

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2025-2026

N  73

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par
Anthony HELBERT

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 SEPTEMBRE 2025

« Création et mise en place de stratégies de communication digitale pour les
start-ups pharmaceutiques : le cas du vaccin nasal de Lovaltech »

JURY

Président : Mme DIMIER-POISSON ISABELLE, Professeur des Universités à l'Université de
Tours, titulaire de l'HDR et co-fondatrice de Lovaltech

Membres :

M. BARILLOT PATRICK, Président et co-fondateur de Lovaltech   Tours

Mme BENKHEDDA CÉLIA, Pharmacienne et cheffe de produit international chez INNOTHERA  
Arcueil

M. BAETE MATHIS, Pharmacien titulaire d'officine   Meung-sur-Loire

Mme GHAZEL SALMA, Pharmacienne au pôle recherche et innovation chez APTAR PHARMA  
Rouen

ANNEE : 2025 - 2026

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

18 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

31 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSION	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANNOY	Damien	GALENIQUE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
UDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	Filière Officine
---------------	----------	------------------

1 EAST

CHOTTIN	Emilie	Pharmacologie
SENECHAL	Olivier	Pharmacologie

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

2 ATER

DUSSART	Romain	CHIMIE ANALYTIQUE
PIATELLI	Emma	MICROBIOLOGIE - BACTERIOLOGIE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

THIERNEY	Mégane	ANGLAIS
----------	--------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 30/09/2025

L'étudiant

- *Anthony Helbert*

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Résumé

Cette thèse propose une réflexion stratégique sur la communication à mettre en œuvre autour du LVT-001, un vaccin nasal contre la COVID-19 développé par la start-up française Lovaltech. Dans un contexte post-pandémique marqué par la baisse de l'adhésion vaccinale, la persistance des variants et la nécessité de solutions accessibles, ce vaccin innovant s'appuie sur l'induction d'une immunité mucosale et une voie d'administration nasale non invasive, susceptible de renouveler les pratiques en santé publique.

Une première partie, à dominante scientifique, établit un regroupement structuré des connaissances fondamentales nécessaires à la compréhension du projet vaccinal. Elle aborde l'épidémiologie du SARS-CoV-2, son évolution génétique, les différents variants d'intérêt, ainsi que les conséquences sociales et sanitaires durables de la pandémie à l'échelle mondiale. Elle comprend également une synthèse des notions clés d'anatomie des voies respiratoires supérieures, de physiologie de la muqueuse nasale et du fonctionnement du système immunitaire, en particulier des mécanismes de l'immunité mucosale. Enfin, elle revient sur l'histoire de la vaccination et les mécanismes sociologiques de l'hésitation vaccinale, offrant ainsi une lecture complète des enjeux liés à l'innovation en vaccinologie.

La seconde partie est consacrée à l'analyse du marché vaccinal mondial et français, à l'identification des technologies émergentes (vaccins à ARNm, ADN, nasaux, oraux, transdermiques), et aux projets concurrents en développement. Une enquête quantitative a ensuite été menée auprès de deux populations cibles : professionnels de santé et grand public, afin de mieux cerner la perception, les attentes et les freins relatifs à la vaccination nasale.

Sur la base de ces résultats, une stratégie de communication omnicanale a été formulée. Elle repose sur la personnalisation des messages en fonction des profils (investisseurs, soignants, patients), l'activation de leviers numériques (LinkedIn, site internet, presse), ainsi que sur une valorisation pédagogique des données scientifiques. Le recrutement d'un chargé de communication dédié est proposé comme levier clé pour structurer durablement cette stratégie.

Enfin, plusieurs axes d'ouverture sont identifiés : la faisabilité de l'auto-administration, l'extension du modèle nasal à d'autres pathogènes respiratoires, ou encore l'adaptation de la stratégie aux marchés internationaux. Ainsi, cette thèse articule des savoirs scientifiques, marketing et sociétaux pour proposer une approche intégrée de valorisation d'une innovation vaccinale.

Mots-clés : Lovaltech, vaccin nasal, COVID-19, immunité mucosale, communication scientifique, stratégie omnicanale, hésitation vaccinale, innovation vaccinale

Abstract

This thesis presents a strategic reflection on the communication approach to be implemented around LVT-001, a nasal COVID-19 vaccine developed by the French start-up Lovaltech. In a post-pandemic context marked by declining vaccine uptake, the persistence of variants, and the need for accessible solutions, this innovative vaccine leverages the induction of mucosal immunity and a non-invasive nasal administration route, potentially reshaping public health vaccination practices.

