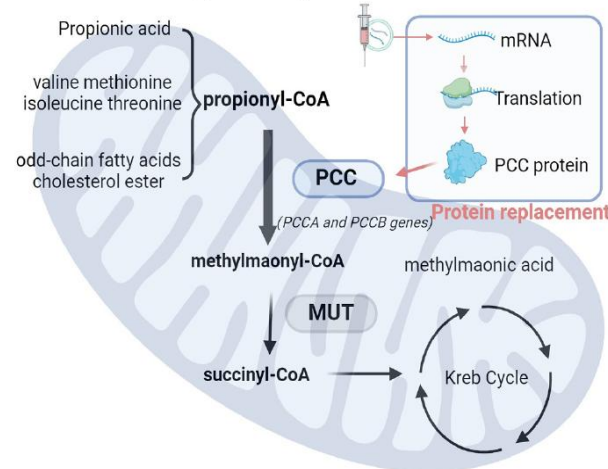
Comment peut on exploiter les ARNm pour traiter les maladies rares

A

Propionic acidemia



mRNA Therapy for Propionic acidemia

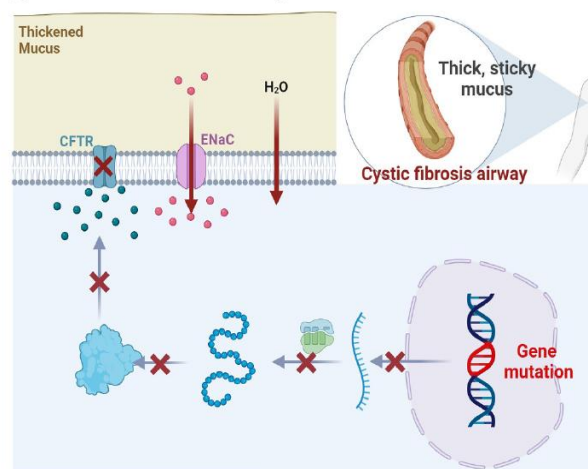


Problème : Une version défectueuse de la PCC se trouve dans les mitochondries, la partie de la cellule qui produit l'énergie.

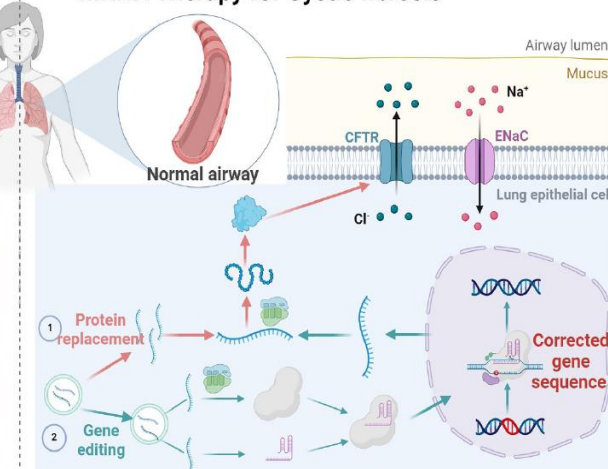
Action : Corriger cela en injectant dans la circulation sanguine un ARNm contenant les instructions pour produire les protéines PCC correctes (PCCA et PCCB).

