


See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/370749394>

# ARNm : vaccin et/ou thérapie génique? NCI Commission d’Enquête Nationale Citoyenne Canadienne sur la COVID pour le Québec, 12 mai 2023

Presentation · May 2023

CITATIONS  
0


1 author:



[Helene Banoun](#)  
French Institute of Health and Medical Research  
82 PUBLICATIONS 669 CITATIONS  
[SEE PROFILE](#)

READS  
4

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Immunology and theory of evolution [View project](#)

# ARNm : vaccin et/ou thérapie génique?

**NCI Commission d'Enquête Nationale Citoyenne Canadienne sur la COVID pour le Québec, 12 mai 2023**

Hélène Banoun, pharmacien biologiste, ancienne chargée de recherche à l'Inserm, participante au CSI français (Conseil Scientifique Indépendant)

ici mes publications et peer-reviews authentifiés

<https://www.webofscience.com/wos/author/record/2107575>

**Remerciements aux Drs Maria Gutschi et David Wiseman**



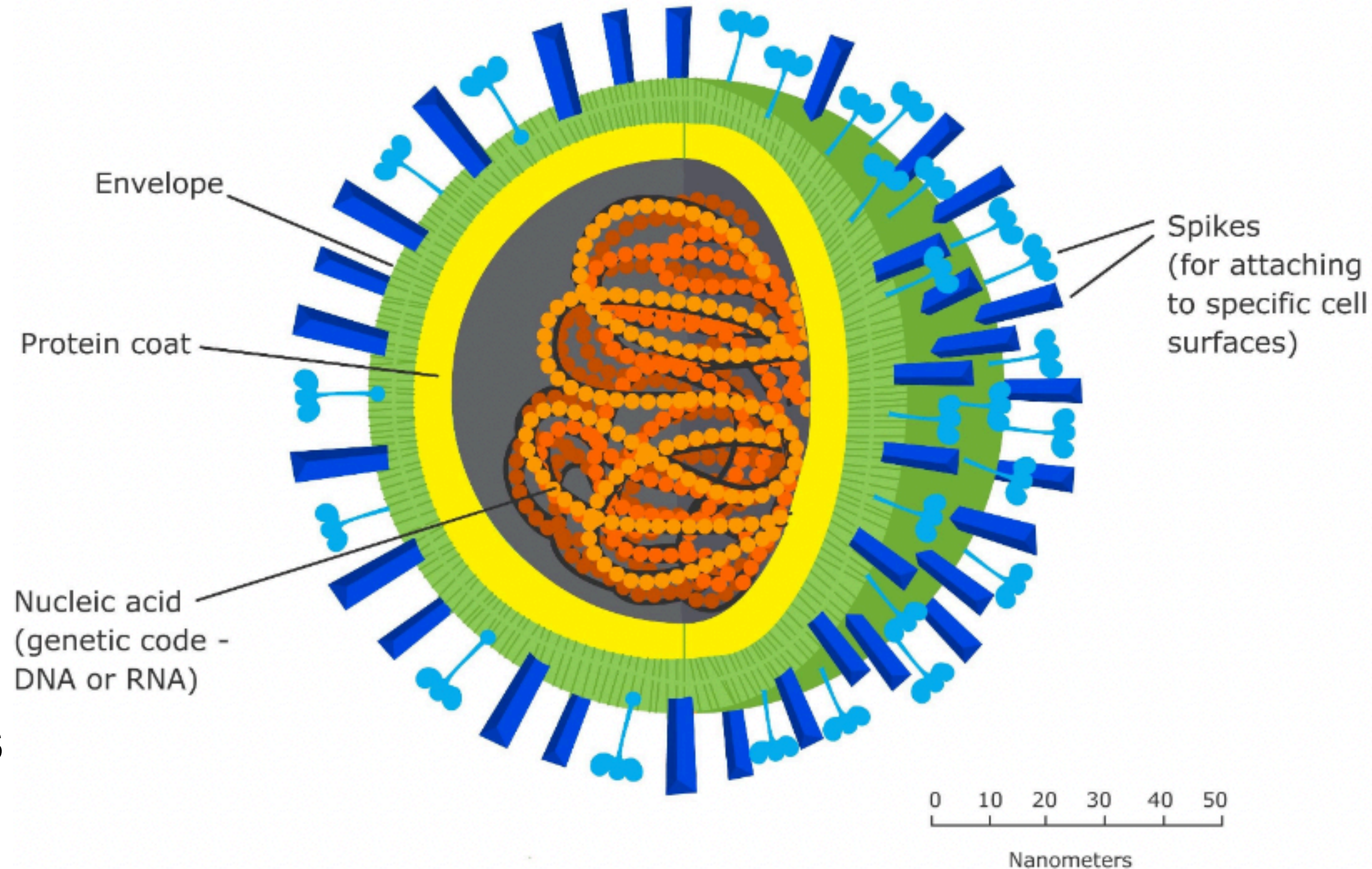
# Qu'est-ce qu'un virus?

C'est un parasite complet

Il est formé d'acide nucléique (ADN ou ARN) et de protéines qui s'assemblent spontanément pour former une nucléocapside.

Il est enveloppé ou non

Il a besoin d'un organisme vivant (bactérie, plante, animal) pour la synthèse de ses protéines, de son énergie et des molécules précurseurs de son acide nucléique.





# Le système immunitaire

Classiquement, le système immunitaire est divisé en plusieurs branches :

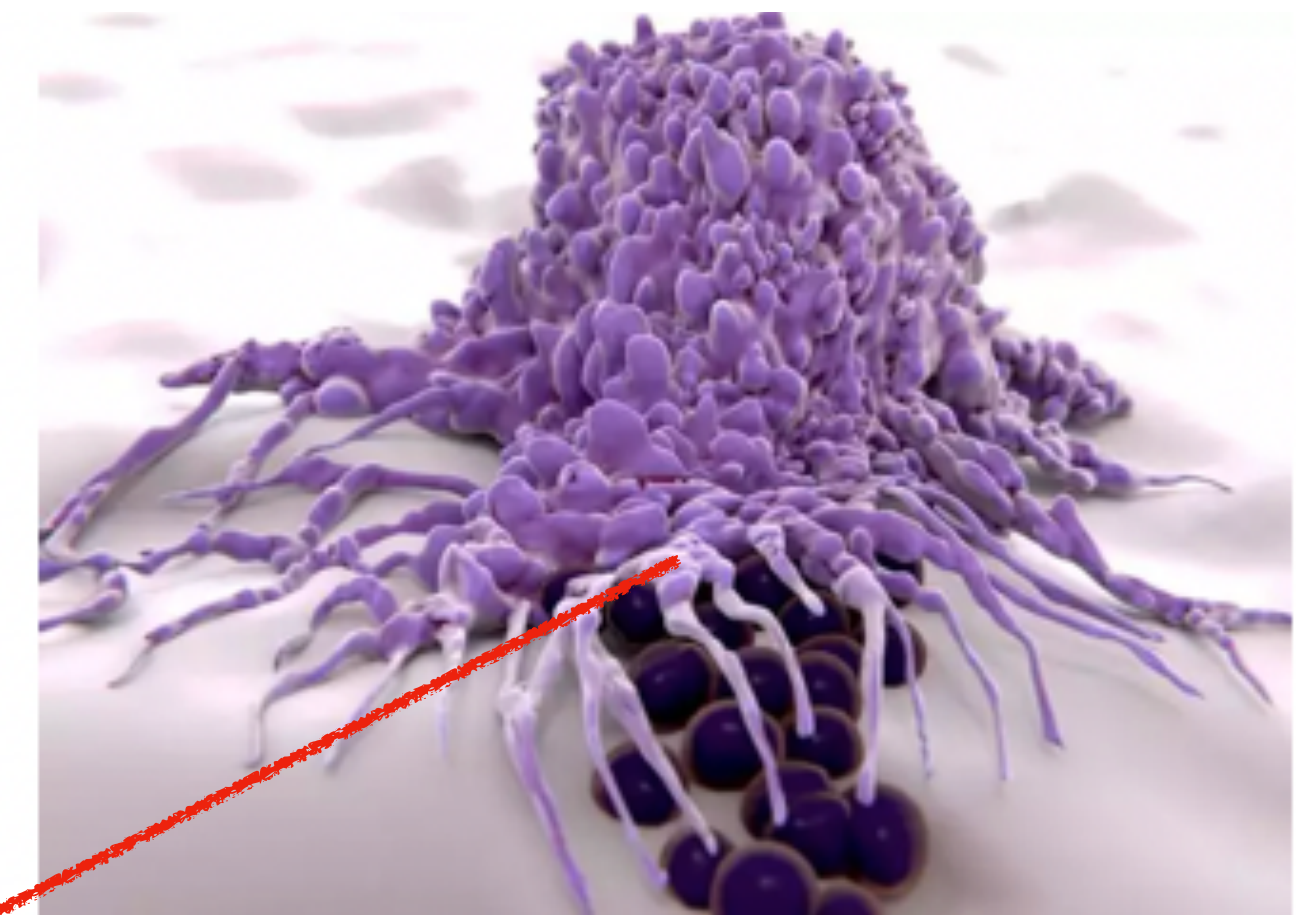
L'immunité innée (non spécifique et sans mémoire des pathogènes)

L'immunité adaptative est spécifique des agents pathogènes et est composée de cellules qui en gardent la mémoire ;

