



**Le vaccin à ARNm en 2026 :
état d'avancement dans le domaine, des infections respiratoires à l'oncologie**

Chantal Pichon

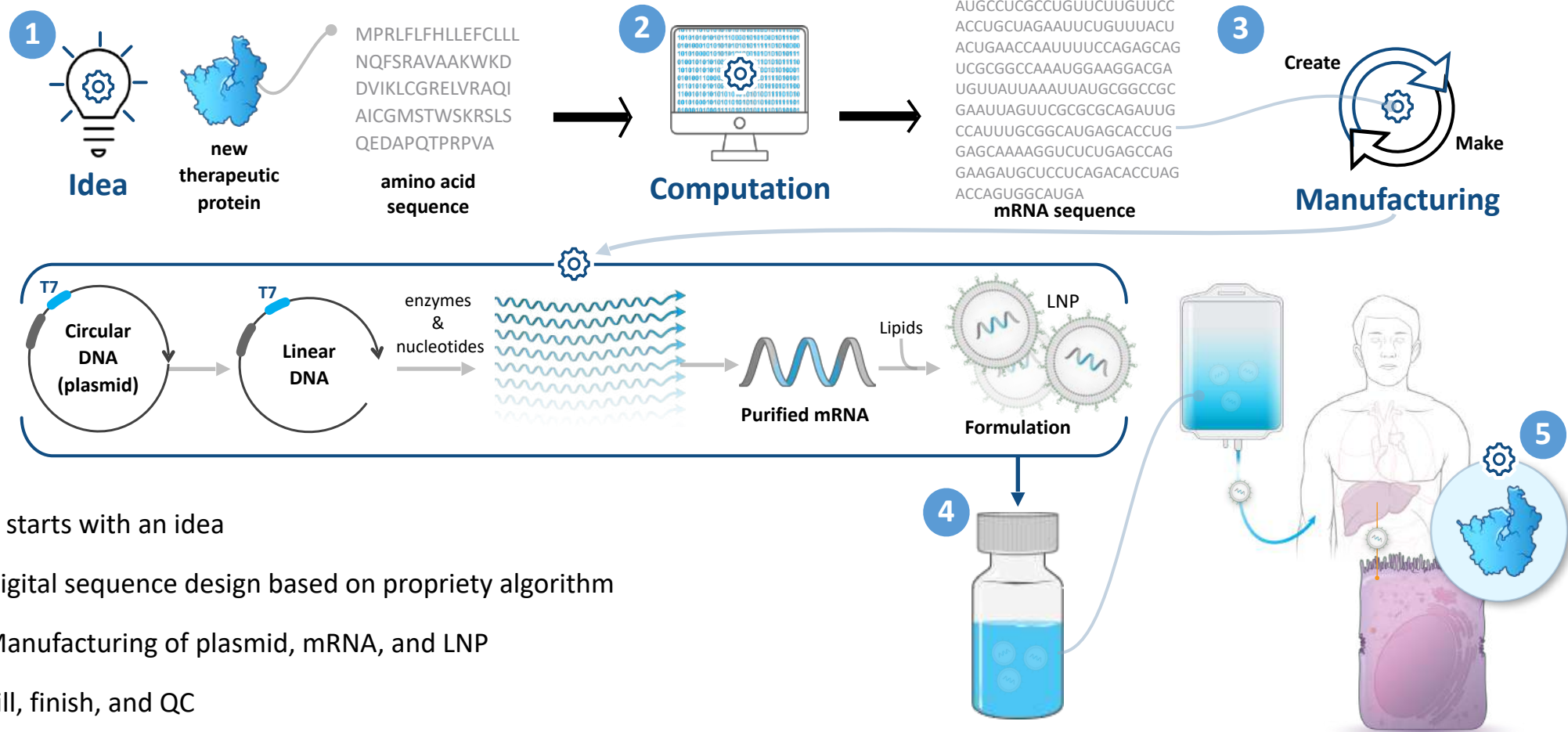
Innovatives Therapies & Nanomedicine / ART-ARNm
INSERM U1364 and University of Orléans
Orléans, FRANCE

L'ARNm est fondamentalement adaptable à différentes formes d'immunothérapies

Caractéristiques principales :

- Expression transitoire (sans intégration génomique)
- Expression modulable permettant de coder des antigènes propres à l'organisme, des antigènes altérés ou des antigènes associés à des maladies
- Définition précise des antigènes: modulation des séquences, multivalence
- Activation modulable du système immunitaire inné
- Préparation et personnalisation rapide

From idea to mRNA medicine



- It starts with an idea
- Digital sequence design based on propriety algorithm
- Manufacturing of plasmid, mRNA, and LNP
- Fill, finish, and QC
- Biodistribution, cellular uptake, and protein expression

Où en sommes-nous?

- La vaccination à base d'ARNm ne se limite plus à un seul produit.
- En 2026, il s'agit d'une classe de vaccins validée pour certaines affections respiratoires, en cours d'optimisation pour certains agents pathogènes complexes, et d'une plateforme crédible à court terme dans le domaine de l'oncologie personnalisée

1. Vaccin contre les infections respiratoires

- COVID 19 est la référence
- VRS démontre une transposition réussie
- La combinaison des ARNm et ARNm amplifiant montrent que cette classe thérapeutique est en expansion.

2-La robustesse de la plateforme peut être améliorée.

Succès: dépend d'antigènes exploitables, de critères d'évaluation cliniquement pertinents et de la capacité de l'immunité systémique à protéger le critère clinique retenu.

Le principal potentiel de croissance future réside en oncologie.

Les vaccins personnalisés à néo-antigènes constituent le prochain chapitre porteur d'espoir.

COVID-19

- ARNm plateforme mature de vaccins respiratoires.
- En 2025-2026: une forme améliorée. Utilisation orientée vers un modèle saisonnier davantage stratifié selon le niveau de risque, plutôt que vers des rappels répétés administrés de façon universelle.

Kostaive

Autorisé dans UE en février 2025.
Premier vaccin à ARNm auto-amplifiant.
Les réponses en anticorps après rappel étaient au moins aussi élevées que celles observées avec vaccins anti-Covid.

RSV (MRESVIA)

Premier succès commercial clairement établi en dehors de la COVID.

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

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.

Plateforme d'ARNm



La coiffe (cap)

- Analogue cap
- Analogue phosphodiester
- État de la méthylation : cap0, cap1

Modification des nucléosides

- Remplacement intégral
- U ou C par versions modifiées
- En fonction du contexte

Optimisation des codons

- Structure secondaire
- Appauvrissement en uridine
- Maximiser le contenu des CG
- Uridine sauvage contre uridine modifiée
- S'adapter en fonction de la protéine
- Vérification par modélisation moléculaire du repliement des protéines codées

5'UTR :

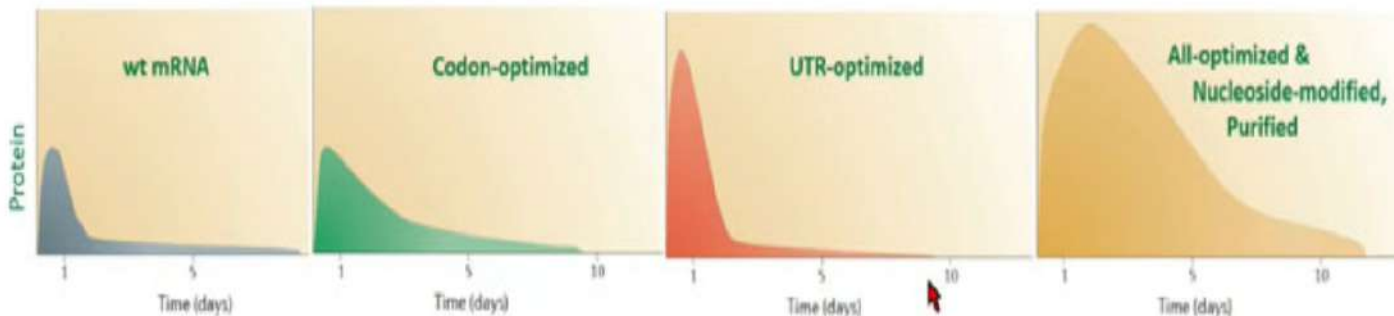
- Séquence de Kozak
- Pas de codon de départ alternatif
- Éviter les structures secondaires
- Améliorer le chargement des ribosomes

3'UTR :

- Sélectionner les meilleures séquences
- Concevoir des motifs synthétiques pour favoriser la stabilité de l'ARN
- Éviter les séquences trop longues
- Réduire les sites de liaison des ARNm

PolyA


- $40-50 < x < 100A$
- $> 80 A$) insert linker entre 2 chaînes polyA
- Améliorer la stabilité + oligonucléotides chimiques : prise en charge d'un large éventail de modifications !

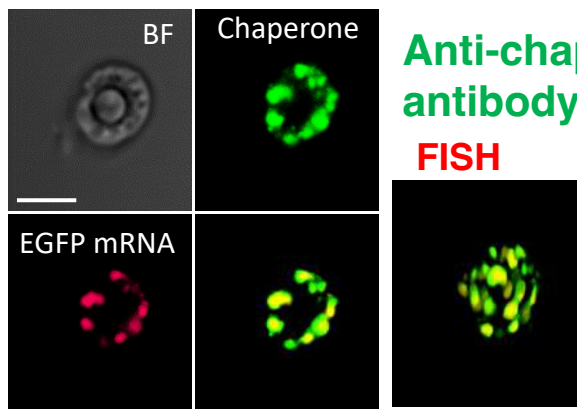


- Améliorer la durée de vie en résistant au retrait de la coiffe
- Éviter la détection trop forte des senseurs
- Améliorer le rendement de la traduction

Comment réduire le cout de production?