The first, science-focused section provides a structured synthesis of the fundamental knowledge required to understand the vaccine project. It covers the epidemiology of SARS-CoV-2, its genetic evolution, key variants of concern, and the lasting social and health consequences of the pandemic on a global scale. It also includes an overview of the anatomy of the upper respiratory tract, nasal mucosa physiology, and immune system functioning, with particular emphasis on mucosal immunity mechanisms. Finally, it reviews the history of vaccination and the sociological determinants of vaccine hesitancy, offering a comprehensive perspective on the challenges of innovation in vaccinology.

The second section focuses on the analysis of the global and French vaccine markets, the identification of emerging technologies (mRNA, DNA, nasal, oral, transdermal vaccines), and competing projects in development. A quantitative survey was then conducted among two target groups—healthcare professionals and the general public, to better understand perceptions, expectations, and potential barriers regarding nasal vaccination.

Based on these findings, an omnichannel communication strategy was developed. It is built on the personalization of messages according to audience profiles (investors, healthcare professionals, patients), the activation of digital levers (LinkedIn, corporate website, press), and the educational promotion of scientific data. The recruitment of a dedicated communication officer is proposed as a key driver for sustainably structuring this strategy.

Lastly, several future perspectives are outlined: the feasibility of self-administration, the extension of the nasal model to other respiratory pathogens, and the adaptation of the strategy to international markets. This thesis therefore integrates scientific, marketing, and societal insights to propose a comprehensive approach for the valorization of a breakthrough vaccination innovation.

Keywords: Lovaltech, nasal vaccine, COVID-19, mucosal immunity, scientific communication, omnichannel strategy, vaccine hesitancy, vaccine innovation

Remerciements

Aux membres du jury :

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude au Professeur Isabelle Dimier-Poisson, qui me fait l'honneur d'être ma Directrice de thèse et présidente de jury et qui m'a offert la précieuse opportunité de travailler sur un sujet à la fois passionnant, innovant et extrêmement formateur. Grâce à elle, j'ai eu la chance de découvrir les coulisses d'un projet scientifique local, porteur de sens et d'engagement. Je la remercie sincèrement pour son accompagnement, tant au sein de la faculté que tout au long de cette thèse, pour son ouverture d'esprit, sa disponibilité constante et la bienveillance avec laquelle elle m'a guidé.

Je remercie également chaleureusement Patrick Barillot pour son accueil au sein de Lovaltech, pour ses idées, son soutien et sa disponibilité, ainsi que pour m'avoir permis de découvrir l'univers stimulant et exigeant de la startup. Je le remercie aussi de me faire l'honneur de siéger dans le jury de cette thèse, témoignant ainsi de l'intérêt porté à mon travail et de son engagement à mes côtés.

Enfin, j'adresse toute ma gratitude à Célia Benkhedda, Mathis Baete et Salma Ghazel pour m'avoir fait l'immense honneur d'accepter de faire partie du jury de cette thèse. Leur présence et leur bienveillance apportent une dimension toute particulière à ce moment marquant de mon parcours. Je suis profondément reconnaissant de l'attention qu'ils ont portée à mes travaux.

Aux membres de Lovaltech :

Je tiens aussi à adresser ma reconnaissance à l'ensemble de l'équipe Lovaltech pour leur collaboration ainsi que leur aide, et je les félicite pour le chemin parcouru et les réalisations remarquables qu'ils ont accomplies jusqu'à présent.

À mes formateurs :

Je remercie encore une fois ma tutrice d'alternance, Célia Benkhedda, pour m'avoir accompagné pendant près d'un an et demi au sein d'Innothera. Grâce à toi, j'ai non seulement évolué et gagné en assurance, mais j'ai aussi énormément appris. À tes côtés, j'ai appris énormément de choses, tant sur le plan professionnel que personnel, qui continueront de m'accompagner tout au long de ma vie. Plus qu'une tutrice, tu es également devenue une amie, et je t'en suis profondément reconnaissant.

À mon encadrant de thèse professionnelle, Monsieur Jérôme Baousson, je souhaite exprimer toute ma gratitude pour avoir accepté de m'accompagner dans ce projet. Merci pour l'expertise marketing et digitale que vous m'avez transmise, pour vos encouragements, l'intérêt que vous avez porté à mes travaux, vos idées, votre ouverture d'esprit et votre disponibilité.

Je tiens également à remercier l'ensemble de l'équipe Marketing Innotech pour son accueil, son accompagnement tout au long de cette belle aventure ainsi que pour les connaissances précieuses qui m'ont permis de mener à bien ces travaux.