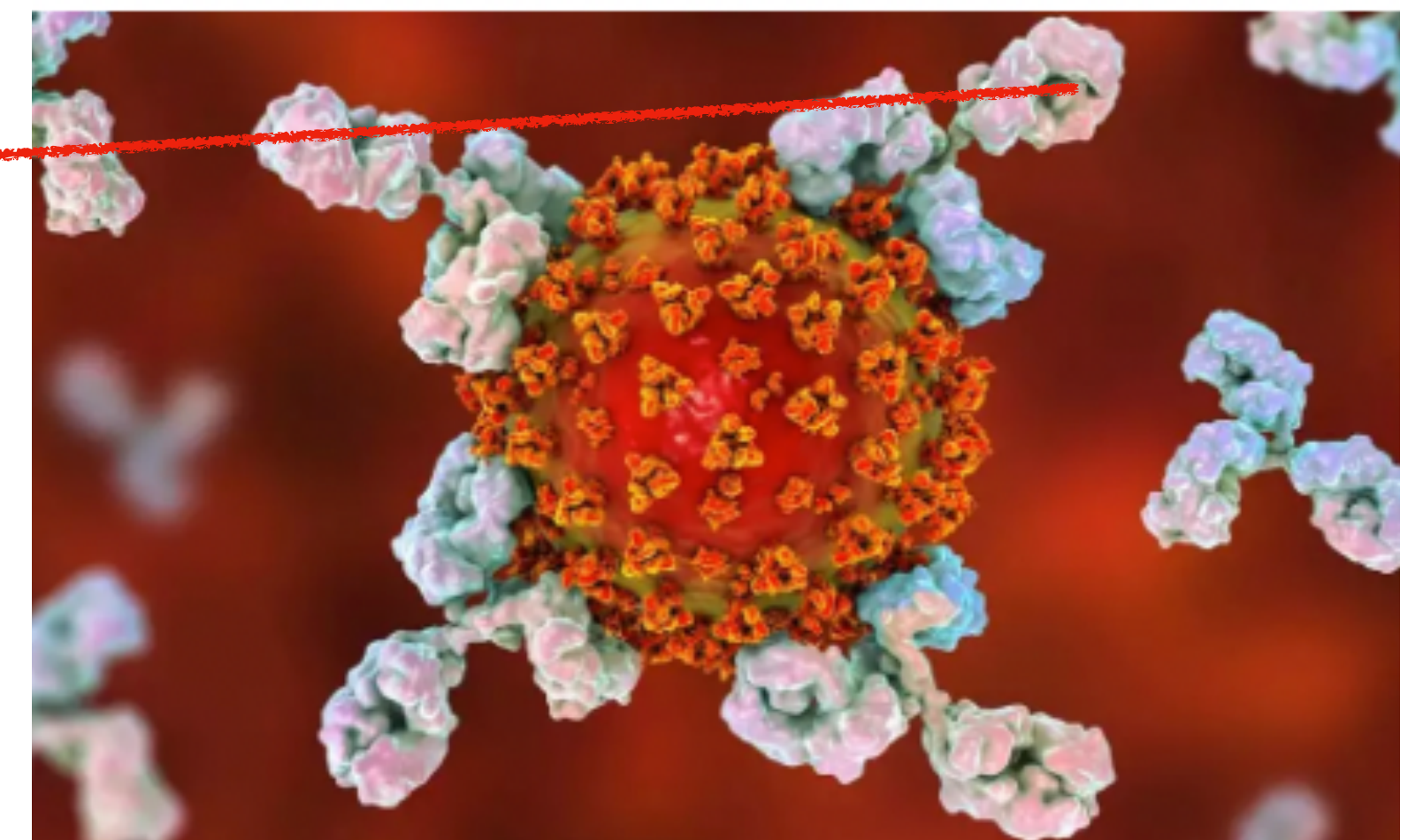
Elle se divise en 2 branches : l'immunité cellulaire (dont les effecteurs sont des cellules - les lymphocytes T) et l'immunité humorale (dont les effecteurs sont les molécules d'anticorps - produites par les lymphocytes B).

Mais tous ces systèmes coopèrent et ne pourraient agir seuls : par exemple les macrophages jouent un rôle dans l'immunité innée et dans l'immunité adaptative par leur coopération avec les lymphocytes

- Macrophage



Macrophages are types of white blood cells that play a critical role in both innate and adaptive immune systems. (Image: Iuan Gaertner/Shutterstock)



Antibodies are one of the main components of the adaptive immune system. (Image: Kateryna Kon/Shutterstock)

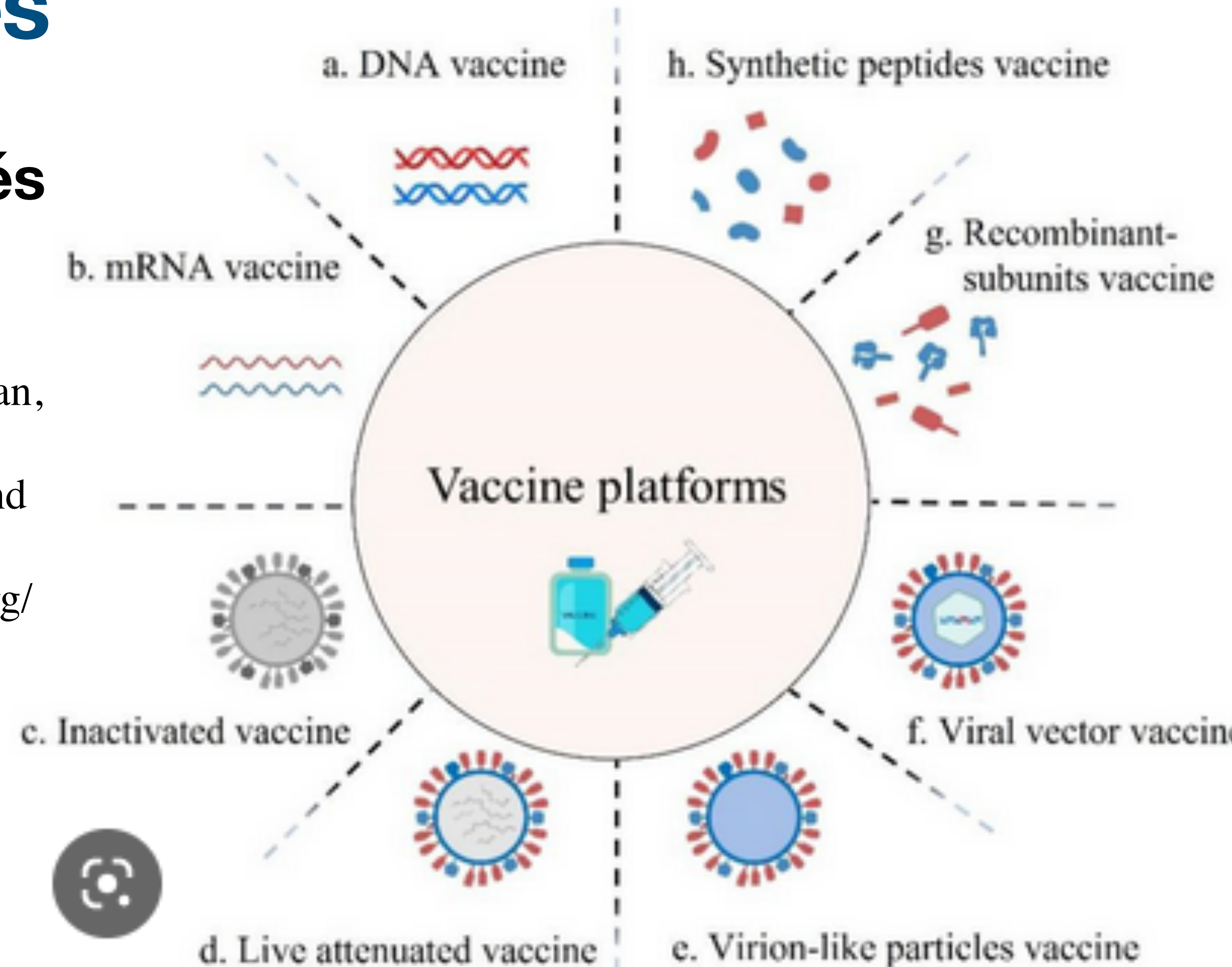




# Les différents types de vaccins

## Des vaccins vivants atténués aux vaccins ARNm

Deng, S.; Liang, H.; Chen, P.; Li, Y.; Li, Z.; Fan, S.; Wu, K.; Li, X.; Chen, W.; Qin, Y.; Yi, L.; Chen, J. Viral Vector Vaccine Development and Application during the COVID-19 Pandemic. *Microorganisms* **2022**, *10*, 1450. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071450>



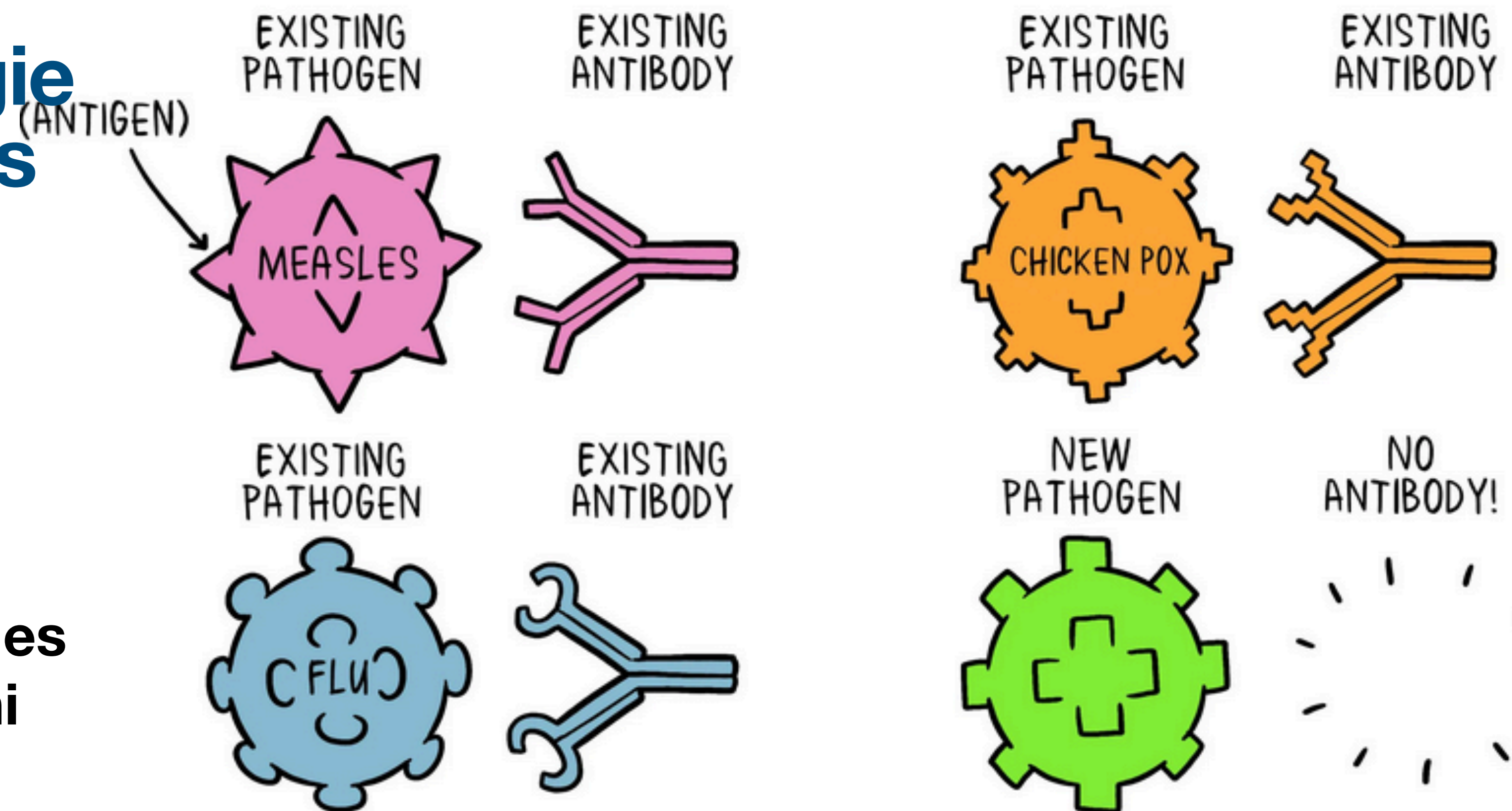


Depuis le début de l'histoire de la vaccinologie et de l'immunologie, seuls les anticorps ont été pris en compte dans la réponse immunitaire

Sur ce schéma de l'OMS, seuls les anticorps sont représentés et non les cellules T de l'immunité cellulaire ni les cellules de l'immunité innée.

Pour les coronavirus, virus respiratoires à point d'entrée nasal, l'immunité innée est essentielle !

<https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-do-vaccines-work>



When a new pathogen or disease enters our body, it introduces a new antigen. For every new antigen, our body needs to build a specific antibody that can grab onto the antigen and defeat the pathogen.