Challenges:
Chaîne
d’approvisionnement
Purification

- ARNm courts : utiliser une matrice d'ADN synthétique pour éviter la production d'ADN plasmidique chez les bactéries (de Mey et al., Mol Ther Nucleic Acids 2022)
- Une approche « usine en boîte » : technologies de production automatisée pour la synthèse et la purification d'ARNm à grande échelle (Ntensify™ Quantoom Biosciences)
- Bioproduction dans la levure comme cellule usine: BYoRNA (France,  bYoRNA



Anti-chaperone
antibody

FISH



De-risking the technology



Reducing the supply chain

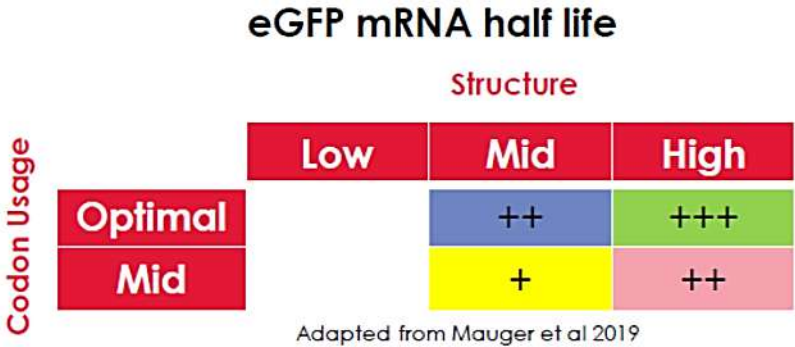
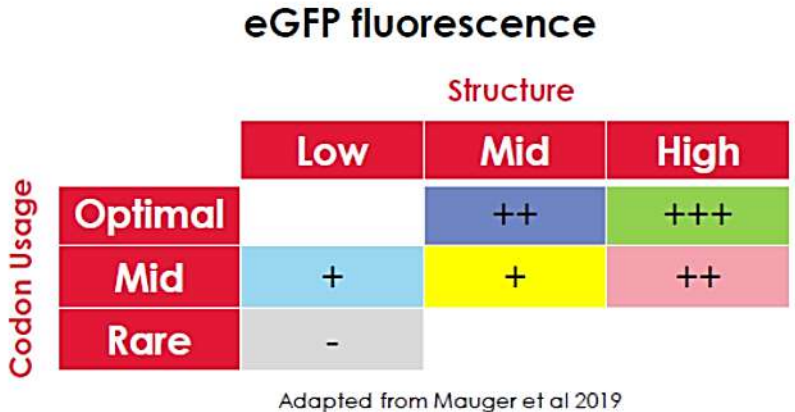
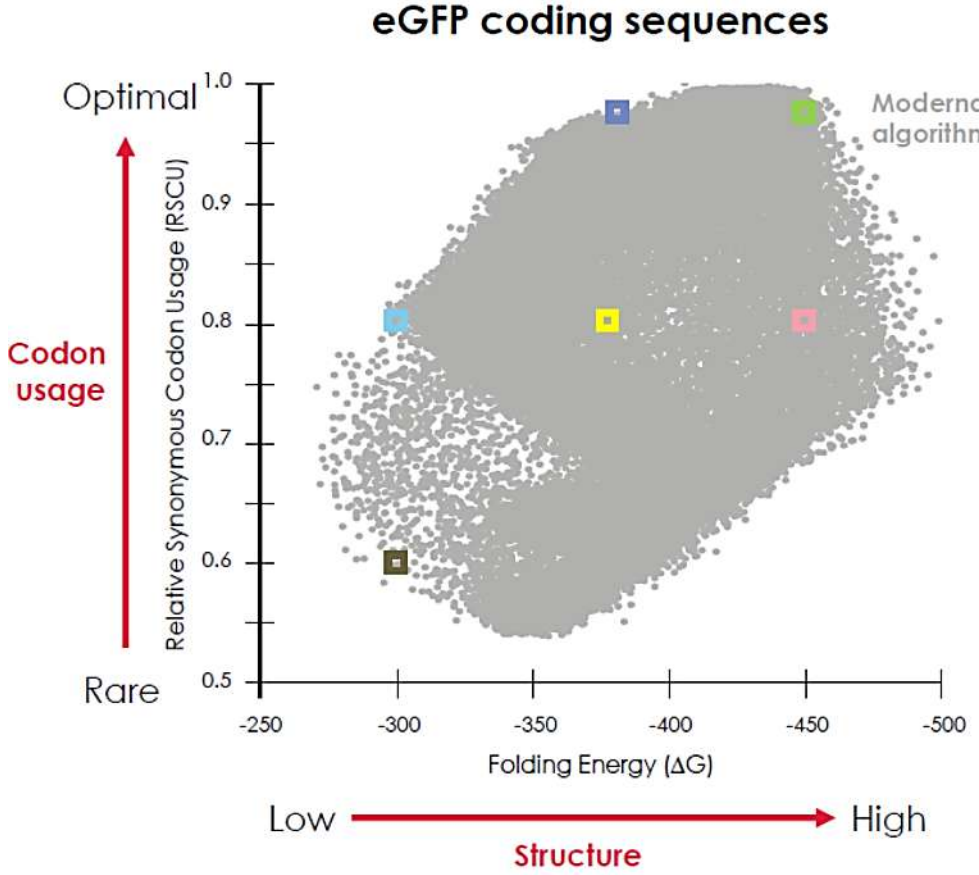
ARISE
EIC transition under signature

EIC, Path finder challenge
“high risk high gain”
GA No 101047214

Pichon et al., US 2020010866 ; WO 2018171946

Influence de la nature des codons et de la structure sur la traduction et la stabilité

Trouver le bon équilibre



Apport de l'IA dans la mise au point des vaccins 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

Cible & antigène

- Priorisation antigénique à partir d'omics et de séquences
- Prédiction d'épitope B/T et interactions Ag–Ac/TCR (DL/transformers)
- Support au design d'immunogènes (structure, variants, conservation)

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)

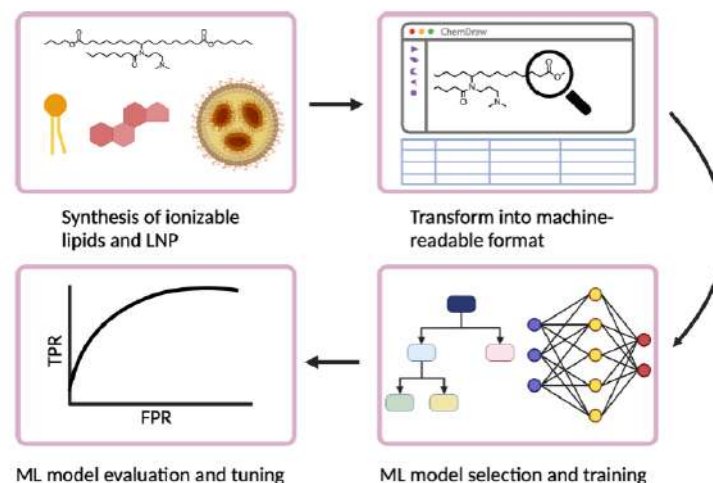
[Wang et al., Nat Comm 2024 Dorsey et al., 2024 J Pharm Sciences 113, Issue 12P3413-3433](#)

3 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)