B

Cystic fibrosis



mRNA Therapy for Cystic fibrosis

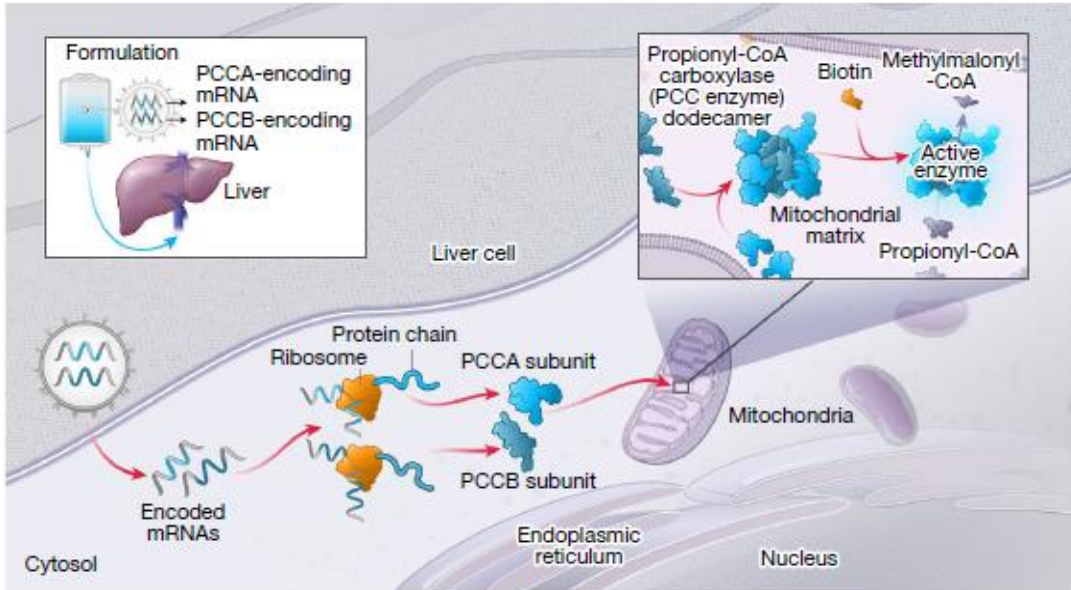


Problème : La protéine CFTR, qui contribue à réguler la sueur, la digestion et le mucus, est défectueuse.

Action : Soit 1) injecter un ARNm pour produire une protéine CFTR saine, soit 2) corriger le gène CFTR par édition génétique à l'aide de la technologie CRISPR.

Résultats prometteurs

- Les thérapies à ARNm de Moderna pour des maladies métaboliques rares (l'acidémie propionique et l'acidémie méthylmalonique) sont en phase II d'essais cliniques



An, D. et al. *Cell Rep.* 21, 3548–3558 (2017).

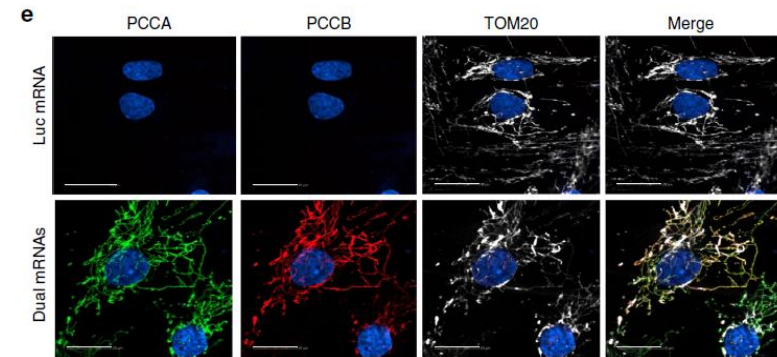
Analyses intermédiaires d'un essai de phase I/II :

- 16 participants ont été inclus dans 5 groupes avec différentes doses; 12 ont terminé la phase d'optimisation de dose.
- Aucune toxicité grave liée à la dose n'a été observée.

Les premiers résultats montrent que **des doses plus élevées ont augmenté les niveaux de mRNA-3927 et réduit de 70 % le risque de décompensation métabolique chez 8 participants par rapport à l'année précédente.**

La plupart des patients traités ont présenté une diminution des quatre biomarqueurs liés à la maladie.

mRNA-3927: médicament composé de 2 ARNm codant les protéines PCCA PCCB.



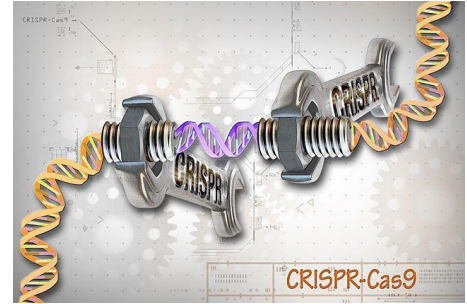
Expression of mRNAs-encoded PCC subunits in mitochondria of PCCA-deficient patient fibroblasts (Jiang et al., 2020. *Nat. Comm* 11:5339).