World Health  
Organization

# Evolution historique des vaccins

## Des virus vivants atténués aux vaccins ARNm injectés dans le muscle

- Cette vision limitée de la réponse immunitaire a conduit à l'évolution historique des vaccins : du virus vivant atténué (variolisation du 18e siècle) à un antigène protéique unique produit chez le vacciné par la traduction d'une molécule d'ARNm injectée dans le muscle.
- On a oublié que l'organisme réagit à un pathogène vivant et entier introduit par voie naturelle : les voies respiratoires supérieures dans le cas d'un coronavirus par exemple.



# **Le phénomène de facilitation des infections virales par les anticorps (ADE antibody dependent enhancement) est en contradiction avec le rôle protecteur des anticorps affirmé par l'immunologie classique**

Hélène Banoun (2021).

The role of antibodies in the light of the theory of evolution.

African Journal of Biological Sciences. 3(3), 1-9.

[https://www.afjbs.com/files/1627021759\\_\(1\)\\_AFJBS20210145\\_\(p\\_1-9\).pdf](https://www.afjbs.com/files/1627021759_(1)_AFJBS20210145_(p_1-9).pdf)

- Le phénomène de facilitation des infections virales par les anticorps a récemment été rediscuté en relation avec l'aspect clinique de la Covid-19.
- Le renforcement de l'infection dépendante des anticorps est le mécanisme accepté pour expliquer les réinfections graves dues au virus de la dengue - entre autres - ainsi que l'occurrence plus élevée de la dengue grave chez les personnes vaccinées (par rapport aux personnes non vaccinées).
- Cet effet des anticorps semble contredire la théorie immunologique, selon laquelle le "rôle" des anticorps est de protéger les organismes contre les agents pathogènes, y compris les virus.



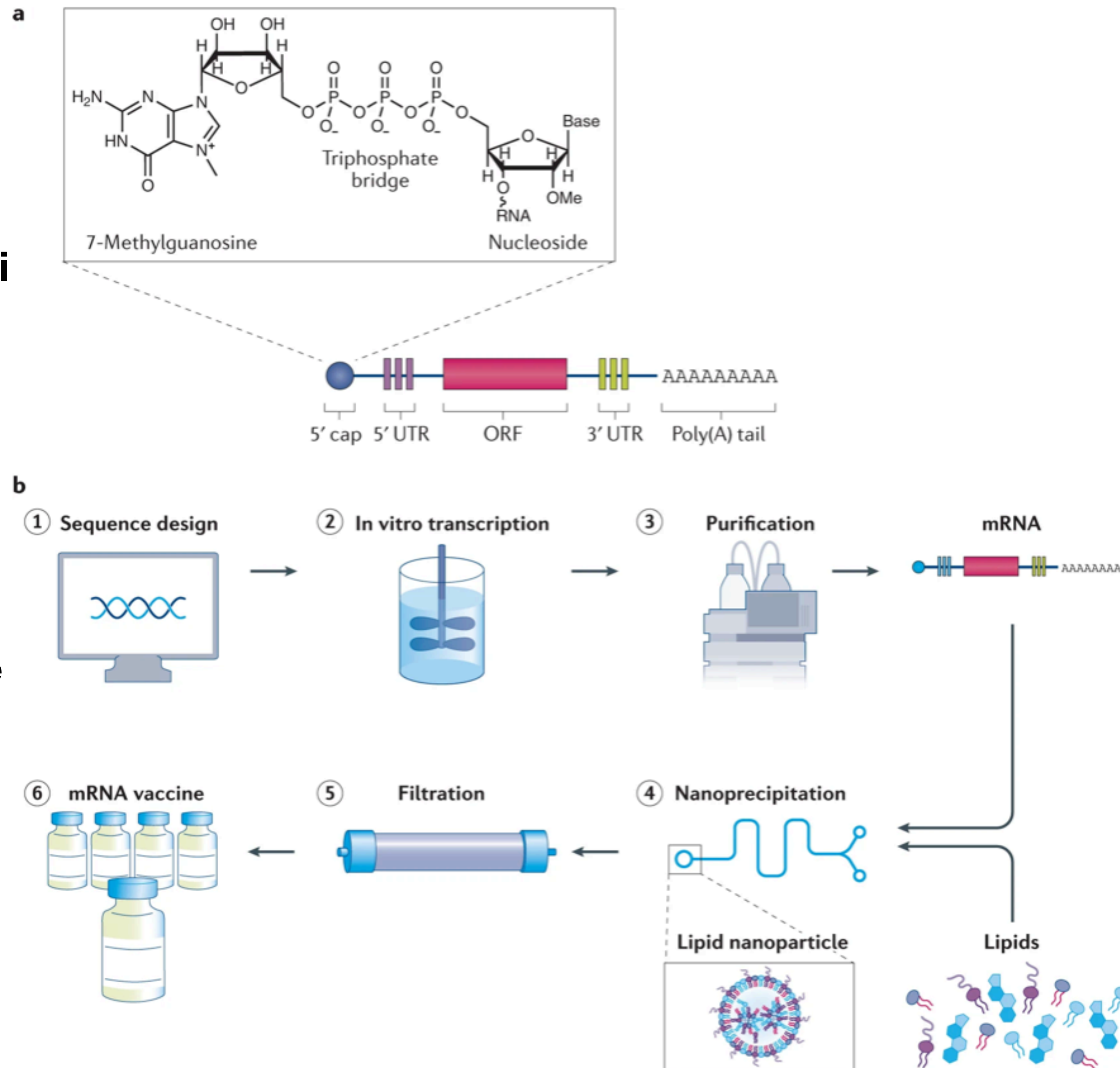
# Principes de conception et de synthèse de l'ARNm

Les vaccins ARNm comprennent des molécules synthétiques d'ARNm qui dirigent la production de l'antigène qui provoquera une réponse immunitaire.

L'ARNm est transcrit in vitro (IVT) à partir d'une matrice d'ADN et imite la structure de l'ARNm endogène.

Les vaccins ARNm contiennent de l'ADN contaminant provenant de cette matrice.

Nombreuses nouvelles étapes non maîtrisées par les sous-traitants impliqués dans le processus de fabrication

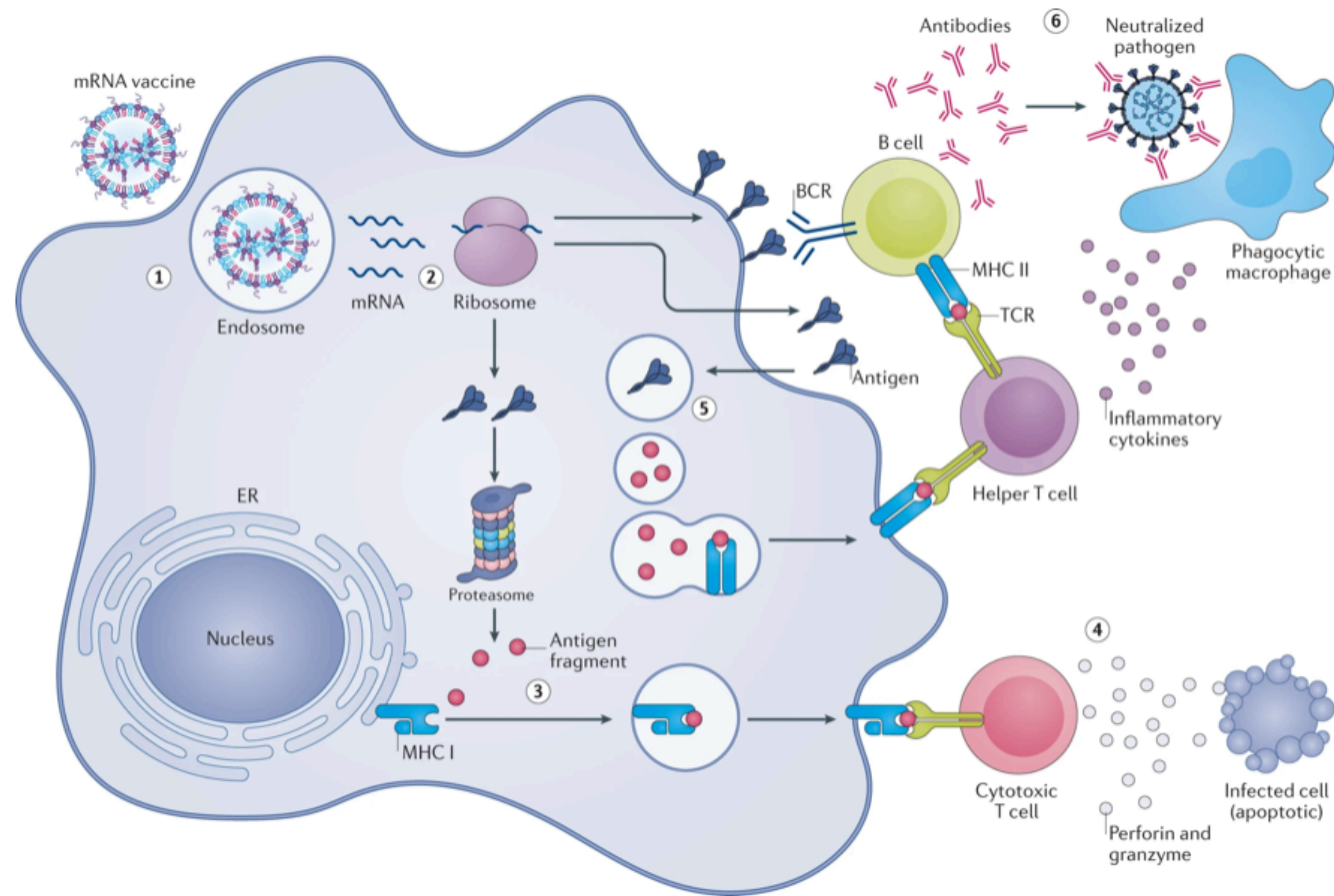


# Mode d'action théorique des vaccins ARNm

Les concepteurs de vaccins à ARNm ne s'intéressent qu'au devenir de ce produit dans les cellules immunitaires spécialisées dites "présentatrices d'antigènes (APC)" mais on sait maintenant que l'ARNm circule dans tout l'organisme et peut être traduit en protéine spike par de nombreux types de cellules.