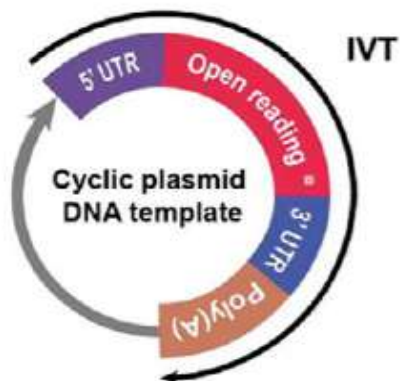
4 Procédé & développement

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



Les nouveaux formats d'ARNm

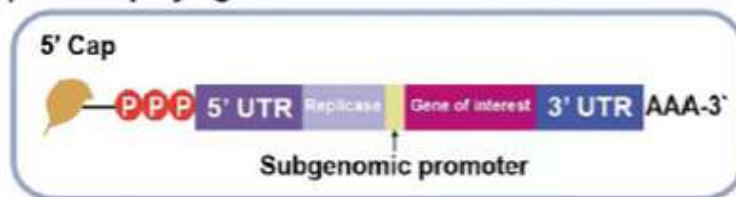
A
T7, T3 or SP6 promoter



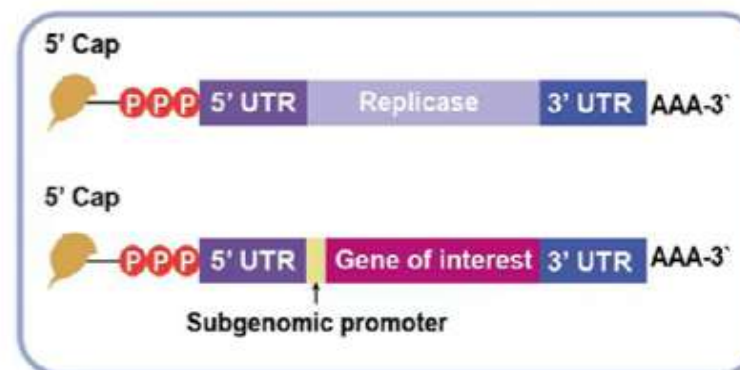
(i) Conventional mRNA



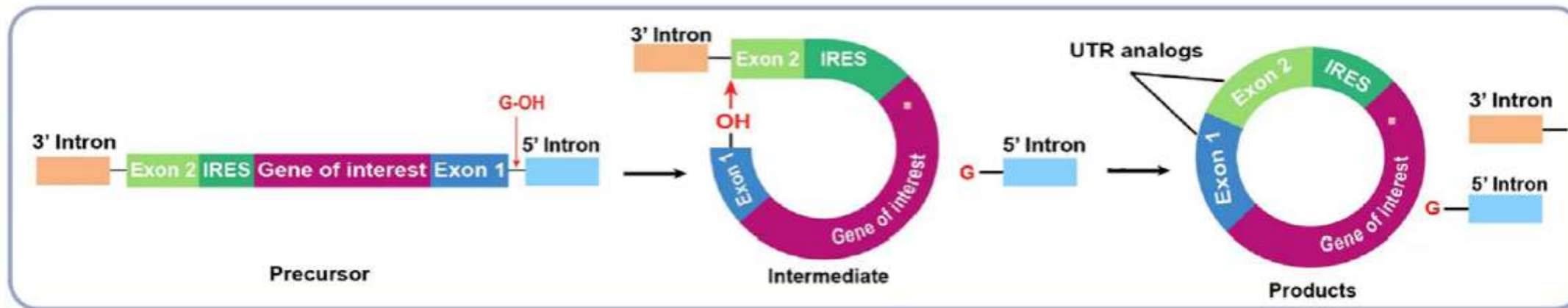
(ii) Self-amplifying mRNA



(iii) Trans-amplifying mRNA



(iv) Circular mRNA



Different formats d'ARN et leurs caractéristiques

B

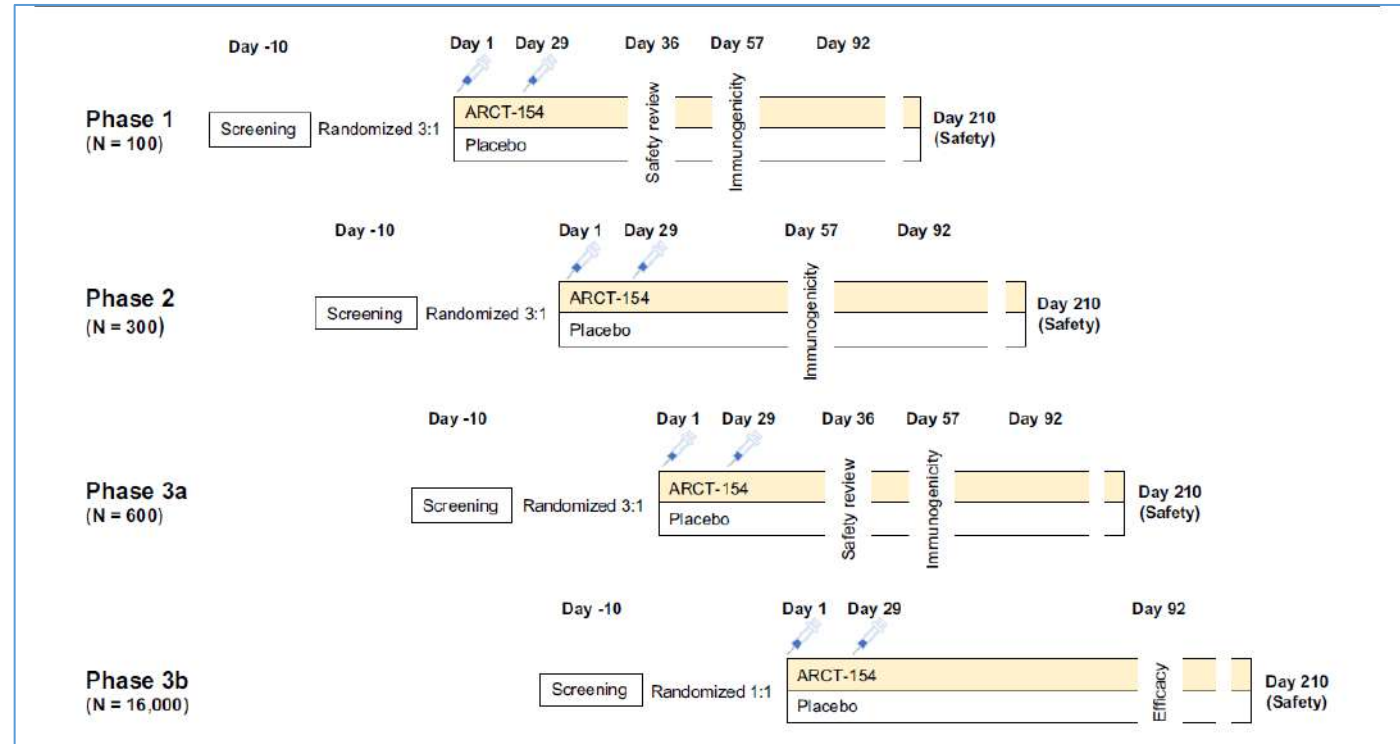
	Conventional mRNA	Self-amplifying mRNA	Trans-amplifying mRNA	Circular mRNA
Advantages	Rapid development Low-cost production	High protein expression Extended expression	High protein expression Extended expression Small size	Longer half-life Extended expression
Disadvantages	Short duration	Potentially immunogenic Large size	Potentially immunogenic	Low expression

Vaccine type	Messenger (mRNA)	Self-amplifying (saRNA)	Circular (circRNA)
Licensed product	3 licensed products: COVID-19: Comirnaty (BioNTech) Spikevax (Moderna) RSV: mRESVIA (Moderna)	2 licensed products COVID-19: ARCT-154 (Arcturus) Gemcovac-OM (Gennova)	none

Safety, immunogenicity and efficacy of the self-amplifying mRNA ARCT-154 COVID-19 vaccine (Arcturus, San Diego)

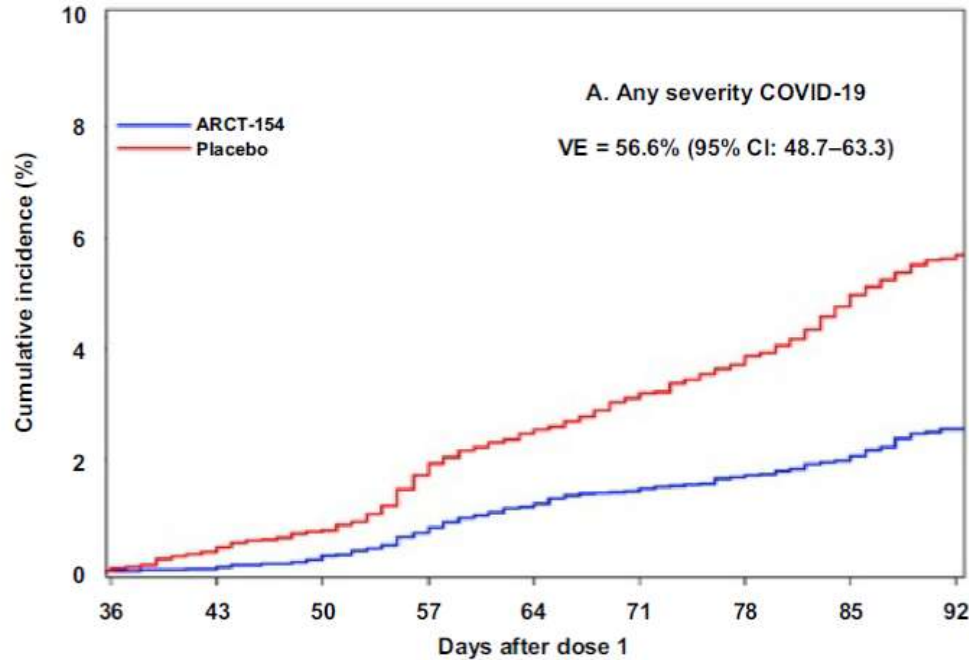
ClinicalTrials.gov identifier: NCT04668339

- S-protein with the D614G mutation, a proline substitution resulting in the S-protein being expressed in the prefusion conformation and furin cleavage site modification to improve stability.
- Optimization of the replicon
- Modification of the vaccine impurity profile (immunogenicity and tolerability)