Essais cliniques sur les maladies rares en cours

Conditions	Interventions	Delivery system	Primary Outcome Measures	Sponsor	Phases	NCT Number
Cystic Fibrosis	VX-522	LNPs	Safety, tolerability, adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs)	Vertex Pharmaceuticals Incorporated	PHASE1	NCT05668741
Cystic Fibrosis	MRT-5005	LNPs	AEs, safety and tolerability	Translate Bio, Inc.	PHASE1, PHASE2	NCT03375047
Cystic Fibrosis	ARCT-032	LUNAR LNP	AEs, safety and tolerability	Arcturus Therapeutics, Inc.	PHASE1	NCT05712538
Familial Hypercholesterolemia	LDLR mRNA exosomes	Exosome	Changes in total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol and triglycerides	Tang-Du Hospital	PHASE1	NCT05043181
Glycogen Storage Disease	mRNA-3745	LNPs	AEs and SAEs	ModernaTX, Inc.	PHASE1	NCT05095727
Glycogen Storage Disease Type III	UX053	LNPs	Treatment-emergent adverse events (TEAEs)	Ultragenyx Pharmaceutical Inc	PHASE1, PHASE2	NCT04990388
Methylmalonic Acidemia	mRNA-3705	LNPs	AEs	ModernaTX, Inc.	PHASE1, PHASE2	NCT05295433
Methylmalonic Acidemia	mRNA-3705	LNPs	TEAES, SAEs	ModernaTX, Inc.	PHASE1, PHASE2	NCT04899310
Methylmalonic Acidemia	mRNA-3704	LNPs	AEs, Plasma methylmalonic acid levels	ModernaTX, Inc.	PHASE1, PHASE2	NCT03810690
Ornithine Transcarbamylase Deficiency	ARCT-810	LUNAR LNP	AEs, safety and tolerability	Arcturus Therapeutics, Inc.	PHASE1	NCT04442347
Ornithine Transcarbamylase Deficiency	ARCT-810	LUNAR LNP	AEs, safety and tolerability	Arcturus Therapeutics, Inc.	PHASE2	NCT05526066
Ornithine Transcarbamylase Deficiency	ARCT-810	LUNAR LNP	AEs, safety and tolerability	Arcturus Therapeutics, Inc.	PHASE1	NCT04416126
Ornithine Transcarbamylase Deficiency	MRT5201	LNPs	AEs and SAEs	Translate Bio, Inc.	PHASE1, PHASE2	NCT03767270
Propionic Acidemia	mRNA-3927	LNPs	AEs	ModernaTX, Inc.	PHASE1, PHASE2	NCT04159103
Propionic Acidemia	mRNA-3927	LNPs	TEAEs	ModernaTX, Inc.	PHASE1, PHASE2	NCT05130437

Médecine personnalisée d'une maladie extrêmement rare : Cas du "Baby KJ"

- Un nourrisson atteint d'un déficit en CPS1 (maladie métabolique ultra-rare; 1 /1.3 millions).
- Thérapie conçue sur mesure en ~6 mois ; 3 perfusions (février–avril 2025).
- **Approche** : édition de génique ciblée sous forme d'ARNm avec une délivrance au foie *via* nanoparticules lipidiques (LNP).
- Prouesse scientifique mais encore un cas isolé, suivi indispensable.



Ciseaux génétiques



Profs Kiran Musunuru & Becca Ahrens-Nicklas
Children's Hospital of Philadelphia and Penn
Medicine (USA)

- 7 mois: 1^{ère} dose
- en 2 semaines: augmentation de la quantité de protéines dans son alimentation
- 2 autres doses par la suite
- Sortie de l'Hôpital à 300 jours après sa naissance

Essais cliniques ARNm : où en est-on ?

• 1) Infectieux

- COVID-19 (réalité clinique) ; RSV (mRESVIA, >60 ans, FDA 2024).

• 2) Cancer (personnalisé)

- V940/mRNA-4157 + pembrolizumab en adjuvant mélanome (phase 2b ; suivi prolongé).