**(Sans compter la toxicité des LNP)**

Chaudhary, N., Weissman, D. & Whitehead, K.A. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. Nat Rev Drug Discov 20, 817–838 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00283-5>



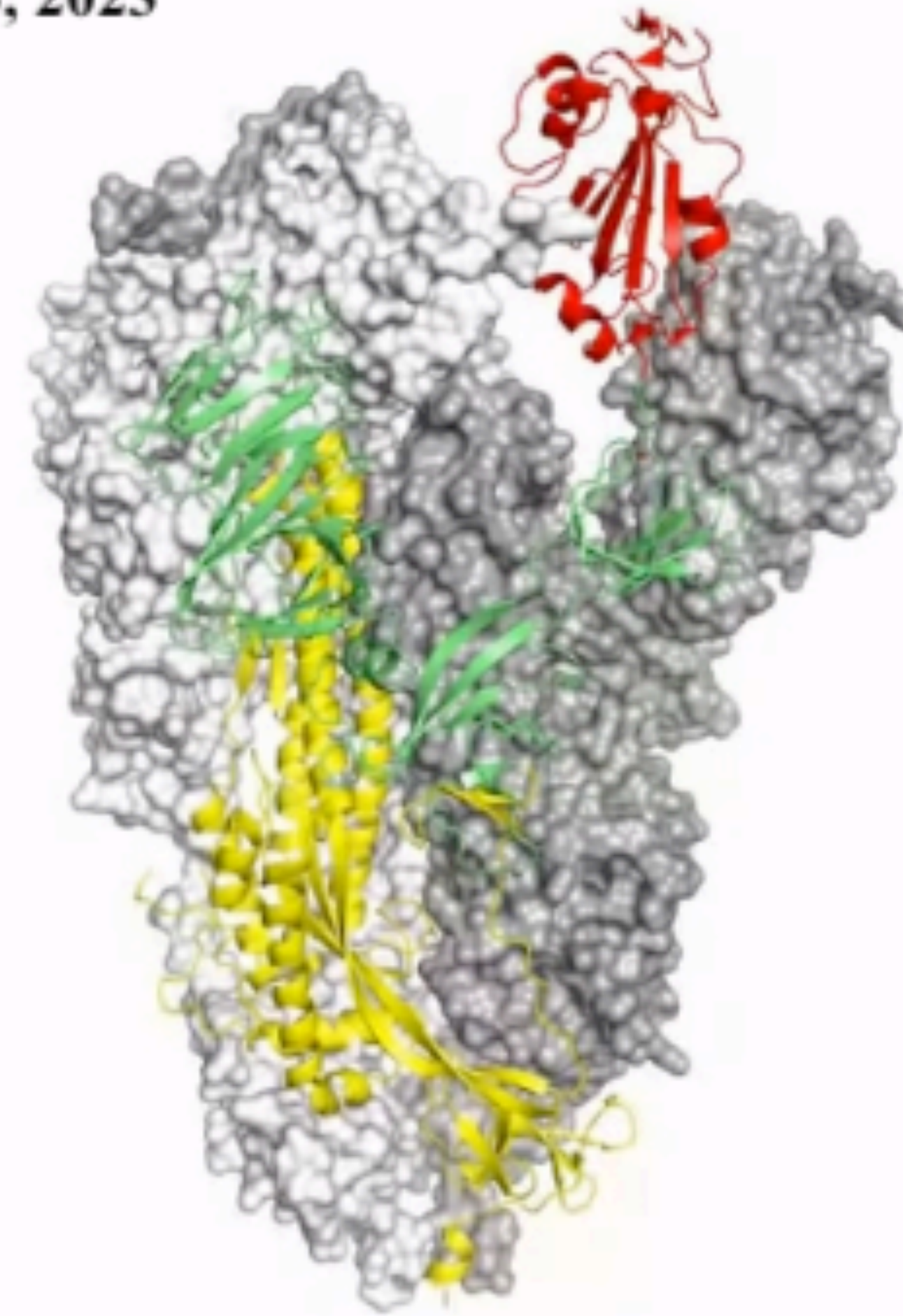


Capture écran  
présentation Pr G  
Frajese à l'ICS 3  
Bruxelles, 3 mai 2023

From Pr G Frajese presentation at the ICS 3 Brussels, May 3, 2023

## mRNA

- The mRNA contained in vaccines fully satisfies the Definition of "prodrug": "a pharmacologically inactive substance that converts in the body (as by enzymatic action) into a pharmacologically active substance, i.e. a drug"
- Thus, COVID-19 mRNA vaccines contain a prodrug which is made up of mRNA, which is 'activated' into drug in the form of viral S protein.



**Les « vaccins » ARNm sont une pro-droque : inactifs pharmacologiquement, doivent subir une transformation métabolique par le corps pour atteindre leur activité supposée**



## Capture écran présentation Pr G Frajese à l'ICS 3 Bruxelles, 3 mai 2023

« Nous ne savons pas comment agit ce produit, où il est biodistribué, comment il est excrété. Sur quelle recherche scientifique est fondée l'autorisation de vaccins ARNm pour les femmes enceintes? »

The screenshot displays the European Medicines Agency (EMA) website with two side-by-side panels. The left panel is titled 'Preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines - Scientific guideline' and includes a URL. The right panel is titled 'ICH M3 (R2) Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals - Scientific guideline' and also includes a URL. Both panels contain text excerpts from their respective guidelines, with certain terms highlighted in red.

**Preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines - Scientific guideline**  
<https://www.ema.europa.eu/en/preclinical-pharmacological-toxicological-testing-vaccines-scientific-guideline>

"A **pharmacodynamic study** for a vaccine product is generally conducted to evaluate the **immunogenicity**. However, a pharmacodynamic study may also extend to include the **pharmacology of an adjuvant**" (page 43)

"Toxicity studies should address the potential of the product for causing local inflammatory reactions, and possible effects on the draining lymph nodes, systemic toxicity and on the immune system" (page 47)

"Genotoxicity studies are normally not needed for the final vaccine formulation" (page 50)

"**Pharmacokinetic studies** (e.g., for determining serum or tissue concentrations of vaccine components) are **normally not needed**" (page 51).

**ICH M3 (R2) Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals - Scientific guideline**  
<https://www.ema.europa.eu/en/ich-m3-r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-pharmaceuticals-scientific>

The guideline recommends "primary **pharmacodynamic studies** (in vivo and/or in vitro) [...] intended to investigate **the mode of action and/or effects of a substance** in relation to its desired therapeutic target" as well as "**safety pharmacology studies** [including] the assessment of effects on **cardiovascular, central nervous and respiratory systems**" (page 5)

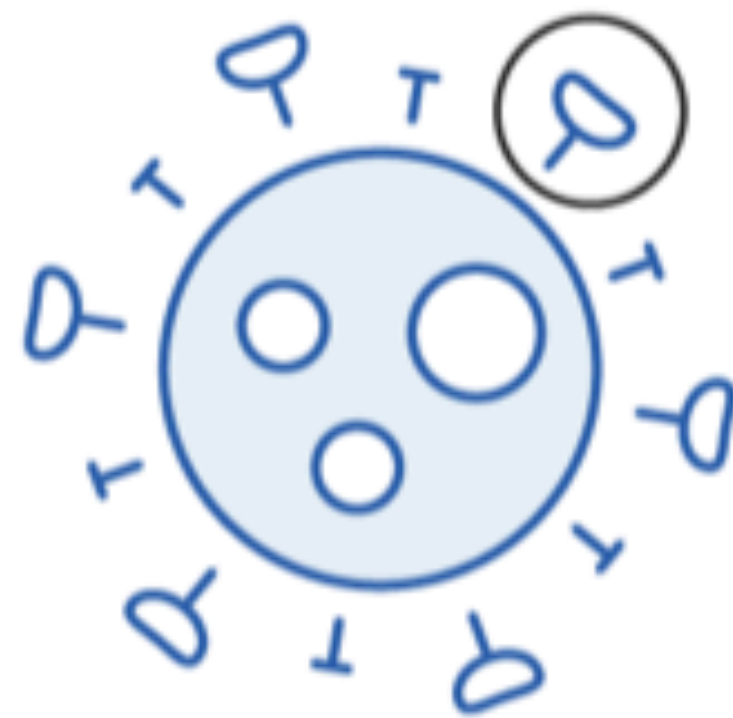
**Toxicokinetic and pharmacokinetic studies** (including **absorption, distribution, metabolism and excretion**), as well as **acute and repeated-dose toxicity**, are also required, and **genotoxicity** studies are mandatory either as assays for gene mutation (to support single-dose clinical development trials) or as assays for chromosomal damage in mammalian systems (for multiple-dose clinical development trials).

From Pr G Frajese presentation at ICS 3, Brussels, May 3, 2023



# How does the mRNA coronavirus vaccine work?

thl



The RNA vaccine contains messenger RNA, which contains an instruction to make a SARS-CoV-2 spike protein.

mRNA  
(in a fatty particle)



Cell



For messenger RNA (mRNA) to enter the muscle cell at the injection site, it is packaged inside a very small fatty particle.

Spike protein



Anti-body



Messenger RNA instructs cells to produce a coronavirus spike protein.

The body's defence system recognises the spike protein as foreign and begins to protect itself against it.

**L'ARNm contient l'instruction pour fabriquer la spike, l'ARNm pénètre dans le muscle, la cellule musculaire produit la spike qui est reconnue comme étrangère par le corps qui se protège contre elle**

#coronavirus

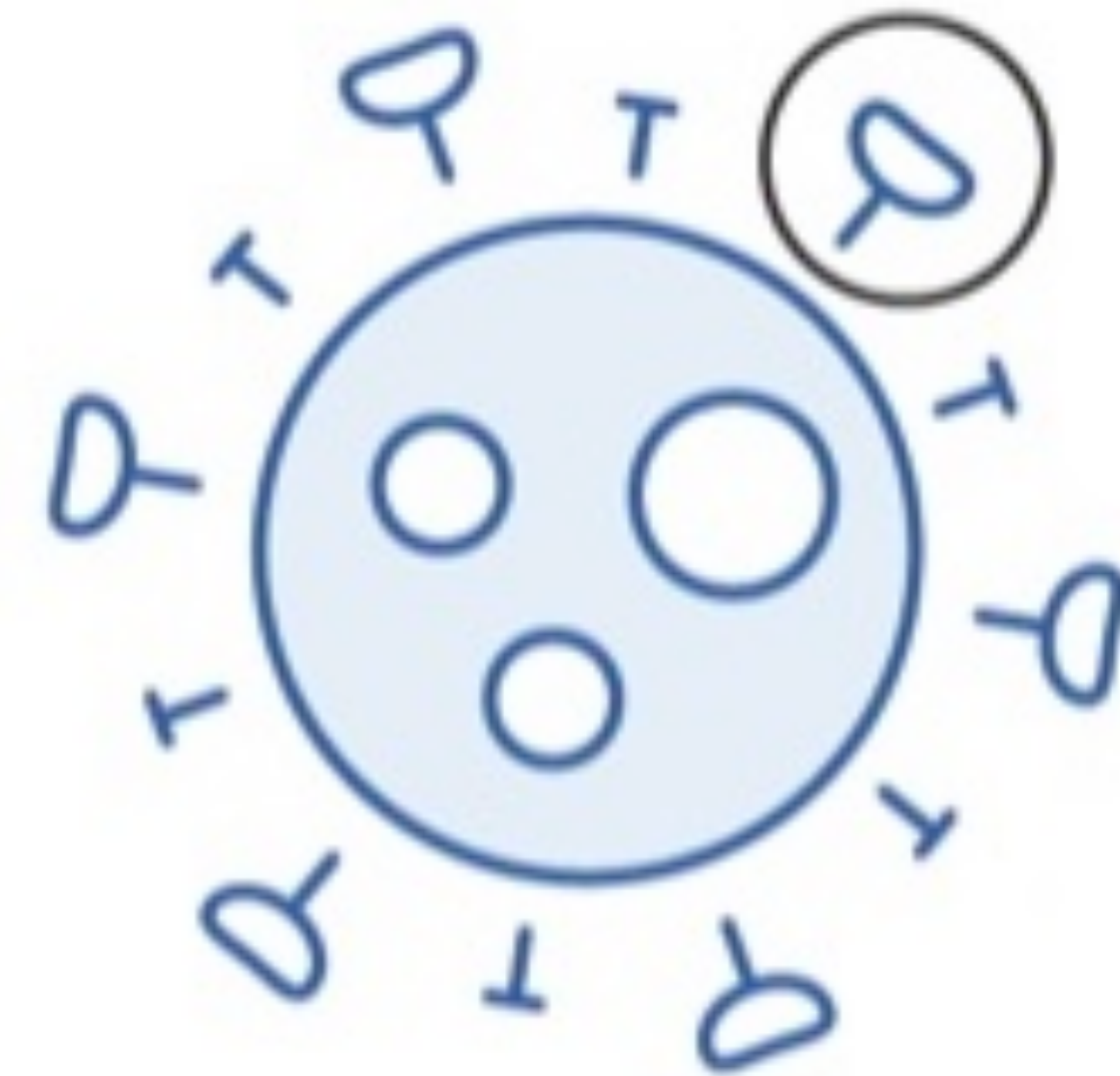
Source: Finnish Institute for Health and Welfare 2020