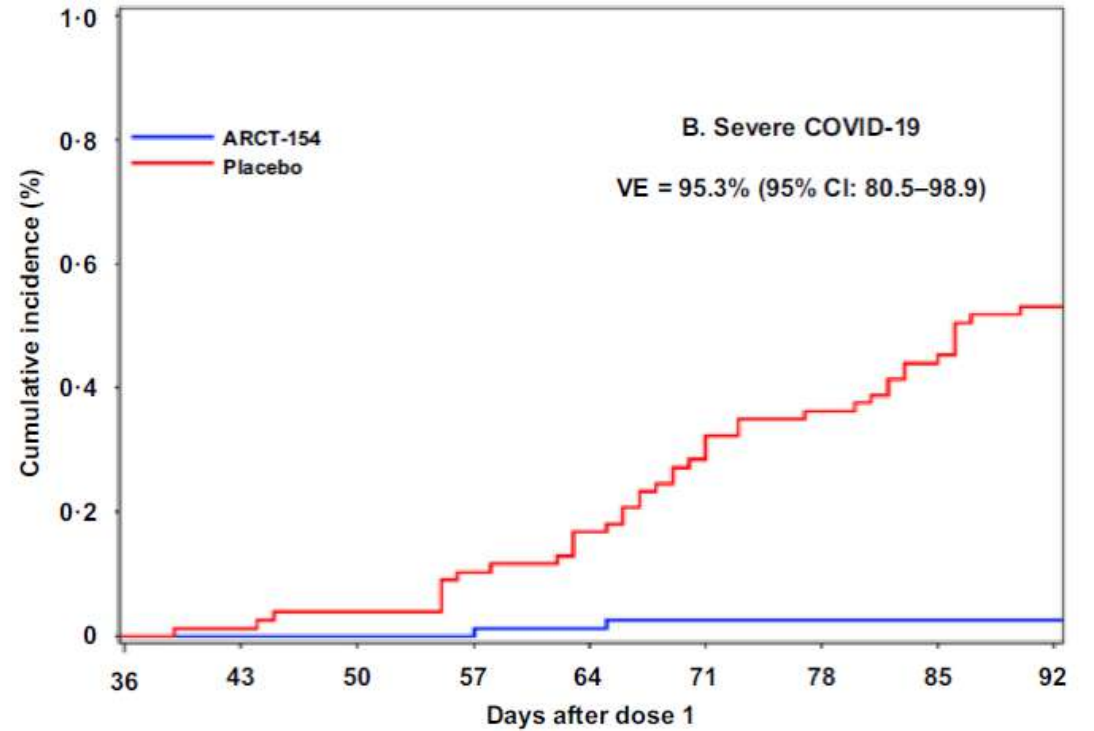
IM administration of 5µg

Cumulative incidence curves of COVID-19 of any severity



	36	43	50	57	64	71	78	85	92	
No. at risk	7723	7673	7645	7565	7451	7372	7277	7184	2127	Placebo
Cases	4	33	57	150	197	248	300	384	440	
No. at risk	7787	7766	7752	7710	7626	7577	7512	7472	2254	ARCT-154
Cases	0	6	22	61	95	116	135	162	200	

Severe COVID-19 in vaccine and placebo groups from Day 36



Xuan-Hung Nguyen. Nature Communications 2024 <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47905-1>

1. Delivery

Après IM: les LNP atteignent les cellules musculaires et stromales, ainsi que les cellules présentatrices d'antigène professionnelle.

2. Senseurs précoces

- L'inflammation induite par le LNP et la détection de l'ARN entraînent la libération d'IL-1, de signaux inflammatoires et d'IFN de type I
- effet adjuvant, et non d'un effet secondaire à négliger.

3. Amorçage des LN

Les cellules dendritiques matures induisent la différenciation des cellules T folliculaires, la formation de centres germinatifs et une partie de la sensibilisation des cellules CD8 dans les ganglions drainants.

4. Résultats

Anticorps de haute affinité, lymphocytes B mémoires, production durable de plasmocytes et signature de réactogénicité mesurables

Principaux intermédiaires immunitaires

Innate stromal signals

type I IFN

mature DC

Tfh

GC B cell

memory /BMPC

CD8 response

Turner JS, et al.. *Nature*. 2021;596(7870):109-13. doi: 10.1038/s41586-021-03738-2.

Problème clé de conception : trouver le juste équilibre entre immunogénicité et réactogénicité

Une immunité efficace se développe pendant une courte période inflammatoire

Sous detection

Faible activation de l'immunité innée peut préserver la traduction, mais rend la maturation des cellules APC, l'induction des cellules Tfh et la qualité des centres de mémoire trop faibles pour assurer une protection optimale.

Zone équilibrée

Niveau d'inflammation suffisant pour recruter et activer les cellules présentatrices d'antigènes, mais pas au point d'entraver sensiblement la traduction ou de rendre la tolérance limitante.

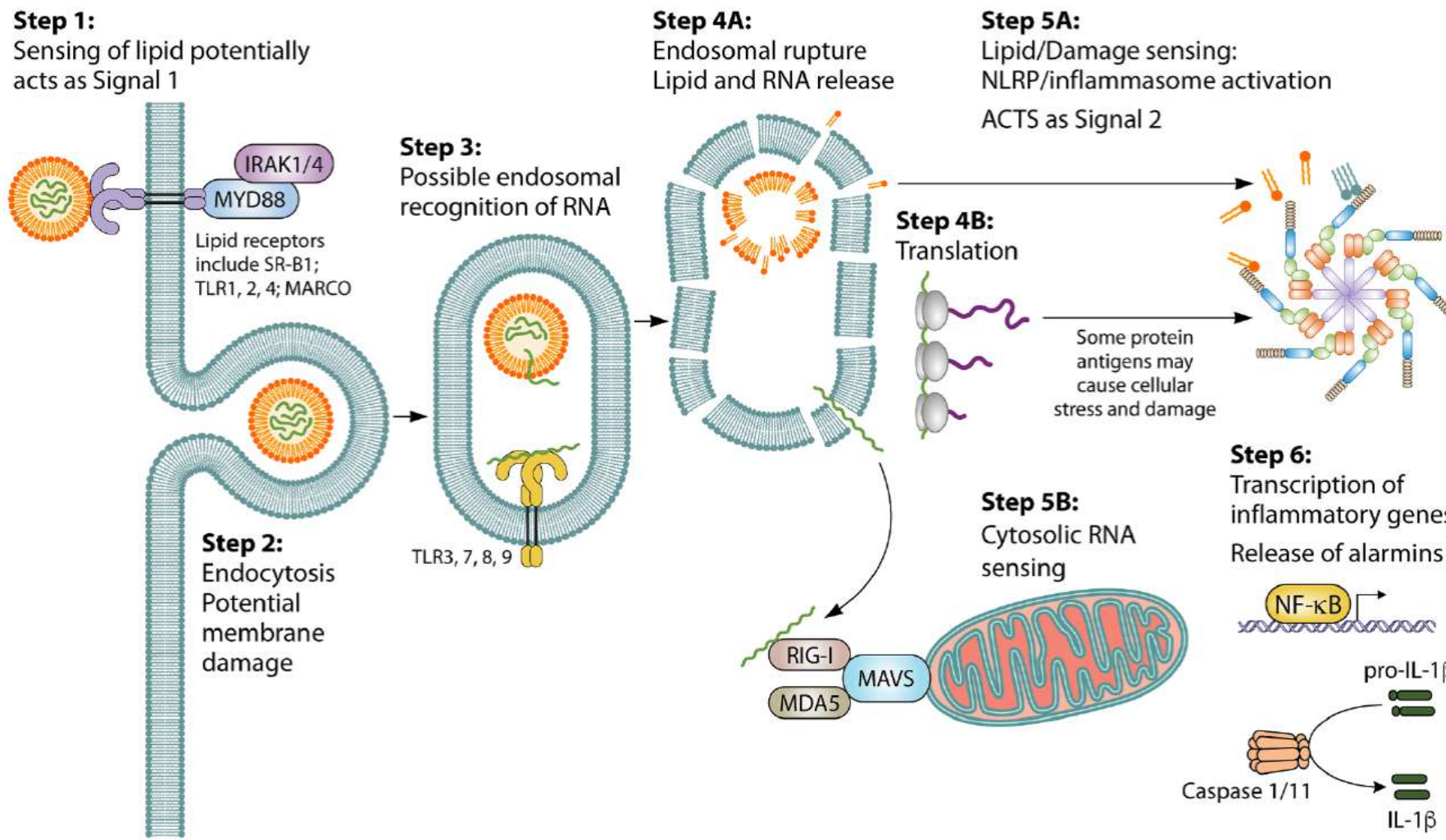
Trop forte detection

Un excès d'IFN de type I et une toxicité inflammatoire: accroître la réactogénicité et réduire la durée d'expression de l'antigène, en particulier à des doses élevées.

Qu'est ce qu'on peut améliorer ?

- Chimie des nucléosides et purification de l'ARN double brin
- Coiffe 5', régions UTR et architecture des codons
- Choix des lipides ionisables et composition des particules
- Dose, intervalle entre les doses et population cible.