À ma famille et mes amis :

À mon père, toi qui as passé la moitié de ta vie à attendre ce jour et qui ne seras finalement pas là pour y assister. Plus qu'un père parfait et un exemple, tu as été un pilier, un confident et un meilleur ami. Je chérirai à jamais tous les instants passés ensemble et je continuerai du mieux possible à te rendre fier en espérant que nous nous retrouverons un jour. Merci pour tout.

À ma mère, des mots de suffiront jamais à exprimer ma gratitude pour tout ce que tu as fait pour moi et pour m'avoir permis de devenir l'homme que je suis aujourd'hui, je vous dois tout et je ne l'oublierai jamais. À toutes nos futures aventures. Je vous aime.

À mes grands-parents, qui m'ont élevé comme un fils, je chéris tous mes doux souvenirs d'enfance à vos côtés. Je sais à quel point vous attendiez ce moment, et je suis heureux et fier de pouvoir partager avec vous l'aboutissement de ce travail.

À mes compagnons de master, Quentin, Hugo et Alexandre, merci pour ce quatuor chaotique qui aura rendu cette année aussi intense que mémorable.

À mes amis pharmaciens, Alice, Anna, Hervé, Luana, Mathis, Maxime, Nicolas, Ryan, Vanessa et Victor, ainsi qu'à tous ceux qui m'ont accompagné tout au long de ces études de Pharmacie. Merci pour tous ces moments inoubliables que nous avons partagés.

À Martin, mon ami d'enfance, merci d'avoir toujours été présent malgré la distance. Merci pour tous ces souvenirs

À Louis, ma toute première rencontre à la faculté. Depuis ce jour, tu es resté un ami proche et fidèle. Merci pour ta présence, ton soutien et toutes nos aventures qui, je l'espère, seront toujours plus palpitantes.

À Salma, merci d'avoir illuminé cette année par ta présence, ton soutien et nos innombrables péripéties. Depuis notre rencontre, tu n'as cessé de croire en moi, de m'encourager et de me rappeler, même dans les moments difficiles, que tout était possible. Ta présence rend chaque étape plus douce et chaque victoire plus belle. Je suis infiniment reconnaissant de t'avoir à mes côtés et fier de pouvoir partager avec toi l'aboutissement de ce projet. Aujourd'hui, une page se tourne, et je vous laisse le plaisir d'écrire ensemble la suite de notre histoire, d'une seule et même plume.

Table des matières

Résumé	6
Abstract.....	7
Remerciements	8
Liste des figures	14
Liste des tableaux	15
Liste des graphiques.....	16
Liste des abréviations	17
Introduction	20
I. Les voies aériennes supérieures	21
1. Anatomie des voies aériennes supérieures	21
A. Vue d'ensemble et subdivisions	21
B. Structure histologique	25
C. Vascularisation, innervation et drainage lymphatique	27
2. Système immunitaire des voies aériennes supérieures.....	29
A. Organisation du système immunitaire local.....	29
B. Mécanismes de défense contre les agents pathogènes.....	31
II. La COVID-19.....	34
1. Description du virus	34
A. Classification et Taxonomie	34
B. Structure du virus	34
C. Protéines de structure	35
D. Cycle de réplication.....	36
E. La maladie	37
F. Epidémiologie de la maladie.....	41
G. Transmission et pathogénicité.....	42
H. Variabilité générique et évolution.....	43
2. Description des variants.....	45
A. Alpha (B.1.1.7)	45
B. Beta (B.1.351)	46
C. Gamma (P.1).....	46
D. Delta (B.1.617.2)	47
E. Omicron (B.1.1.529)	48

F.	Variant XEC	49
G.	Variant NB.1.8.1	49
3.	Contexte et historique de l'apparition et de l'épidémie	50
A.	Le marché de Wuhan	51
B.	Le franchissement de la barrière d'espèces	51
C.	De Wuhan à la Chine	53
D.	De la Chine au monde entier : Janvier 2020.....	56
4.	Réponse mondiale à la pandémie	57
A.	Premières réactions des Etats	57
B.	L'exemple de Hong Kong.....	57
C.	Un manque de coordination des Etats	58
D.	La course mondiale pour le vaccin.....	61
5.	État des lieux en 2024-2025	63
III.	Développement, déploiement et impact des vaccins contre la COVID-19.....	65
1.	Les campagnes de vaccination contre la COVID-19	65
A.	Stratégies de vaccination à l'échelle mondiale, européenne et française	65
B.	Taux de couverture vaccinale	69
2.	L'adhésion vaccinale	74
A.	Les disparités sociologiques	74
B.	L'impact des politiques publiques	75
C.	L'impact des médias et des réseaux sociaux et leur rôle dans la désinformation	77
D.	Fake news et théories du complot	79
E.	Le cas de l'hydroxychloroquine : illustration d'une interférence entre notoriété médiatique et démarche scientifique	80
3.	Les types de vaccins utilisés.....	82
A.	Vaccins vivants atténués	82
B.	Vaccins inactivés	83
C.	Vaccins à protéine recombinante	84
D.	Vaccins poly saccharidiques conjugués et non conjugués.....	85
E.	Vaccins à acide nucléique	85
F.	Vaccins vectorisés	86
G.	Le vaccin de Lovaltech.....	87
IV.	Présentation de Lovaltech et état des lieux du projet	88