**Mode d'action du vaccin ARNm selon le discours officiel**

**L'ARNm du vaccin  
contient le code  
MODIFIÉ de la  
protéine spike  
MODIFIÉE du virus.**

**La quasi-totalité des effets  
pathogènes du COVID-19  
SARS-CoV-2 est due à la  
toxicité de la spike**

**La spike vaccinale est PLUS  
toxique que la spike virale**



The RNA vaccine contains messenger RNA, which contains an instruction to make a SARS-CoV-2 spike protein.

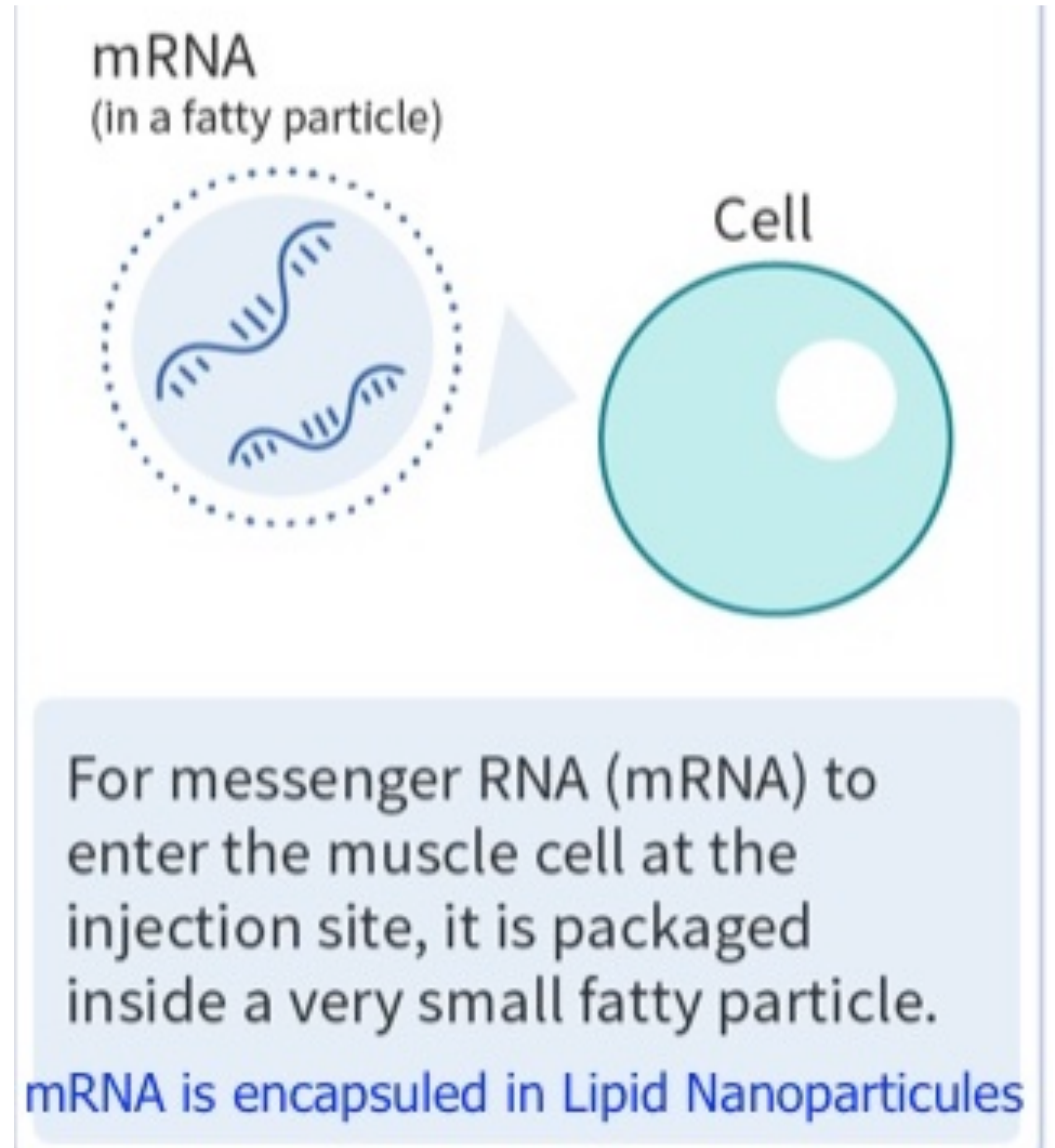


**Les LNP, qui servent de vecteur et de protection pour l'ARNm, pénètrent TOUT le corps et de nombreux types de cellules. Ces LNP sont également toxiques**

**L'ARNm modifié du vaccin et la spike modifiée du vaccin produite par le vacciné peuvent persister pendant des mois dans l'organisme.**

Banoun H. Current state of knowledge on the excretion of mRNA and spike produced by anti-COVID-19 mRNA vaccines; possibility of contamination of the entourage of those vaccinated by these products. *Infect Dis Res.* 2022;3(4):22.

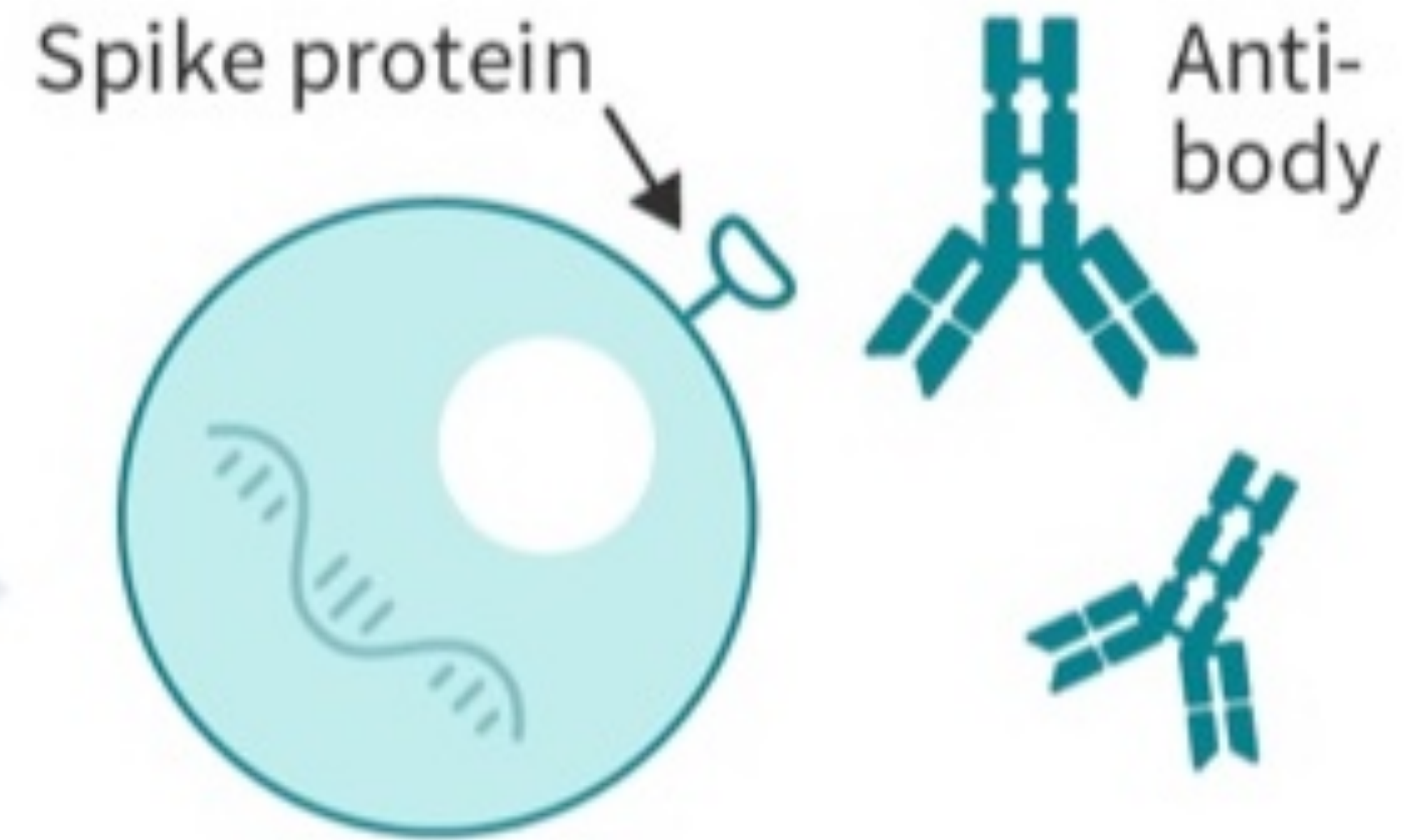
<https://doi.org/10.53388/IDR20221125022>





**Les cellules transfectées sont celles dans lesquelles l'ARNm a pénétré et est traduit en protéine spike**

**Ces cellules expriment la spike à leur surface : elles induisent la synthèse d'anticorps anti-spike mais peuvent aussi être **détruites** car elles sont reconnues comme **étrangères** par le système immunitaire**



Messenger RNA instructs cells to produce a coronavirus spike protein.

The body's defence system recognises the spike protein as foreign and begins to protect itself against it.



# Selon ce principe d'action, les vaccins ARNm sont des thérapies géniques = GTP

## Selon la FDA

- *"Les produits de thérapie génique sont tous les produits dont les effets sont médiés par la transcription et/ou la traduction du matériel génétique transféré et/ou par l'intégration dans le génome de l'hôte et qui sont administrés sous forme d'acides nucléiques, de virus ou de micro-organismes génétiquement modifiés. "*
- FDA Design and Analysis of Shedding Studies for Virus or Bacteria-Based Gene Therapy and Oncolytic Products  
Guidance for Industry August 2015 <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/design-and-analysis-shedding-studies-virus-or-bacteria-based-gene-therapy-and-oncolytic-products> current as of 05/16/2019

# Selon l'EMA, les vaccins de l'ARNm sont également des GTP

EMA, 2001 Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, updated on 16.11.2012

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX%3A32001L0083>

## UN GTP

*(a) contient une substance active qui contient ou consiste en un **acide nucléique** recombinant utilisé ou administré à des êtres humains en vue de réguler, réparer, remplacer, **ajouter** ou supprimer une séquence génétique ;*

*et*

*b) son effet thérapeutique, **prophylactique** ou diagnostique est directement lié à la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient, ou au produit de l'expression génétique de cette séquence. **Les médicaments de thérapie génique n'incluent pas les vaccins contre les maladies infectieuses.***

modification de 2009



# Essais cliniques des vaccins ARNm

Le développement d'un vaccin prend généralement de 5 à 10 ans et le processus d'approbation réglementaire, parfois plus long, dure de 2 à 4 ans.