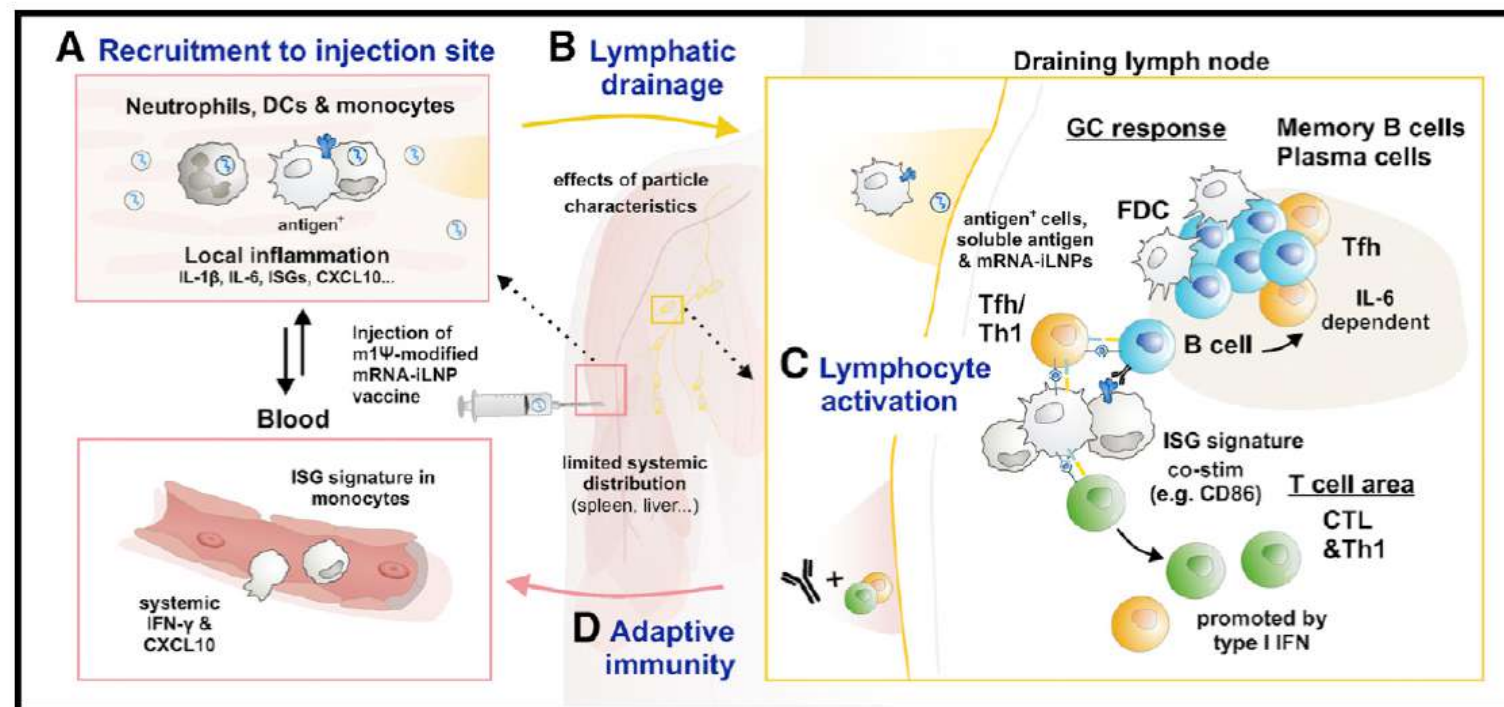
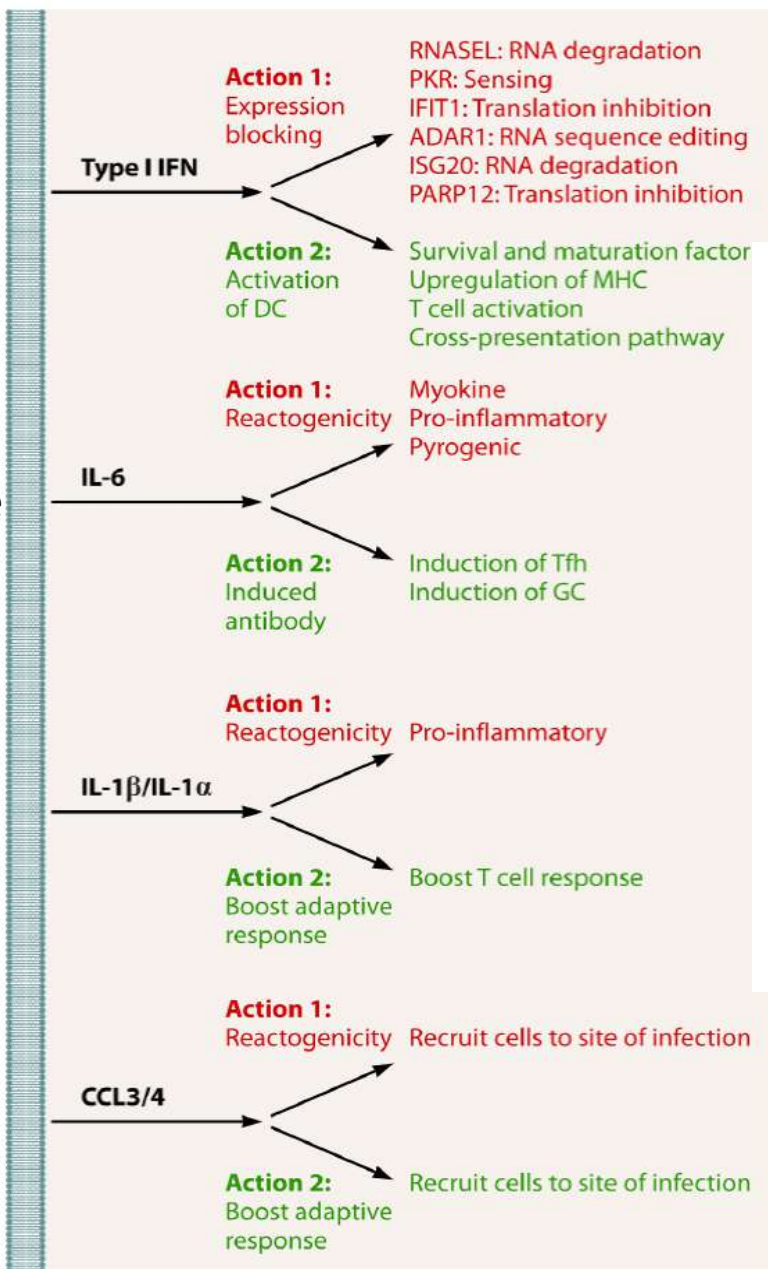
Sensing of LNP-RNA by cells



ARNm:
structure
séquence

Vecteur:
Composit
ion
Forme

Cell uptake



Pourquoi le RSV et la COVID ont fonctionné

COVID-19

Antigène

- La protéine Spike en phase de pré-fusion est facile à modéliser
- L'immunité systémique réduit considérablement le risque de forme grave de la maladie, même lorsque l'infection n'est pas éradiquée.

Adaptabilité de la plateforme

- Les mises à jour de séquences permettent de suivre l'évolution des variants
- La répétition des cycles de production et l'agilité opérationnelle sont réalisables sur le plan opérationnel

RSV : pourquoi un deuxième succès dans le domaine respiratoire était possible

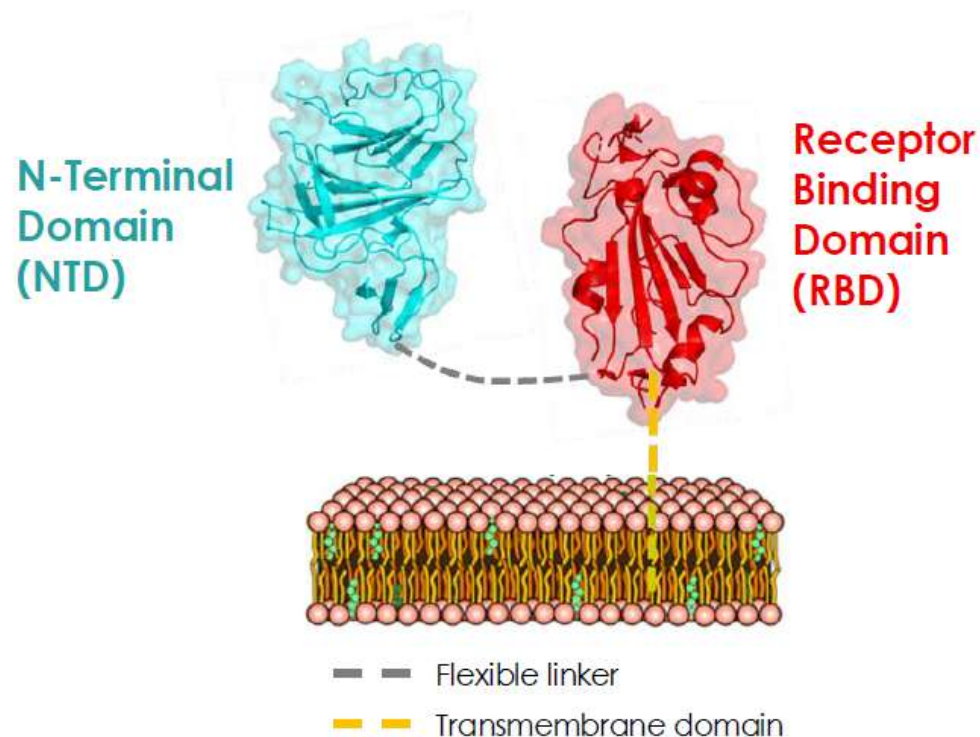
Antigène

- La protéine F pré-fusion a résolu le problème central de la conception des antigènes
- Les affections des voies respiratoires inférieures chez les personnes âgées constituent un problème clinique pertinent et justifiant la mise en place d'essais cliniques

Adaptation à la plateforme

- une vaccination à dose unique chez l'adulte est acceptable
- une variation antigénique moindre que celle du SARS-CoV-2