1.	Historique et positionnement de Lovaltech.....	88
A.	Genèse de la startup.....	88
B.	Positionnement scientifique et industriel	89
C.	Missions et vision	90
2.	Equipe, expertise et partenaires.....	90
A.	Organisation interne	90
B.	Collaborations clés	92
3.	Financements et investissements	93
A.	Fonds levés jusqu'à présent.....	93
B.	Besoins à venir	94
4.	L'essai clinique MUCOBOOST	95
A.	Présentation de l'essai clinique	95
B.	Objectifs, design, avancement	95
C.	Place dans la stratégie de développement	96
5.	Le candidat vaccin LVT-001	96
A.	Présentation scientifique de la technologie	96
B.	Formulation et technologie	97
C.	Objectifs immunologiques et sanitaires	97
D.	Données précliniques clés	97
E.	L'innovation	98
F.	Avantages comparatifs	99
G.	Données précliniques	99
V.	Analyse du marché des vaccins et insertion de LVT-001	101
1.	Analyse du marché mondial et français des vaccins COVID	101
A.	Etat du marché post-pandémie (2024-2025).....	101
B.	Segment des vaccins innovants.....	102
2.	Analyse du positionnement du LVT-001	103
A.	Avantages et limites.....	103
B.	Typologie de cible	104
3.	Outils d'analyse stratégique	106
A.	PESTEL	106
B.	Analyse de Porter (5 forces).....	111
C.	Analyse SWOT.....	115

4.	Enjeux d'accès au marché et industrialisation.....	118
A.	Besoins en essais cliniques.....	118
A.	AMM, industrialisation, distribution	119
B.	Logistique	119
VI.	Etude terrain : perception et acceptabilité des professionnels de santé.....	120
1.	Méthodologie de l'enquête	120
A.	Objectifs.....	120
B.	Élaboration des questionnaires	121
C.	Questionnaire patient	121
D.	Questionnaire soignant.....	123
1.	Participation à l'enquête	124
A.	Participation	124
B.	Acceptabilité et critiques	126
2.	Analyse des résultats	127
A.	Résultats du questionnaire patients	127
B.	Résultats du questionnaire soignants	133
VII.	Construction de la stratégie de communication et marketing.....	142
1.	Définition des cibles prioritaires (personas)	142
A.	Persona Investisseur : Vincent.....	143
B.	Persona Soignant : Claire	147
C.	Persona Patient : Julie	150
D.	Tableau comparatif	153
2.	Argumentaires et éléments de langage par cible	154
A.	Argumentaire business	154
B.	Argumentaire scientifique	157
C.	Argumentaire émotionnel (peur des aiguilles, confort, simplification)	160
3.	Stratégie digitale multicanale de communication.....	162
A.	Le levier LinkedIn : construire une image experte et engagée	162
B.	Le site internet : pilier de réassurance et de conversion.....	167
C.	Personnalisation des contenus : que dire à qui, et comment ?.....	173
	Conclusion	176
	Bibliographie.....	178
	Annexes.....	195