• 3) Maladies rares

- les plateformes ARNm/ARN (et parfois édition) visent des maladies ultra-rares, mais les preuves se construisent étape par étape.

2021 — Vaccins ARNm COVID-19 : premières autorisations de mise sur le marché à grande échelle.

2024 — Néoantigènes en oncologie : mRNA-4157(V940)+pembrolizumab (Moderna, phase 3).

2024 — RSV : mRESVIA, vaccin ARNm approuvé par la FDA (Food and Drug Administration = Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux).

2025 — “Baby KJ” : édition de base personnalisée in vivo (N-of-1), délivrée par LNP.

Conclusions

- L'ARNm est une plateforme : on injecte une information temporaire, rapidité à reprogrammer, mais exigeante en délivrance et en preuve clinique.
- LA FORMULATION: TRANSPORTEUR + ARNm sont déterminants.
- La personnalisation progresse : vaccins néoantigènes (cancer), et maladies rares (Baby KJ).
- La personnalisation est réaliste... mais elle a un coût logistique et réglementaire
- La question centrale : bénéfice/risque pour une indication donnée, pas "ARNm en général".
- Le prochain défi :
 - mieux cibler les tissus et réduire les doses;
 - collectif : sécurité, accès, et confiance — du laboratoire au territoire.

Sécurité : ce que l'on sait et ce que l'on surveille

Tolérance, réactogénicité, effets rares et comment on les détecte

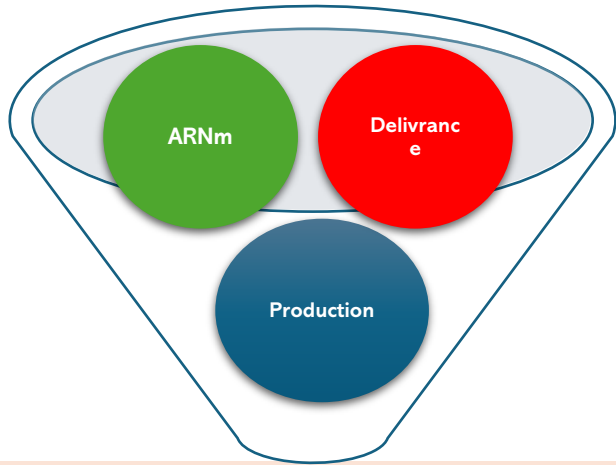
- Réactions fréquentes (fatigue, fièvre, douleur) = activation immunitaire attendue.
- Effets rares existent : myocardite/péricardite surtout chez certains profils (surveillance renforcée).
- Bénéfices/risques dépendent du contexte (âge, exposition, comorbidités, indication).
- La pharmacovigilance combine essais cliniques + systèmes de suivi en vie réelle.

La question n'est pas est ce que l'ARNm est sûr ?,

mais

est ce que **“ce produit-là, pour cette indication-là, chez cette personne-là”** est adaptée.