Mieux comprendre la cible pour maîtriser la réponse immunitaire



- L'ARNm-1283 cible les réponses immunitaires sur les domaines de la protéine Spike du SARS-CoV-2 essentiels pour les réponses des anticorps neutralisants et des lymphocytes T
- Une séquence d'ARNm nettement plus courte et une dose d'ARNm plus faible (10 µg d'ARNm-1283, au lieu de 50µg ARNm-1273)

Piccoli L, et al. *Cell*. 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.037. 2. Dejnirattisai W, et al. *Cell*. 2021. doi: 10.1016/j.cell.2021.03.055. 3. Cerutti G, et al. *Cell Host Microbe*. 2021. doi: 10.1016/j.chom.2021.03.005.

mRNA-1283

Safety

- mRNA-1283 generally well-tolerated; no safety concerns identified

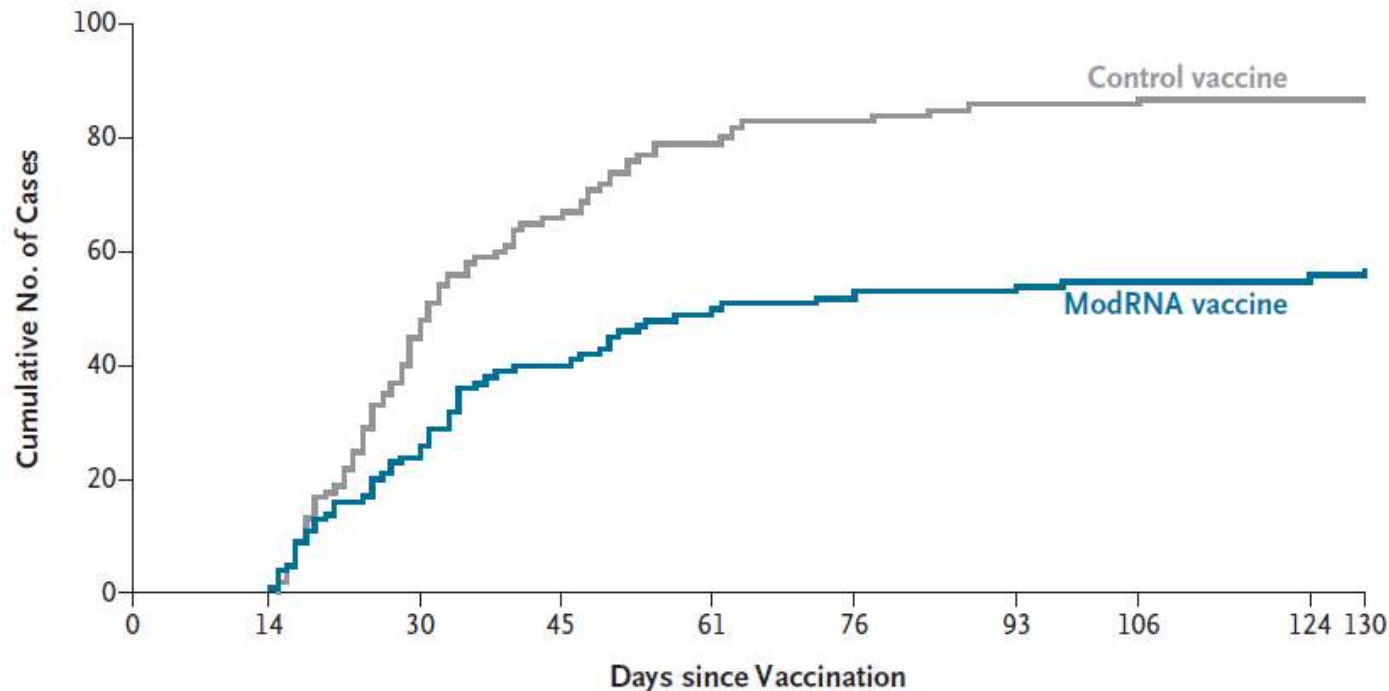
Immunogenicity

- Pre-specified non-inferiority objectives met
- mRNA-1283 elicited higher immune responses than mRNA-1273
- GMR highest in participants ≥ 65 years old (GMR, 1.8; 95% CI: 1.4, 2.2)

Relative Vaccine Efficacy (rVE)

- Prespecified rVE non-inferiority objective met
rVE of **9.3%** (mRNA-1283 vs mRNA-1273); 99.4% CI: -6.6, 22.8
- Trend for higher rVE point estimates with advancing age and comorbidity
 - ≥ 65 years old
rVE of **13.5%** (mRNA-1283 vs mRNA-1273); 95% CI: -7.7, 30.6
 - ≥ 65 years old and ≥ 1 comorbidity^{1,a} (post hoc)
rVE of **28.6%** (mRNA-1283 vs mRNA-1273); 95% CI: 4.6, 46.6

A Laboratory-Confirmed Cases of Influenza



Cumulative No. of Events

Control vaccine	0	48	67	79	83	86	87	87	87
ModRNA vaccine	1	26	40	50	53	54	55	56	57

B Relative Vaccine Efficacy against Influenza in ModRNA Group vs. Control Group

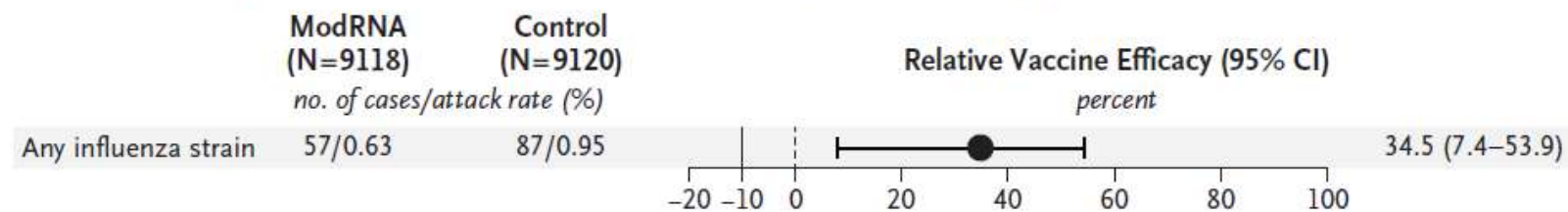


Figure 1. Relative Vaccine Efficacy (Primary End Point).

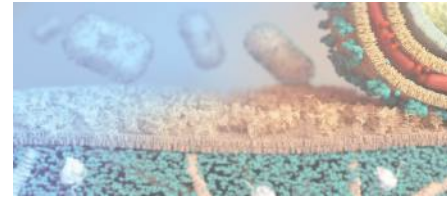
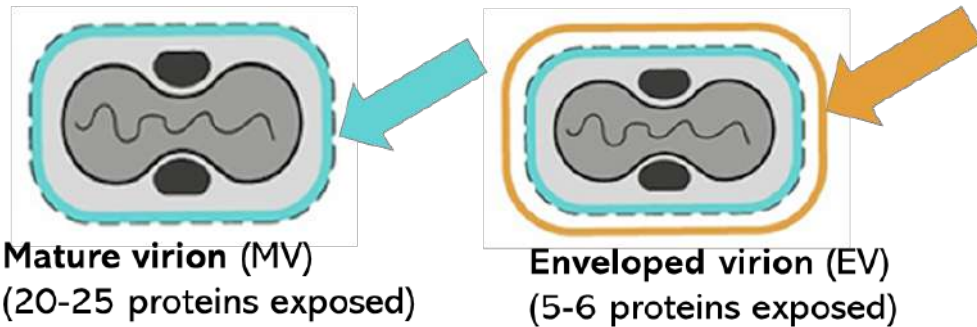
Vaccins mRNA multivalents

- Vaccin contre la grippe: mRNA 1010 (Moderna)

HA antigens:

A/Victoria/2570/2019 H1N1, A/Darwin/9/2021 H3N2, B/Austria/ 1359417/2021 [B/Victoria], and B/Phuket/3073/2013 [B/Yamagata]

- Vaccin contre le Mpox: mRNA 1769 (Moderna)



A16/G9, G3/L5, A28/H2

RESILIENCE SGA2024-VACC European Defence Fund GA n°101168024

- **Moderna mRNA-1769: A29L + M1R + B6R + A35R** (Freyn et al., Mucker et al., 2024, Cell 187, 5540–5553)
- **BioNTech BNT166a: A35 + M1 + B6 + H3** (Zuiani et al., 2024 Cell 187: 1363-7=
- **BioNTech BNT166c: A35 + B6 + M1**
- **A21, A29, M1, H3, A17, A30, A28, H2, I2, and G2** in MVs, and **A35 and B6** in Evs (Taio et al., 2025 (Nature Comm 16:2971):

Ce qu'on peut améliorer au niveau de la plateforme

1. Réactogénicité

Réduire l'inflammation sans nuire à la qualité des cellules Tfh et GC.

2. Protection mucoale

Les médicaments immunomodulateurs actuels protègent mieux contre les formes graves de la maladie que contre l'infection ou la transmission.

3. Corrélats

Les médicaments immunomodulateurs actuels offrent une meilleure protection contre les formes graves de la maladie que contre l'infection ou la transmission.

4. Populations spécifiques

la grossesse, les greffés, les personnes âgées et les patients immunodéprimés restent sous-représentés dans les modèles.

5. Stabilité + accessibilité

Stockage amélioré, mais leur véritable application à l'échelle mondiale reste encore à démontrer.