Liste des figures

Figure 1 : Schéma de l'anatomie de la cavité nasale(3)	21
Figure 2 : Schéma de l'anatomie de la cavité bucale(4).....	22
Figure 3 : Schéma de l'anatomie du pharynx(6)	24
Figure 4 : Schéma de l'anatomie des sinus paranasaux(7)	25
Figure 5 : Schéma de l'épithélium respiratoire(8)	26
Figure 6 : Structure d'un Coronavirus(28)	36
Figure 7 : Timeline de la déclaration officielle des premiers cas par pays en Janvier 2024(91)	56
Figure 8 : Timeline traditionnelle du développement d'un vaccin VS Timeline accélérée du développement des vaccins pendant la COVID-19.....	61
Figure 9 : Schéma traditionnel du développement d'un vaccin VS schéma accéléré du développement d'un vaccin	63
Figure 10 : Proportion de la population ayant reçu au moins une dose de vaccin contre la COVID-19 au 19 Août 2024(139)	70
Figure 11 : Proportion de la population ayant complété le protocole initial de vaccination contre la COVID-19 au 12 Août 2024(139)	71
Figure 12 : Proportion de la population ayant reçu au moins une dose de vaccin contre la COVID-19 au 12 Août 2024(139)	72
Figure 13 : Proportion de la population ayant complété le protocole initial de vaccination contre la COVID-19 au 12 Août 2024(139)	73
Figure 14 : Schéma du principe des vaccins vivants atténués(164).....	83
Figure 15 : Schéma du principe des vaccins inactivés(164).....	84
Figure 16 : Schéma du principe des vaccins à protéines recombinantes(164)	84
Figure 17 : Schéma du principe des vaccins à acide nucléique(164).....	86
Figure 18 : Schéma du principe des vaccins vectorisés(164).....	87
Figure 19 : Persona investisseur incarné par Vincent.....	146
Figure 20 : Persona soignant incarné par Claire	149
Figure 21 : Persona patient incarné par Julie	152

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau récapitulatif de la prévalence des symptômes de la COVID-19(31)	37
Tableau 2 : Villes du Hubei sous quarantaine	55
Tableau 3 : Âge des participants au questionnaire patient	125
Tableau 4 : Catégorie socio-professionnelle des participants au questionnaire patient	125
Tableau 5 : Profession des participants au questionnaire soignant	125
Tableau 6 : Expérience des participants au questionnaire soignant.....	125
Tableau 7 : Récapitulatif des différentes caractéristiques des trois personas	153

Liste des graphiques

Graphique 1 : Décès dus à la COVID-19 selon l'âge des français 2020-2022(53)	42
Graphique 2 : Nombre de cas et nombre de morts en échelle logarithmique	56
Graphique 3 : Part des médecins ayant prescrit de l'hydroxychloroquine à des patients atteints par la COVID-19(160)	81
Graphique 4 : Auto évaluation du niveau de connaissance des vaccins nasaux par les professionnels de santé.....	134
Graphique 5 : Technologies vaccinales prometteuses pour les professionnels de santé	140

Liste des abréviations

- **SARS** : Severe Acute Respiratory Syndrome (Syndrome respiratoire aigu sévère)
- **IgA** : Immunoglobuline A
- **MALT** : Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (Tissu lymphoïde associé aux muqueuses)
- **NALT** : Nasal-Associated Lymphoid Tissue (Tissu lymphoïde associé aux voies nasales)
- **CD** : Cluster of Differentiation (Marqueur de différenciation cellulaire)
- **CPA** : Cellule présentatrice d'antigène
- **NETs** : Neutrophil Extracellular Traps (Pièges extracellulaires de neutrophiles)
- **PRRs** : Pattern Recognition Receptors (Récepteurs de reconnaissance de motifs)
- **TLRs** : Toll-Like Receptors (Récepteurs de type Toll)
- **PAMPs** : Pathogen-Associated Molecular Patterns (Motifs moléculaires associés aux pathogènes)
- **TNF-alpha** : Tumor Necrosis Factor alpha (Facteur de nécrose tumorale alpha)
- **MERS** : Middle East Respiratory Syndrome (Syndrome respiratoire du Moyen-Orient)
- **Récepteur RBD** : Récepteur de la région de liaison au récepteur (Receptor Binding Domain)
- **Récepteur ACE2** : Angiotensin-Converting Enzyme 2 (Enzyme de conversion de l'angiotensine 2)
- **ARN** : Acide ribonucléique
- **INSPQ** : Institut national de santé publique du Québec
- **POTS** : Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (Syndrome de tachycardie orthostatique posturale)
- **TRP** : Transient Receptor Potential channels (Canaux potentiels récepteurs transitoires)
- **RdRp** : RNA-dependent RNA polymerase (ARN polymérase ARN dépendante)
- **NSP** : Non-structural protein (Protéine non structurale)
- **OMS** : Organisation mondiale de la santé
- **hACE2** : Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 (Enzyme de conversion de l'angiotensine 2 humaine)