Promesses & challenges

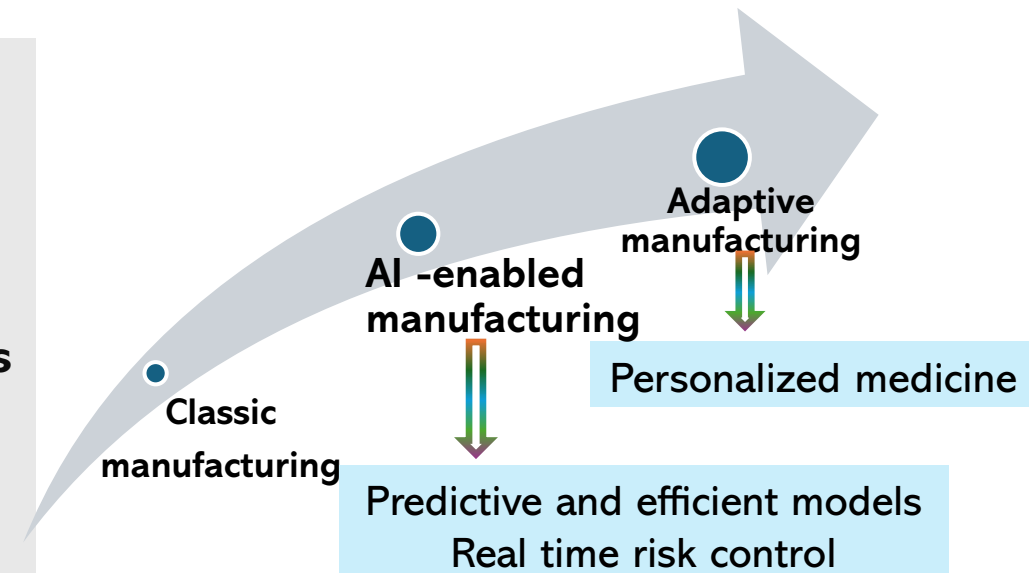


- ✓ une opportunité clé de répondre à des besoins médicaux non satisfaits. Efficacité accrue de la R&D grâce à une production rapide Polyvalence et possibilité de combiner plusieurs ARNm.
- ✓ Réduire le coût pour une utilisation plus large.

mRNA biomedicines:
New therapeutic modalities

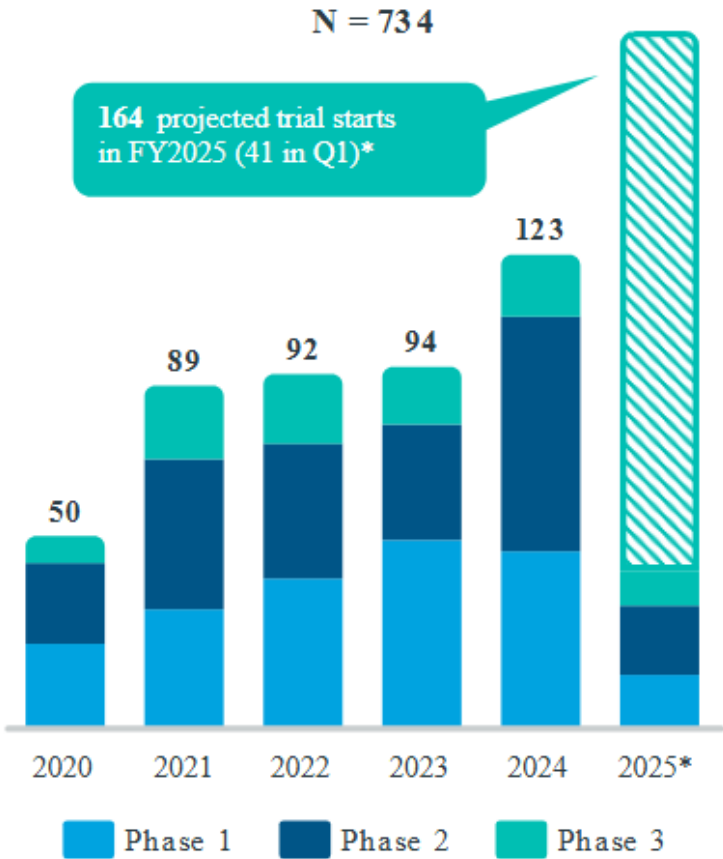
Défis :

- Thérapies ciblées : agir uniquement sur les cellules d'intérêt. Améliorer la durée de l'efficacité thérapeutique.
- Acquérir des connaissances plus fondamentales sur les paramètres physicochimiques des LNP et leurs interactions avec l'environnement biologique afin de mieux exploiter la modalité thérapeutique en fonction des applications.