<https://coronavirus.jhu.edu/vaccines/timeline> Vaccine Research&Development John Hopkins University

- Les scientifiques chinois séquencent officiellement le **premier virus SARS-CoV-2** le 2 janvier 2020 : l'échantillon est étiqueté Wuhan-Hu-1, le séquençage est terminé le 5 janvier 2020 et le **génom complet** est publié par Zhang le 11 janvier 2020.

<https://www.latimes.com/science/story/2021-11-18/a-timeline-of-covid-19s-first-weeks-in-wuhan> A timeline of COVID-19's first weeks in Wuhan, Los Angeles Time, Nov 18, 2021

- Le premier **vaccin candidat** COVID-19 est entré dans les essais cliniques chez l'homme avec une rapidité sans précédent le 16 mars 2020.

<https://www.nature.com/articles/d41573-020-00073-5> The COVID-19 vaccine development landscape

# Essai clinique Pfizer

**Le développement du BNT162b2 a été initié le 10 janvier 2020**

- Les études précliniques sur les rats Wistar ont été approuvées par les autorités réglementaires le 17-Déc-2020 (soumission du premier rapport, 13 Nov 2020) Study Initiation Date (date de signature du protocole) 23 Jun 2020 (page 11) : elles ont donc commencé **APRÈS la phase 1 sur les humains**
- Pour les vaccins ARNm, les phases 1/2/3 ont été menées simultanément
- Phase 1 : pour identifier le candidat vaccin préféré et le niveau de dose (3 niveaux de dose, 15 individus dans chaque cohorte de 18 à 55 ans), la sécurité et l'immunogénicité. Les résultats donnent BNT162b2 30 microgrammes 2 doses <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoA2027906>
- Entre le 4 mai 2020 et le 22 juin 2020, 332 adultes en bonne santé (hommes et femmes non enceintes) ont été enrôlés dans quatre sites aux États-Unis (deux sites par candidat-vaccin).



# Essai Pfizer (suite)

**Les Phases 1/2/3 sont conduites simultanément : impossibilité de déterminer la dose optimale**

- La phase 2/3 est menée sur une cohorte élargie
- Phase 2/3 : phase 2 analyse l'innocuité et l'immunogénicité (360 premiers participants) effectuée par une équipe en aveugle (ces participants seront également inclus dans les analyses de la phase 3, (n~21 999 par groupe, total n~43 998).
- Le BMJ a publié des documents fournis par la lanceuse d'alerte Brook Jackson concernant les problèmes d'intégrité des données dans l'essai clinique du vaccin COVID-19 de Pfizer, "Covid-19 : Research blows the whistle on data integrity issues in Pfizer's vaccine trial" (Covid-19 : un chercheur dénonce les problèmes d'intégrité des données dans l'essai clinique du vaccin de Pfizer).

BMJ 2021 ; 375 doi : <https://doi.org/10.1136/bmj.n2635>



# Essai clinique Moderna

Moderna a commencé à travailler sur un vaccin Covid-19 le **13 janvier 2020** (génomé complet publié le **11 janvier 2020**).

- Moderna a commencé à produire des données d'essais sur l'homme à un stade précoce en 2019.
- En fait, ces données étaient si encourageantes que S Bancel (PDG) avait annoncé à cette époque que l'entreprise doublerait son programme de développement de vaccins en 2020
- <https://www.bostonmagazine.com/health/2020/06/04/moderna-coronavirus-vaccine/> The Untold Story of Moderna's Race for a COVID-19 Vaccine 6/4/2020, Boston



# Moderna clinical trials (continued)

Des études **précliniques sur des primates non humains** ont été menées par des chercheurs du NIH/ NIAID pour Moderna mRNA-1273 et **publiées en juillet 2020**.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7449230/>

- La phase 3 commence le **27 juillet, 2020**
- (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04470427 A Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older to Prevent COVID-19 )
- Le protocole de la phase 3 a été modifié le 20 août 2020
- <https://docs.house.gov/meetings/IF/IF02/20200930/111063/HHRG-116-IF02-20200930-SD008.pdf>  
ModernaTX, Inc. 20 Aug 2020 Protocol mRNA-1273-P301, Amendment 3
- Aucune mention de la phase 2 ; la phase 3 a commencé juste après la phase 1



# Historique de la réglementation de la thérapie génique (GTP) par rapport à la réglementation des vaccins

**2005 : L'OMS accorde aux vaccins à base d'acides nucléiques le statut de vaccins**

**2007 : L'EMA définit les acides nucléiques à visée prophylactique comme des GTP**

**2007 (FDA) : Les vaccins à base de plasmides ADN sont soumis à des contrôles inspirés des GTP**

**2008 (EMA) : Les vaccins à ADN plasmidique soumis à la réglementation GTP**

| Year | Regulatory agency               | Rule  | Comment   |
|------|---------------------------------|---|---|
| 2005 | WHO [11]                        | WHO grant nucleic-acid based vaccines the status of vaccines  | Vaccines must comply with GMP<br>In case of new formulations : distribution studies and toxicology studies for new additive are required  |
| 2007 | EMA [5]                         | <i>“Advanced therapy medicinal product” means any of the following medicinal products for human use: a gene therapy medicinal product as defined in Part IV of Annex I to Directive 2001/83/EC”</i> | A GTP<br>(a) contains an active substance which contains or consists of a recombinant nucleic acid used in or administered to human beings with a view to regulating, repairing, replacing, adding or deleting a genetic sequence; and<br>(b) its therapeutic, prophylactic or diagnostic effect relates directly to the recombinant nucleic acid sequence it contains, or to the product of genetic expression of this sequence. Gene therapy medicinal products shall not include vaccines against infectious diseases. |
| 2007 | FDA [12]                        | Manufacturing issues and preclinical required studies for DNA plasmids as vaccine to prevent infectious diseases  | DNA plasmids are subject to controls inspired by those for GTP  |
| 2008 | EMA [21]                        | DNA plasmids vaccines are subject to GTP products regulation without specifying whether they are intended for use against an infectious disease or not  | Does not include mRNAs but the definition provided is not exhaustive  |
| 2012 | EMA [1], confirmed in 2015 [15] | Vaccines against infectious diseases are not classified as gene therapy products  | No ethical or scientific justification is provided  |
| 2013 | FDA [13,14]                     | Regulation of gene therapy products did not apply to vaccines against infectious diseases   | Apply to DNA plasmids   |

Table 1 : History of gene therapy vs vaccine regulation

**Historique de la réglementation (suite)**

**2009 (Sept) : pour l'EMA, les vaccins contre les maladies infectieuses ne peuvent pas être classés comme GTP**

**2013 : pour la FDA, la réglementation des GTP ne s'applique pas aux vaccins contre les maladies infectieuses**

|      |  |  |  |
|------|--|--|--|
| 2007 | FDA [12]   | Manufacturing issues and preclinical required studies for DNA plasmids as vaccine to prevent infectious diseases                                       | DNA plasmids are subject to controls inspired by those for GTP       |
| 2008 | EMA [21]   | DNA plasmids vaccines are subject to GTP products regulation without specifying whether they are intended for use against an infectious disease or not | Does not include mRNAs but the definition provided is not exhaustive |
| 2009 | EMA [1 modified Sept 2009], confirmed in 2015 [15] | Vaccines against infectious diseases are not classified as gene therapy products   | No ethical or scientific justification is provided                   |
| 2013 | FDA [13,14]  | Regulation of gene therapy products did not apply to vaccines against infectious diseases  | Apply to DNA plasmids  |

Table 1 : History of gene therapy vs vaccine regulation



**Donc, jusqu'en 2008, les vaccins à base d'acide nucléique devaient respecter la réglementation des GTP pour la FDA et l'EMA**

**Que s'est-il passé entre 2008 et 2009?**

- 2010 : Après la pandémie de grippe H1N1 de 2009-2010, A Fauci cherche des solutions pour un vaccin universel contre la grippe. En novembre 2010, on parle d'un vaccin à **ADN** mais pas encore d'un vaccin à ARN.
- 2011 : Curevac et Sanofi (entreprises européennes) entament une collaboration avec la DARPA (US-Defense Advanced Research Projects Agency) pour développer des vaccins à **ARNm**.
- 2013 : La DARPA accorde à *Moderna Therapeutics* une subvention pouvant aller jusqu'à 25 millions de dollars pour développer une thérapie à base d'**ARN messenger** contre les maladies infectieuses.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMr1002842>

Lambert, L.C. & Fauci, A.S. Influenza vaccines for the future. *N. Engl. J. Med.* 363, 2036–2044 (2010)

<https://www.genengnews.com/topics/drug-discovery/curevac-sanofi-pasteur-and-in-cell-art-collaborate-on-e33-1m-darpa-supported-vaccine-program/>

CureVac, Sanofi Pasteur, and In-Cell-Art Collaborate on €33.1M DARPA-Supported Vaccine Program

NOV 15, 2011

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

**Toutes les références sont consultables dans un preprint que j'ai déposé**

<https://doi.org/10.32388/WW4UEN.2>

**Les vaccins ARNm devraient suivre la réglementation des GTP :**

**leur principe d'action supposé est en effet celui d'un GTP.**

**De plus, un ARNm à visée antitumorale est considéré comme un GTP**

**Cette exclusion des vaccins ARNm n'est pas justifiée**





# Moderna et Pfizer s'attendaient à voir leurs produits soumis à la réglementation des GTP

Moderna. QUARTERLY REPORT PURSUANT TO SECTION 13 OR 15(d) OF THE SECURITIES EXCHANGE ACT OF 1934 For the quarterly period ended June 30, 2020. 2020 Aug 6. Accessed July 22, 2021, at <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1682852/000168285220000017/mrna-20200630.htm>

Sahin U, Kariko K, Tureci O. mRNA-based therapeutics--developing a new class of drugs. Nat Rev Drug Discov 2014 ; 13:759-80. Epub 2014/09/23  
<http://doi.org/10.1038/nrd4278>

- L'ARNm est considéré comme un produit de thérapie génique (Moderna 2020)
- On pourrait s'attendre à ce qu'un médicament à base d'ARNm soit classé parmi les produits biologiques, les thérapies géniques ou les thérapies cellulaires somatiques". Sahin et al. 2014 (PDG BioNTech)

# Les vaccins à ARNm doivent respecter les règles applicables aux médicaments humains pour obtenir l'autorisation de l'EMA

EMA, 2001 Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, **updated on 16.11.2012**