- **USPPI** : Urgence de santé publique de portée internationale
- **COVAX** : Initiative mondiale pour l'accès équitable aux vaccins contre la COVID-19
- **CEPI** : Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (Coalition pour les innovations en préparation aux épidémies)
- **FDA** : Food and Drug Administration
- **AgHBs** : Antigène de surface de l'hépatite B
- **HPV** : Human Papillomavirus (Papillomavirus humain)
- **CAA** : Contrat d'achat anticipé
- **UE** : Union européenne
- **EMA** : European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
- **EHPAD** : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
- **FFP2** : Filtering Facepiece Particles 2 (Masque de protection filtrant de type 2)
- **UV** : Ultraviolet
- **5G** : Cinquième génération de réseau mobile
- **IgM** : Immunoglobuline M
- **IgG** : Immunoglobuline G
- **CMH** : Complexe majeur d'histocompatibilité
- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **INRAE** : Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement
- **CDMO** : Contract Development and Manufacturing Organization (Organisation de développement et de fabrication sous contrat)
- **CMC** : Chemistry, Manufacturing and Controls (Chimie, fabrication et contrôles)
- **MESRI** : Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation
- **ANRS-MIE** : Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales – Maladies infectieuses émergentes
- **CRO** : Contract Research Organization (Société de recherche sous contrat)
- **ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- **ICH-GCP** : International Council for Harmonisation – Good Clinical Practice (Conférence internationale sur l'harmonisation – Bonnes pratiques cliniques)

- **CHRU** : Centre hospitalier régional universitaire
- **CIC** : Centre d'investigation clinique
- **TRM** : Tissue-Resident Memory T cells (lymphocytes T à mémoire résidente)
- **BPL** : Bonnes pratiques de laboratoire
- **NOAEL** : No Observed Adverse Effect Level (Niveau sans effet indésirable observé)
- **DOM-TOM** : Départements et territoires d'outre-mer
- **HAS** : Haute Autorité de santé
- **RSE** : Responsabilité sociétale des entreprises
- **VRS** : Virus respiratoire syncytial
- **DASRI** : Déchets d'activités de soins à risques infectieux
- **AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- **PESTEL** : Politique, Économique, Sociologique, Technologique, Environnemental, Légal (analyse stratégique)
- **ECDC** : European Centre for Disease Prevention and Control (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies)
- **GMP** : Good Manufacturing Practices (Bonnes pratiques de fabrication)
- **R&D** : Recherche et développement
- **SWOT** : Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats (Forces, faiblesses, opportunités, menaces)
- **UX** : User experience (Expérience utilisateur)
- **VC** : Venture Capital (Capital-risque)
- **FMC** : Formation médicale continue
- **ROI** : Return on investment (Retour sur investissement)
- **CTA** : Call to Action
- **SEO** : Search engine optimization (Optimisation pour les moteurs de recherche)
- **URL** : Uniform Resource Locator (Adresse web)
- **FAQ** : Frequently asked questions (Foire aux questions)
- **CHU** : Centre hospitalier universitaire
- **TV** : Télévision

Introduction

La COVID-19 a marqué le début du XXI^{ème} siècle d'une façon totalement inédite. Apparue en Chine centrale, elle s'est rapidement répandue dans le monde entier, touchant des centaines de millions de personnes et entraînant plusieurs millions de décès. Cette pandémie sans précédent a rapidement submergé les systèmes de santé, révélant leurs faiblesses et accentuant les inégalités sociales et économiques entre les différentes régions du globe. Elle a également entraîné des mesures sanitaires inédites et strictes comme le port obligatoire du masque, le pass sanitaire, la fermeture des frontières et le confinement.

L'impact social de la COVID-19 a été considérable. Cette période a révolutionné nos modes de vie, rappelant à tous l'importance des mesures d'hygiène primordiales et instaurant des pratiques de distanciation sociale dans les espaces publics, tout en popularisant de nouvelles pratiques quotidiennes comme le télétravail, les visioconférences ou encore l'éducation distancielle. La télémédecine et la digitalisation accrue des services ont également connu un essor sans précédent.

Au niveau économique, la pandémie a provoqué des crises majeures dont l'effondrement des systèmes de soin et une crise de l'emploi. Des secteurs comme l'hôtellerie, la restauration ou le tourisme ont été très durement touchés. Les nombreuses pénuries, y compris dans le domaine médical ont soulevé la question sur la dépendance des productions locales, jusqu'alors principalement délocalisée ou dépendante de chaînes d'approvisionnement internationales.

Sur le plan psychologique, l'augmentation des taux d'anxiété et de dépression a été significative 25%(1), par les conséquences physiques et financières de la maladie, la peur de la mort ou encore l'isolement social. Parmi les plus touchés, les soignants ont été particulièrement affectés, travaillant dans des conditions d'urgence sanitaire extrême. À la suite de la première vague, un service de réanimation a par exemple recensé un taux de stress post-traumatique de 16%(2) au sein de ses équipes.

Cette crise a cependant permis de révolutionner la recherche pharmaceutique. De nombreux laboratoires ont pu proposer en un temps record et grâce aux autorités sanitaires, plusieurs vaccins utilisant différentes technologies.