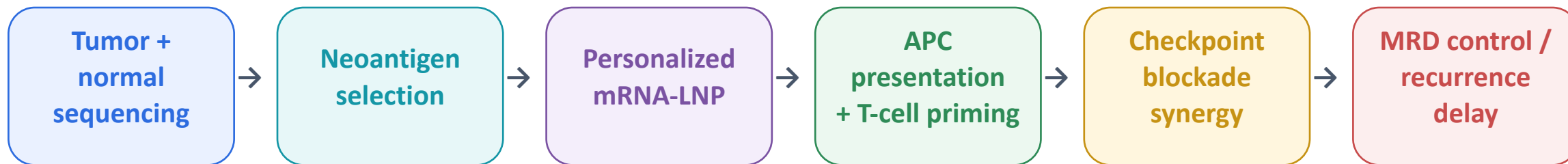
6. Regulatory modularity

Les vaccins multivalents, les sa-ARNm et les produits personnalisés repoussent les limites des cadres d'évaluation actuels

Les vaccins à ARNm de nouvelle génération s'imposeront grâce à un meilleur ciblage immunitaire, et non en reprenant tel quel le modèle utilisé pendant la pandémie de COVID-19.

: Tregoning et al. *Mol Ther* 2025 33(12):5945-64; Haensler et al. *Expert Rev Vaccines* 2025 Expert Rev Vaccines. 2025;24(1):1149-62.; Zhang et al. 2025 *Mol Biomed*. 2025;6(1):57.

L'oncologie, un domaine d'avenir



ARNm est particulièrement 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 ?

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

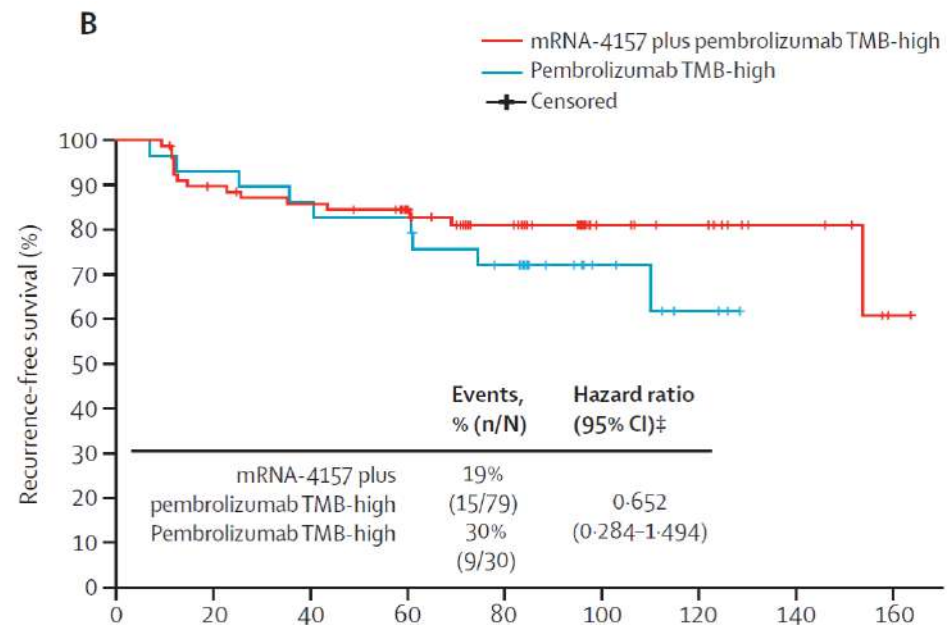
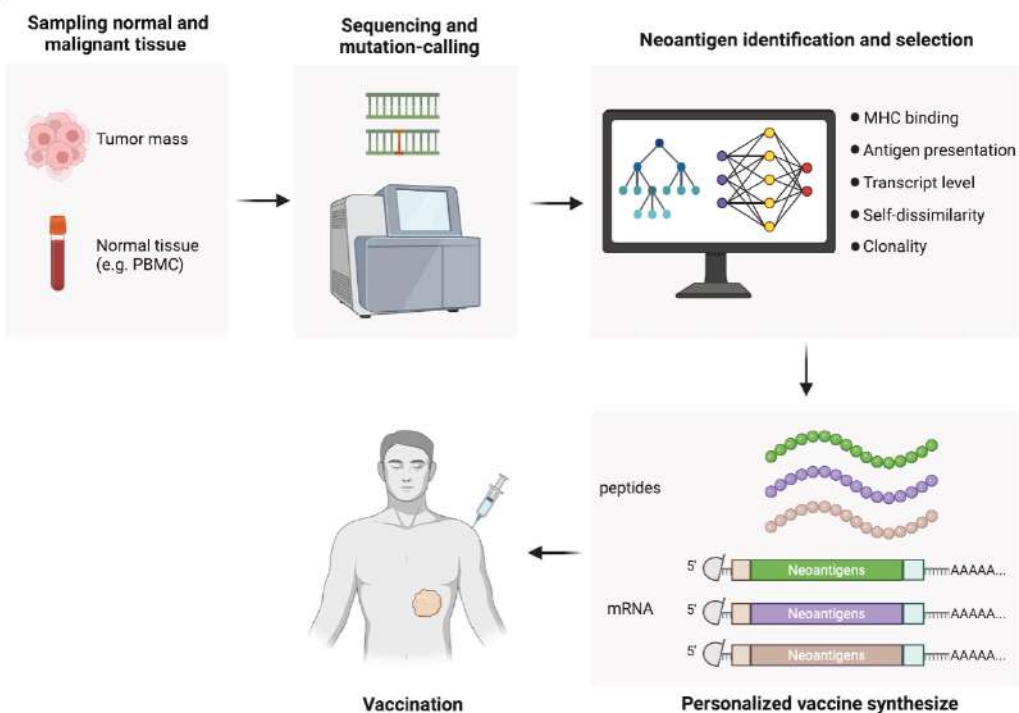
Précaution

La valeur clinique devrait provenir autant des associations thérapeutiques, de la sélection des patients et des aspects logistiques que de la construction d'ARN elle-même.

Personalized vaccine against high grade melanoma

Moving from 'the same treatment for everyone' to 'tumour-specific targets'

Personalization is powerful, but logistically challenging . 34 neoantigen mRNAs (1 mg) + Keytruda (100 mg) every 3 weeks



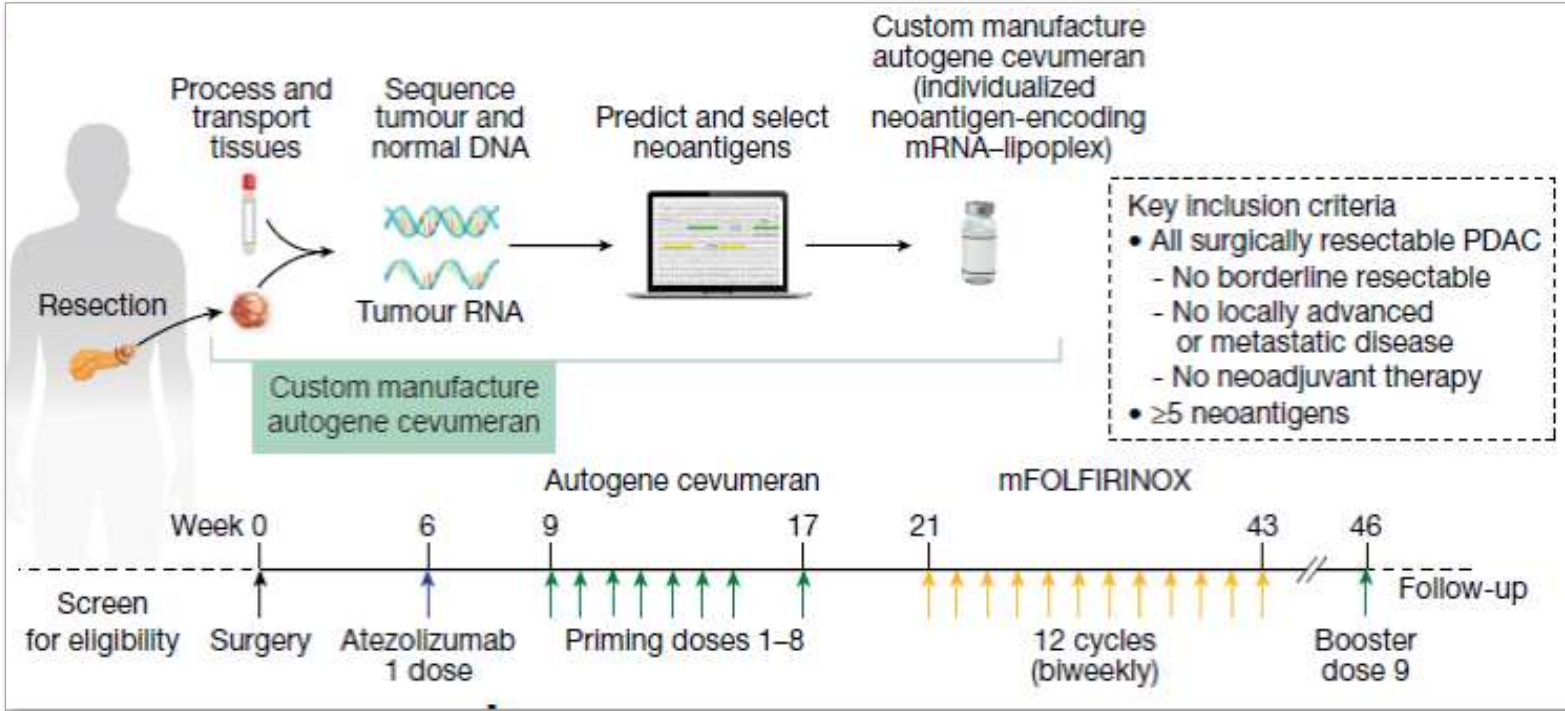
moderna[™]
messenger therapeutics

⇒ Phase 3

Randomised trial: mRNA-4157/V940 + pembrolizumab versus pembrolizumab alone. Reported benefit in recurrence-free survival (follow-up ~3 years); 49% reduction in the risk of recurrence or death and 62% reduction in the risk of distant metastases or death.