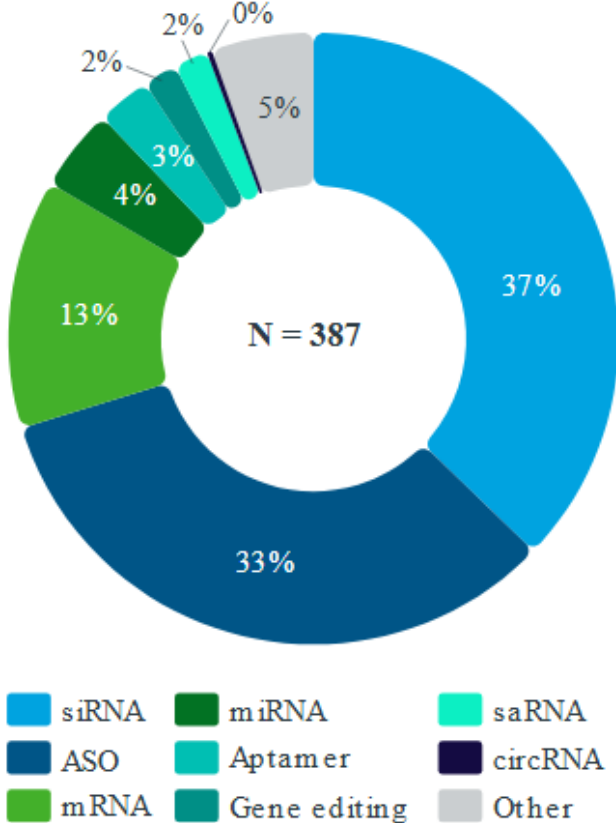


Une accélération des essais cliniques basés sur les technologies ARN

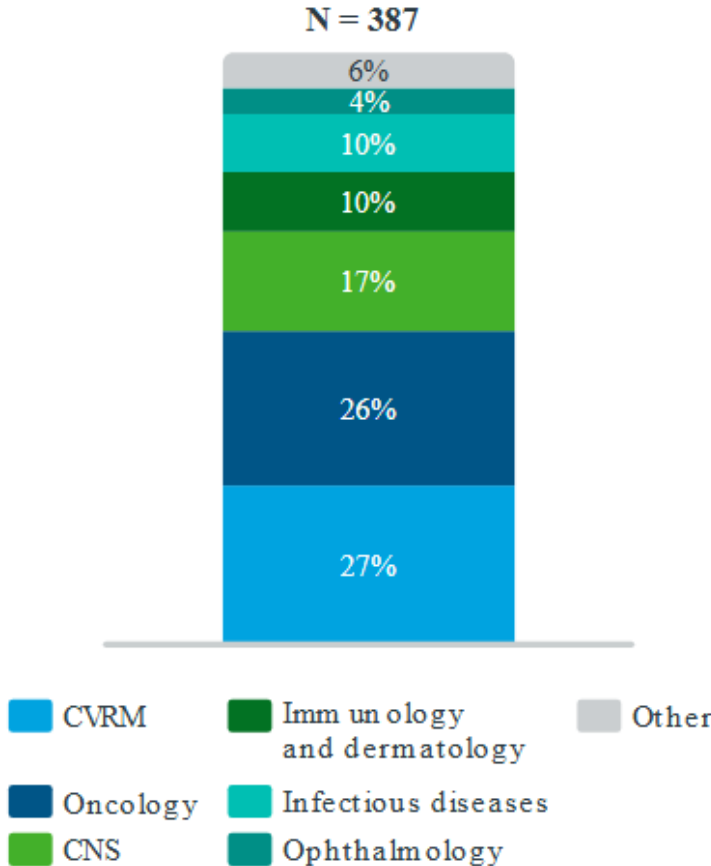
RNA trial starts by year and phase
(all assets across indications)



RNA trials by modality
(discrete assets only)

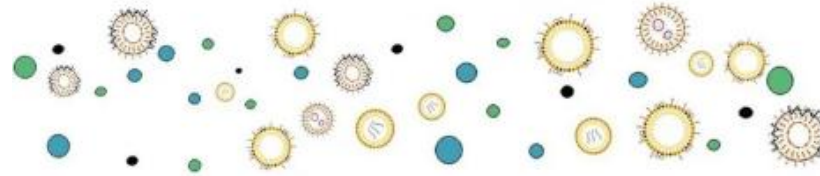


RNA trials by therapy area
(discrete assets only)



Notes: Prophylactic vaccines have been excluded; only Phase 1 to Phase 3 trials included; trials included are interventional and industry-funded; *projections based on Q1 2025 data
Source: IQVIA Thought Leadership, Citeline TrialTrove

MERCI



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



**RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*



**Université
d'ORLÉANS**