Parmi ces élans d'innovation, la startup tourangelle Lovaltech a entrepris le développement d'un vaccin nasal. Cette technologie à la fois innovante et prometteuse pourrait représenter une solution d'avenir pour la production des futurs vaccins.

Ayant fait mes études de Pharmacie à l'Université de Tours et ayant suivi les enseignements de Madame Isabelle Dimier-Poisson, professeur d'université et co-fondatrice de Lovaltech, il m'a semblé naturel de rejoindre cette startup afin d'y effectuer ma thèse d'exercice ayant pour objet de présenter le vaccin nasal développé par Lovaltech et les différentes actions mises en place pour renforcer la visibilité de la startup et attirer des investisseurs.

I. Les voies aériennes supérieures

1. Anatomie des voies aériennes supérieures

Les voies aériennes supérieures constituent la première barrière anatomique et fonctionnelle rencontrée par les agents infectieux inhalés, notamment les virus respiratoires tel le SARS-CoV-2. Leur rôle est crucial dans la filtration, l'humidification et la protection de l'appareil respiratoire inférieur, mais également dans l'initiation d'une réponse immunitaire locale spécifique. Une connaissance fine de leur organisation morphologique et histologique permet de comprendre l'intérêt de l'administration nasale en vaccinologie, particulièrement dans le contexte de la prévention des infections à coronavirus. Ainsi, cette section détaille les principales subdivisions anatomiques des voies aériennes supérieures, en insistant sur la structure et la fonction des fosses nasales, de la cavité buccale, du pharynx et des sinus paranasaux.

A. Vue d'ensemble et subdivisions

a. Fosses nasales

Les fosses nasales sont les cavités situées de chaque côté du septum nasal, s'étendant des narines antérieures jusqu'aux choanes postérieures. Elles sont le lieu d'entrée principal de l'air inhalé et jouent un rôle primordial dans son conditionnement avant son passage vers le pharynx et les voies respiratoires inférieures. La paroi interne des fosses nasales est recouverte d'un épithélium respiratoire pseudostratifié cilié composé de cellules ciliées et de cellules caliciformes sécrétrices de mucus, ce qui permet de piéger et d'éliminer les particules et microorganismes inhalés. Ce mucus est propulsé vers le pharynx par le battement coordonné des cils, contribuant à la clairance mucociliaire, première ligne de défense contre les infections. La vascularisation abondante de cette

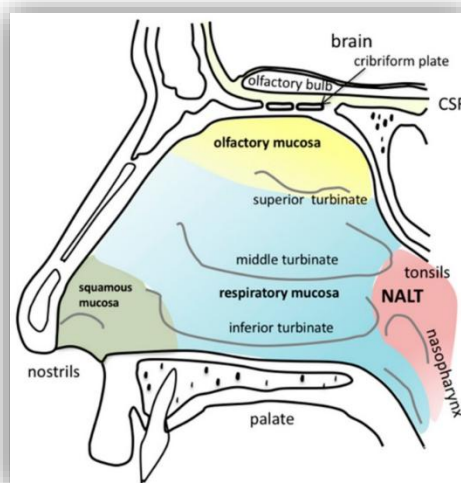


FIGURE 1 : SCHEMA DE L'ANATOMIE DE LA CAVITE NASALE(3)

muqueuse contribue à réchauffer et humidifier l'air inspiré, optimisant ainsi les échanges respiratoires. Enfin, la région olfactive, localisée dans la partie supérieure des fosses nasales, contient des neurones sensoriels responsables de la perception des odeurs, et joue également un rôle dans l'immunité locale(3).

b. Cavité buccale

La cavité buccale constitue une voie aérienne accessoire, principalement impliquée dans la déglutition, la phonation et la mastication, mais elle intervient également dans la respiration, notamment en cas de congestion nasale. Elle est bordée par la langue, le palais dur et mou, les joues et les dents. L'épithélium qui la tapisse est généralement stratifié squameux non kératinisé, résistant à l'usure mécanique. Contrairement aux fosses nasales, la cavité buccale ne possède pas de cils et son rôle dans la filtration de l'air est donc limité. Cependant, elle joue un rôle dans l'humidification de l'air inhalé. Par ailleurs, la cavité buccale abrite un microbiote important et des tissus lymphoïdes, notamment les amygdales palatines, qui participent à la défense immunitaire locale(4,5).