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX%3A32001L0083>

- Selon que la même molécule (ARNm) est une thérapie anticancéreuse par exemple ou un vaccin contre une maladie infectieuse, elle ne sera pas soumise aux mêmes contrôles
- L'EMA exige également des études supplémentaires pour les vaccins utilisant de nouvelles formulations : celles-ci n'ont pas été toutes réalisées (voir plus bas)
- Les vaccins ont longtemps été exemptés des contrôles pharmacocinétiques sans réelle justification scientifique. Cependant, les vaccins ARNm, qui représentent une nouvelle classe de vaccins, devraient être soumis à plus de contrôles que les vaccins conventionnels car ils sont basés sur plusieurs nouvelles technologies
- De plus, selon l'EMA,  
*"Comme les vaccins sont dans la plupart des cas administrés à un grand nombre d'individus en bonne santé, il est nécessaire de procéder à une solide évaluation non clinique de la sécurité."*  
(EMA 2016, 21 July 2016 EMA/CHMP/SWP/242917/2016 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Questions and answers on the withdrawal of the CPMP Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines (CPMP/SWP/465) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-withdrawal-cpmp-note-guidance-preclinical-pharmacological-toxicological-testing/swp/465\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-withdrawal-cpmp-note-guidance-preclinical-pharmacological-toxicological-testing/swp/465_en.pdf)



# À quelles réglementations les vaccins à ARNm sont-ils soumis ?

## Contrôles des nouveaux vaccins par les agences de réglementation

- Démonstration de la pureté et de la qualité de la matière première (comme pour toute médecine humaine)
- Dans le cas d'une nouvelle formulation (nouvel excipient), études pharmacocinétiques (bio distribution) du produit et de l'adjuvant
- Études toxicologiques du nouvel additif
- La pharmacocinétique comprend l'étude de l'absorption, de la distribution, de la biotransformation et de l'excrétion ; *"Les études pharmacocinétiques ne sont généralement pas nécessaires pour les vaccins. Cependant, de telles études peuvent s'appliquer lorsque de nouveaux systèmes d'administration sont utilisés ou lorsque le vaccin contient de nouveaux adjuvants ou excipients"*.  
(d'après EMA EMEA/CHMP/VWP/164653/2005)

# Qualité du produit

Contrôles requis pour les GTP (produits de thérapie génique), ARN et ADN

(EMA GTP 2018 CAT/80183/2014 adoption by CHMP march 2018)

Certains de ces contrôles ont été effectués pour les ARNm anti-covid : Les exigences ont en effet été adaptées par l'UE/EMA et les États-Unis/FDA.

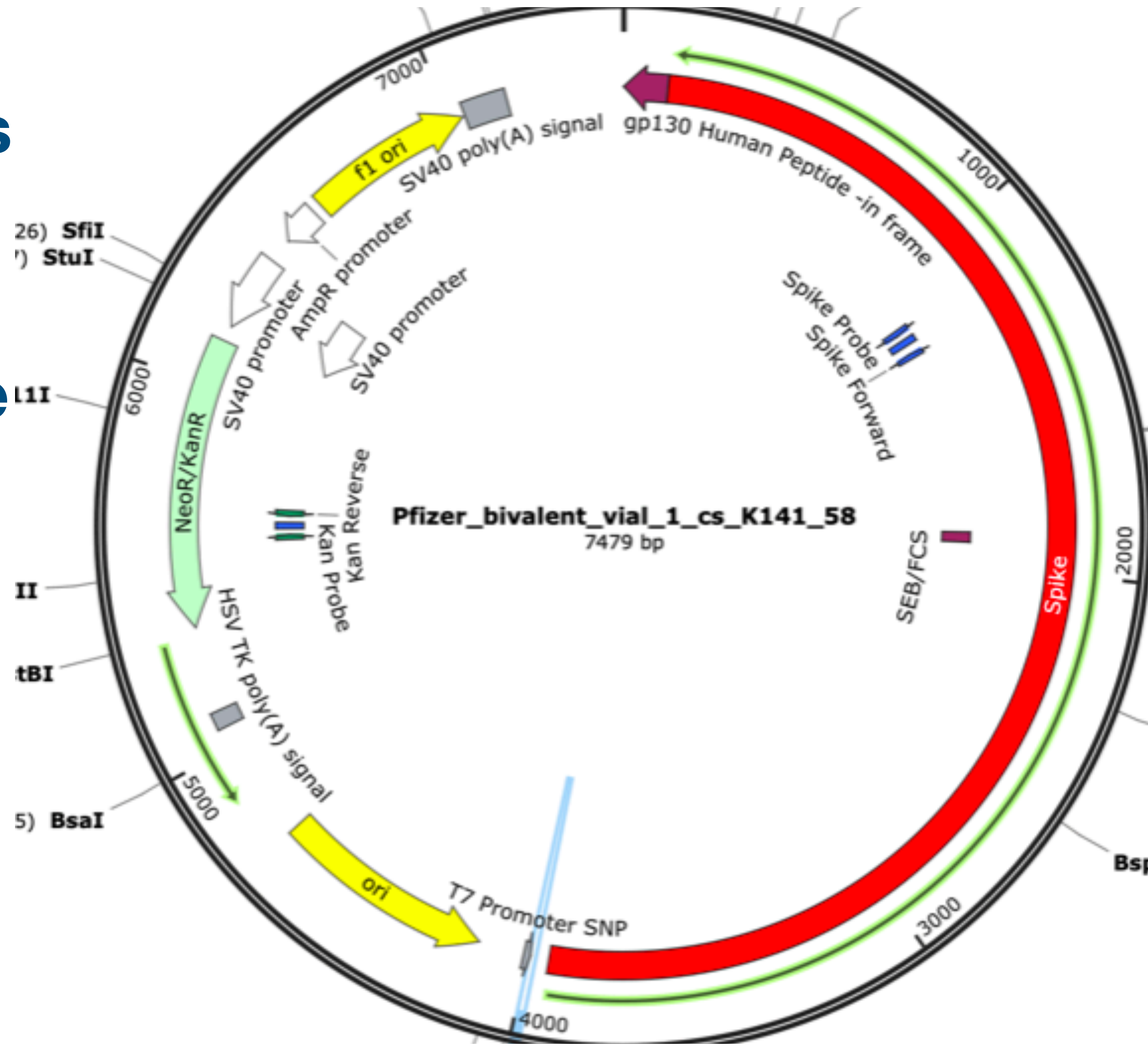
- Identité génétique, séquence nucléotidique (non fournie), niveau d'endotoxine (fourni), interaction de l'acide nucléique avec le vecteur (non fourni, études de stabilité en cours à la date de l'autorisation), la présence ou absence de dinucléotides CpG (non fourni)
- Recherche et quantification des impuretés liées au produit (séquences supprimées, réarrangées, hybrides ou mutées, oxydation, dépolymérisation). non fourni
- L'utilisation de gènes de résistance aux antibiotiques dans le GTP final devrait être évitée si possible et, si cela n'est pas possible, justifiée (pas de justification fournie)
- Pour plus de détails sur la qualité, voir l'intervention des Drs Maria Gutschi et David Wiseman au NCI et à l'ICS3 de Bruxelles



**Promoteur du SV40 : des chercheurs indépendants auraient retrouvé le promoteur du virus oncogène SV40 dans le plasmide ADN qui sert de matrice à l'ARNm**

**ce promoteur amplifie la traduction en protéine et facilite l'intégration au génome**

<https://anandamide.substack.com/p/pfizer-and-moderna-bivalent-vaccines>



**Des études réglementaires sur les GTP ont donc été évitées pour les vaccins à ARNm**

## **En ce qui concerne les règles applicables aux GTP pour la FDA et l'EMA**

- **Des études approfondies sur l'acide nucléique et la particule vecteur/système de délivrance qui comprennent :**
- **La voie d'administration : celle considérée comme le scénario le plus défavorable (par exemple, par voie intraveineuse, représentant l'effet d'une diffusion à grande échelle du GTP) doit être prise en compte. Il a été recommandé de ne pas aspirer avant d'injecter le vaccin : ce geste évite l'injection directe dans un capillaire;**
- **la biodistribution, (détails diapo suivante)**
- **caractérisation du mode d'action putatif ou des activités biologiques hypothétiques du produit GTP expérimental. : l'EMA fait remarquer que le mode d'action n'est pas décrit.**
- **l'étude de la dose optimale (voir essais cliniques),**
- **les cibles potentielles de toxicité,**
- **la recherche de l'intégration dans le génome ("même si cette intégration est improbable » selon l'EMA)**
- **la transmission dans la lignée germinale : signal dans les gonades, signal dans les gamètes, études de fractionnement du sperme et analyse d'intégration (EMA GTP)**
- **toxicité liée à l'expression de protéines structurellement modifiées,**
- **toxicité sur la reproduction : des études de toxicité embryo-fœtale et périnatale peuvent être nécessaires si les femmes en âge de procréer sont exposées aux GTP,**
- **toxicité répétée** (il est préconisé 5 à 6 doses successives pour certaines populations, la toxicité potentielle de ce nombre de doses n'a pas été évaluée),



# Biodistribution et excrétion de l'ARNm et du produit du GTP

## Selon les directives FDA et EMA pour les GTP

- **la biodistribution**, Les études cliniques de pharmacocinétique doivent être incluses si le produit du GTP est une protéine excrétée dans la circulation sanguine : c'est bien le cas

**Ogata** et al. Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients, Clinical Infectious Diseases, Volume 74, Issue 4, 15 February 2022, Pages 715-718, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab465>

**Röltgen** et al. Immune imprinting, breadth of variant recognition, and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. Cell. 2022 Mar 17;185(6):1025-1040.e14. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.018. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35148837; PMCID: PMC8786601.

**Patterson** et al. Persistence of SARS CoV-2 S1 Protein in CD16+ Monocytes in Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 Months Post-Infection. Front Immunol. 2022 Jan 10;12:

- **La durée et l'expression doivent être déterminées par RT-PCR et par des tests immunologiques et/ou des tests visant à détecter une protéine fonctionnelle.**
- **l'identification de l'organe cible pour obtenir une activité biologique, confirmation que le produit du GTP atteint le tissu ou la cellule cible**
- **l'excrétion dans l'environnement : Les études d'excrétion (par les sécrétions et l'excrétion) dans les modèles animaux seront utilisées pour estimer la probabilité et l'étendue de l'excrétion chez l'homme et pour guider la conception des études cliniques d'excrétion.**
- **L'excrétion dans le sperme doit être étudiée**

# Biodistribution et excrétion de l'ARNm et du produit du GTP

## Selon la FDA : sont nécessaires aussi pour les GTP

- Localisation aberrante dans des cellules/tissus non ciblés. Niveau et persistance du vecteur et du transgène exprimé. Sur-expression éventuelle du produit transgénique, expression quantitative in vivo du transgène.
- L'analyse des tissus/liquides biologiques doit être effectuée au niveau moléculaire, en utilisant un test de PCR quantitative (Q-PCR) pour déterminer le nombre de copies du vecteur par microgramme d'ADN génomique à des moments précis après l'administration du vecteur.
- Pour les vecteurs viraux : Transmission horizontale potentielle du patient aux membres de sa famille et aux prestataires de soins de santé (c'est-à-dire excrétion) : ce contrôle aurait dû être effectué car on sait que ceci est également possible pour l'ARNm et la spike  
Banoun H. Current state of knowledge on the excretion of mRNA and spike produced by anti-COVID-19 mRNA vaccines; possibility of contamination of the entourage of those vaccinated by these products. *Infect Dis Res.* 2022;3(4):22)  
<https://doi.org/10.53388/IDR20221125022>
- Passage trans-placentaire et dans le lait maternel (page 57 de sa « rolling review », l'EMA note qu'aucune donnée n'est disponible à ce sujet)
- Toxicité: La durée de l'étude toxicologique dépend du modèle animal utilisé, du produit de recherche, du schéma d'administration, de la réponse pharmacodynamique et pharmacocinétique observée et de la population de patients proposée.