Pancreatic ductal adenocarcinoma Personalized vaccination

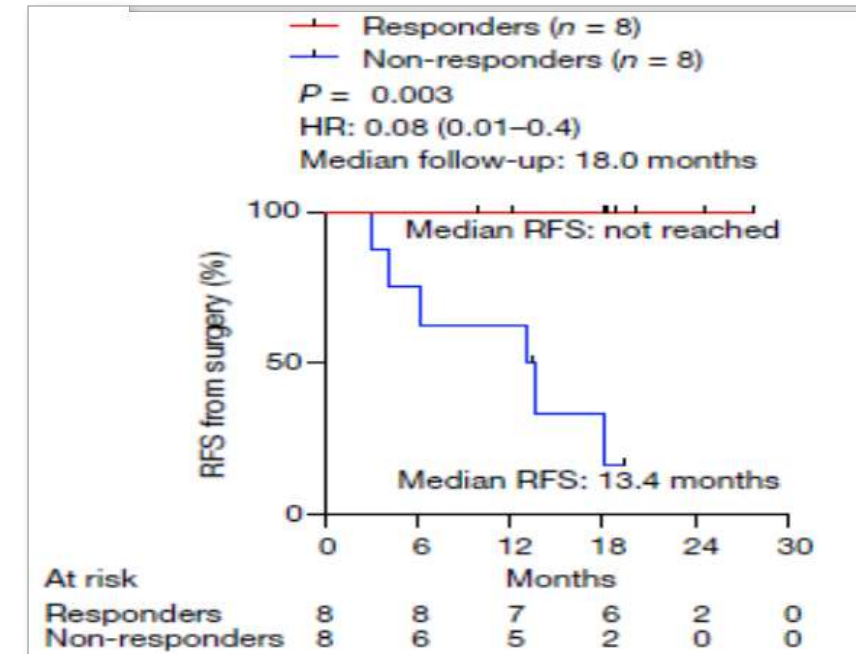
BNT122, Lipoplex: non modified mRNA with ARCA (modified cap 0) by IV injection.



⇒ Phase 2

After 18 months :

- Responders: polyclonal T cells response, a longer median recurrence-free survival (RFS, not reached).
- Non-responders and non vaccinated patients : RFS of 13.4 months.



no approved product yet

Most mature signal in 2026: individualized neoantigen therapy + PD-1 blockade

Intismeran autogène (V940 / mRNA-4157) associé au pembrolizumab dans le mélanome à haut risque réséqué :

- Suivi à 5 ans : réduction de 49 % des récurrences ou des décès par rapport au pembrolizumab seul
- Programme adjuvant de phase avancée sur le mélanome entièrement recruté
- Études de phase 3 sur le NSCLC en cours
- Huit études de phase 2/3 en cours sur le mélanome, le NSCLC, le cancer de la vessie et le RCC

Prospectif mais réaliste

L'oncologie personnalisée est prometteuse car elle s'appuie sur les atouts fondamentaux de l'ARNm : programmabilité, rapidité et multiplexage.

Il reste encore à démontrer l'ampleur des effets lors des essais de phase 3, la rapidité d'exécution et la maîtrise des coûts à grande échelle..

Refs: Weber et al. Lancet 2024 Lancet. 2024;403(10427):632-44; Merck/Moderna 5-year update 2026; INTerpath trial updates. <https://www.merck.com/news/moderna-merck-announce-5-year-data-for-intismeran-autogene-in-combination-with-keytruda-pembrolizumab-demonstrated-sustained-improvement-in-the-primary-endpoint-of-recurrence-free-survival-i/>

Vaccins ARNm



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>

1. The University of Queensland. Essai clinique australien sur des vaccins personnalisés pour traiter les enfants atteints de cancers du cerveau mortels. Communiqué de presse. 29 janvier 2026. <https://news.uq.edu.au>

1. University of Florida. Particules lipidiques d'ARN ciblant les tumeurs pédiatriques récurrentes de haut grade (NCT05660408). 2022 Dec 12. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05660408>

2. [y/NCT05660408](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05660408)






[Dr. Olga Piskareva](#) (RALA)

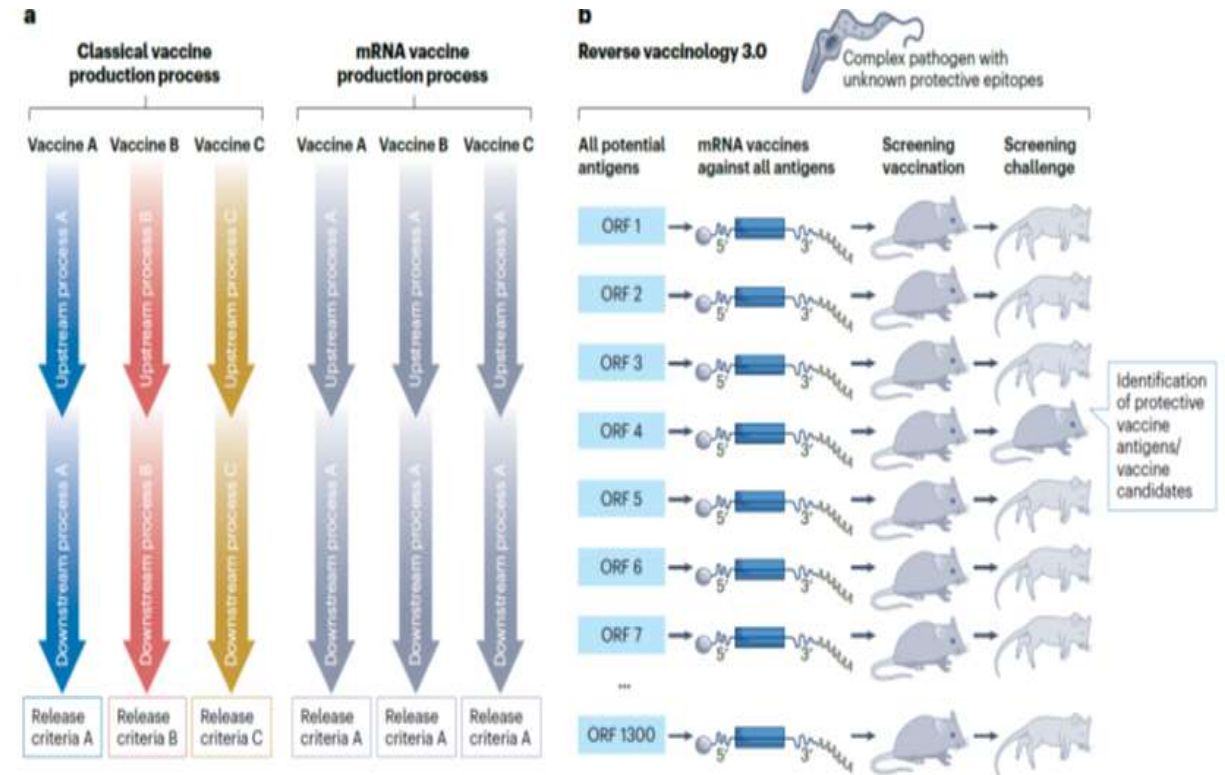
3. Neuroblastoma UK. un vaccin à ARNm pour traiter le neuroblastome chez les enfants. 23 Oct 2025.

Available from: <https://www.neuroblastoma.org.uk>



Conclusion

-  Rapid IVT manufacturing: antigen agnostic process, cell free production.
-  Computer-assisted optimization of design of antigen cong sequence: well known mRNA structure for vaccination purpose.
-  Modularity: LNP platform easy to adapt.
-  Proven scalability of formulations
-  Fast preclinical validation



- immunogénicité/innocuité des nouveaux antigènes
- persistance de la réponse immunitaire
- immunité muqueuse
- préparation de la fabrication et des aspects CMC, contraintes liées à la chaîne d'approvisionnement,
- cadres réglementaires et de qualité,
- distribution mondiale, infrastructure clinique.



Une stratégie globale combinant :

- la découverte d'antigènes
- des outils de conception assistée par IA
- des plateformes pré-validées (ARNm, LNP, immunosurveillance)
- une fabrication modulaire,
- une infrastructure clinique et pré-réglementaire mise en place
- une production à l'échelle mondiale



A la portée des capacités scientifiques et logistiques grâce à une coordination des investissements et de la planification.

La prochaine avancée majeure ne viendra pas du fait de prétendre que l'ARNm peut tout faire. Elle viendra du choix des problèmes pour lesquels l'ARNm est, d'un point de vue biologique, l'outil le plus approprié.

Thank You / Merci