# Toxicité et activité des composants des nanoparticules LNP

## Article récent soulignant problème de réglementation

- Hemmrich, E., McNeil, S. **Active ingredient vs excipient debate for nanomedicines**. Nat. Nanotechnol. (2023). <https://doi.org/10.1038/s41565-023-01371-w>
- Soulignent incohérence dans appréciation par EMA et FDA des composants et du rôle des nanoparticules vectrices
- La **FDA** a examiné les lipides de **Moderna** comme faisant partie de la substance médicamenteuse, alors que des lipides très similaires entre Onpattro (un ARNm à visée thérapeutique) et **Pfizer** ont été examinés en tant qu'excipients.
- L'**EMA** a été plus cohérente dans son examen, car les lipides des trois LNP (Onpattro, Pfizer et Moderna) sont répertoriés comme excipients.
- Proposent que la nanoparticule composite soit considérée comme un **ingrédient actif** des particules stables et que l'évaluation des excipients/ingrédients **inactifs** soit limitée à ceux qui sont **réellement** inactifs.

**La stabilité, la toxicité et la biodistribution de la nanoparticule intacte contenant l'ARNm, la substance active, doivent être évaluées plutôt que les composants lipidiques isolés.**

**Seule la bio distribution de certains composants (séparés) des nanoparticules ont été étudiés**

Hemmrich, E., McNeil, S. Active ingredient vs excipient debate for nanomedicines. Nat. Nanotechnol. (2023). <https://doi.org/10.1038/s41565-023-01371-w>

La classification par la FDA de ces ARNm en tant que GTP aurait levé ces ambiguïtés puisque la FDA recommande d'évaluer les risques de la procédure d'administration des GTP (biodistribution dans le sang, le liquide céphalo-rachidien, dans la lignée germinale, le cœur et le cerveau à évaluer dans les essais précliniques, persistance du vecteur).

- La FDA exige également l'évaluation de la transmission horizontale potentielle des vecteurs capables de réplication du patient aux membres de sa famille et aux prestataires de soins de santé (c'est-à-dire l'excrétion) : cette exigence aurait dû s'appliquer même si le vecteur n'est pas un virus capable de réplication.



# Passage trans placentaire du vaccin ARNm

Des études précliniques sur les LNP chargées d'ARNm réalisées avant la mise au point des vaccins ARNm Covid-19 ont montré que ces LNP sont capables de se concentrer dans le foie (vérifié pour les LNP des vaccins ARNm-Covid) de franchir la barrière placentaire, d'être délivrées au fœtus et d'exprimer le gène codé par l'ARNm dans le placenta.

**Cette capacité des LNP de passer la barrière placentaire été démontrée in vivo chez la souris**

Kelsey et al. Journal of the American Chemical Society 2023 145 (8), 4691-4706 DOI: 10.1021/jacs.2c12893 <https://pubs.acs.org/action/showCitFormats?doi=10.1021/jacs.2c12893&ref=pdf>

- Dans un document déclassifié de la **FDA** obtenu par FOIA et concernant les événements indésirables rapportés spontanément entre le 20 décembre 2020 et le 28 février 2021, il est question de l'exposition des bébés par l'allaitement et des fœtus par voie transplacentaire.
- [BNT162b2 Cumulative Review from Pharmacovigilance Database PREGNANCY AND LACTATION CUMULATIVE REVIEW FDA-CBER-2021-5683-0779750 [https://phmpt.org/wp-content/uploads/2023/04/125742\\_S2\\_M1\\_pllr-cumulative-review.pdf](https://phmpt.org/wp-content/uploads/2023/04/125742_S2_M1_pllr-cumulative-review.pdf)]

# Passage du vaccin ARNm dans le lait maternel

Il a été montré dans 4 publications que l'ARNm vaccinal est excrété dans le lait maternel au moins pendant la 1ère semaine après injection

**Yeo** KT, Chia WN, Tan CW, Ong C, Yeo JG, Zhang J, Poh SL, Lim AJM, Sim KHZ, Sutamam N, Chua CJH, Albani S, Wang LF, Chua MC. Neutralizing Activity and SARS-CoV-2 Vaccine mRNA Persistence in Serum and Breastmilk After BNT162b2 Vaccination in Lactating Women. Front Immunol. 2022 Jan 11;12:783975. doi: 10.3389/fimmu.2021.783975. PMID: 35087517; PMCID: PMC8787073.

**Low** JM, Gu Y, Ng MSF et al. Codominant IgG and IgA expression with minimal vaccine mRNA in milk of BNT162b2 vaccinees. NPJ Vaccines. 2021 Aug 19;6(1):105.<https://doi.org/10.1038/s41541-021-00370-z>

**Hanna** N, Heffes-Doon A, Lin X, et al. Detection of Messenger RNA COVID-19 Vaccines in Human Breast Milk. JAMA Pediatr. Published online September 26, 2022.<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.3581>

**Golan** Y, Prah M, Cassidy AG et al. COVID-19 mRNA Vaccination in Lactation: Assessment of Adverse Events and Vaccine-Related Antibodies in Mother-Infant Dyads. 2021 Front. Immunol. 12:777103. <https://doi.org/10.3389/fmmu.2021.777103>



# Effets indésirables recensés entre 20 décembre 2020 et 28 février 2021 chez des bébés allaités dans les 7 jours après vaccination de la mère

COVID-19 Vaccine -Safety Review for PLLR Label Update BNT162b2 Cumulative Review from Pharmacovigilance Database PREGNANCY AND LACTATION CUMULATIVE REVIEW 20 April 2021 **FDA-CBER-2021-5683-0779752**  
[https://phmpt.org/wp-content/uploads/2023/04/125742\\_S2\\_M1\\_pllr-cumulative-review.pdf](https://phmpt.org/wp-content/uploads/2023/04/125742_S2_M1_pllr-cumulative-review.pdf)

- Dans une réponse à une pétition citoyenne, la FDA ne remet pas en question la détection de l'ARNm du vaccin dans le lait et reconnaît "l'absence d'études fonctionnelles démontrant si l'ARNm du vaccin détecté est actif sur le plan de la traduction".
- Il aurait été prudent d'exiger des études d'excrétion de l'ARNm dans le lait maternel avant la commercialisation et l'approbation de l'injection aux femmes qui allaitent.
- Citizen Petition (Docket Number : FDA-2023-P-0360) 18 avril 2023  
<https://s3.documentcloud.org/documents/23786932/fda-letter-on-covid-19-vaccine-labeling.pdf>

# Études de génotoxicité et suppression immune

La génotoxicité, y compris la mutagenèse insertionnelle et la tumorigénicité qui en découle, doivent être évaluées avec soin dans des modèles *in vitro*/*in vivo* pertinents = **règlementation pour les GTP**  
La suppression immunitaire, un facteur causal de la tumorigénèse chez l'homme, doit être étudiée.

EMA GTP 2018 CAT/80183/2014

- La **génotoxicité *in vitro*** a été étudiée avec des ARNm codant pour d'autres protéines que la spike (EMA/15689/2021 Corr.1\*1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report COVID-19 Vaccine **Moderna**)
- Pas d'étude de **carcinogénicité** ni insertion mutationnelle ni tumorigénicité *in vivo*
- Des études ont suggéré que les vaccins ARNm pourraient induire une **immunotolérance**
- Irrgang et al, 2022; Irrgang et al **Class switch toward noninflammatory, spike-specific IgG4 antibodies after repeated SARS-CoV-2 mRNA vaccination**. Sci Immunol. 2023 Jan 27;8(79):eade2798. doi: 10.1126/sciimmunol.ade2798. Epub 2023 Jan 27. PMID: 36548397; PMCID: PMC9847566.;
- Gao FX, Wu RX, Shen MY, Huang JJ, Li TT, Hu C, Luo FY, Song SY, Mu S, Hao YN, Han XJ, Wang YM, Li L, Li SL, Chen Q, Wang W, Jin AS. **Extended SARS-CoV-2 RBD booster vaccination induces humoral and cellular immune tolerance in mice**. iScience. 2022 Dec 22;25(12):105479. doi: 10.1016/j.isci.2022.105479. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36338436; PMCID: PMC9625849.]



# Suivi à long terme des effets indésirables (5-15 ans) après administration d'un GTP selon la FDA

**Ne s'applique pas pour les vaccins**

Suivi des **cancers** apparaissant après GTP

Nouvelles maladies **neurologiques** ou exacerbation

Nouvelle incidence de maladie rhumatologique ou **auto-immune** ou exacerbation

Nouvelle incidence de maladie **hématologique**

Nouvelle incidence d'**infections**

**Toutes ces maladies sont signalées après vaccins ARNm dans des publications scientifiques revues par les pairs**

## Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products

### Guidance for Industry

Additional copies of this guidance are available from the Office of Communication, Outreach and Development (OCOD), 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. 3128, Silver Spring, MD 20993-0002, or by calling 1-800-835-4709 or 240-402-8010, or email [ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov), or from the Internet at <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances>.

For questions on the content of this guidance, contact OCOD at the phone numbers or email address listed above.

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Biologics Evaluation and Research  
January 2020

**Les vaccins ARNm anti-COVID-19 ont échappé à tous ces contrôles, pourtant indispensables à une nouvelle formulation et à un nouveau principe d'action.**

**Pourquoi l'EMA a-t-elle donné une autorisation d'urgence alors que des "obligations spécifiques" n'étaient pas remplies ?**

**Pourquoi la FDA n'a-t-elle pas réellement évalué ces vaccins, contrairement à l'EMA ?**

- En 2021, de hauts responsables de la FDA ont démissionné parce qu'ils se sentaient exclus des décisions clés concernant les vaccins Covid
- Selon des documents de l'EMA ayant fait l'objet d'une fuite, à la fin de l'année 2020, des représentants des gouvernements des États-Unis et de l'UE ont fait pression sur les autorités européennes de réglementation des médicaments pour qu'elles approuvent rapidement le vaccin COVID-19 de Pfizer-BioNTech, en dépit des problèmes de sécurité.



# Conclusion



- À l'avenir, il conviendrait d'examiner si tous les produits à base d'ARNm devraient être soumis aux mêmes réglementations et contrôles, qu'ils soient ou non considérés comme des vaccins :
- Il n'est pas justifié de soumettre les ARNm thérapeutiques à des contrôles stricts lorsqu'ils sont destinés à des patients représentant une faible proportion de la population humaine, et d'exclure les vaccins à ARNm destinés à la majorité de la population humaine en bonne santé