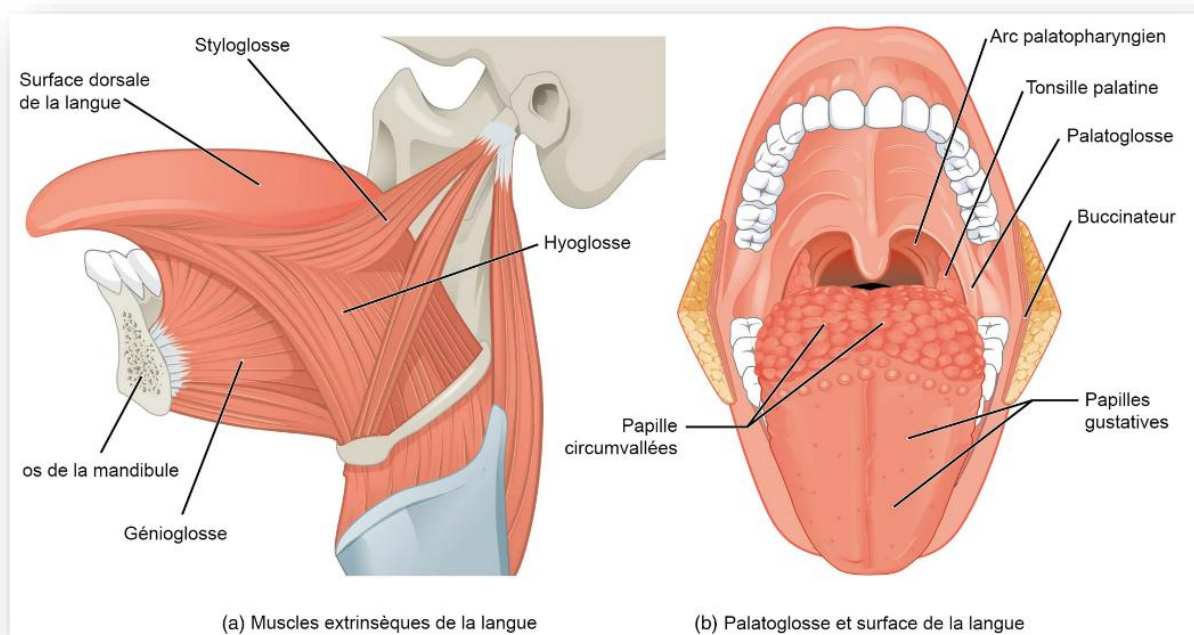


FIGURE 2 : SCHEMA DE L'ANATOMIE DE LA CAVITE BUCALE(4)

c. Pharynx

Le pharynx est un conduit musculaire en forme d'entonnoir qui relie les cavités nasales et buccales aux voies respiratoires et digestives inférieures. Il joue un rôle central dans la respiration, la déglutition et la phonation. Le pharynx se divise en trois régions

anatomiques principales, chacune présentant des caractéristiques histologiques et fonctionnelles spécifiques :

- **Nasopharynx** : Situé en arrière des fosses nasales, le nasopharynx est tapissé d'un épithélium respiratoire pseudostratifié cilié, similaire à celui des fosses nasales. Cet épithélium cilié facilite la clairance des particules inhalées. Le nasopharynx contient également des tissus lymphoïdes, notamment la tonsille pharyngée (ou végétations adénoïdes), qui forment une première barrière immunitaire en interceptant les agents pathogènes aéroportés. Cette région est en continuité directe avec les trompes d'Eustache, qui relient le pharynx à l'oreille moyenne et participent à l'équilibrage des pressions.
- **Oropharynx** : Situé derrière la cavité buccale, l'oropharynx est revêtu principalement d'un épithélium stratifié squameux, plus résistant aux agressions mécaniques et chimiques liées au passage des aliments. Cette zone contient les amygdales palatines, des structures lymphoïdes massives intégrées au tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT). Ces amygdales jouent un rôle crucial dans la détection et la réponse immunitaire aux agents pathogènes pénétrant par voie orale ou aérienne.
- **Laryngopharynx** (ou hypopharynx) : Cette région s'étend de la partie inférieure de l'oropharynx jusqu'au bord inférieur du cartilage cricoïde, où elle se prolonge vers l'œsophage en arrière et le larynx en avant. Le laryngopharynx est également revêtu d'un épithélium stratifié squameux, protégeant cette zone du frottement lors de la déglutition. Il participe au passage contrôlé des aliments vers l'œsophage tout en séparant la voie aérienne (larynx) pour éviter l'aspiration.

Ces trois régions forment un ensemble fonctionnel essentiel, non seulement dans la respiration et la déglutition, mais aussi dans la reconnaissance immunitaire précoce des agents infectieux inhalés ou ingérés, via la présence de tissus lymphoïdes spécialisés. Leur organisation histologique reflète les contraintes mécaniques et immunitaires spécifiques auxquelles elles sont soumises(6).

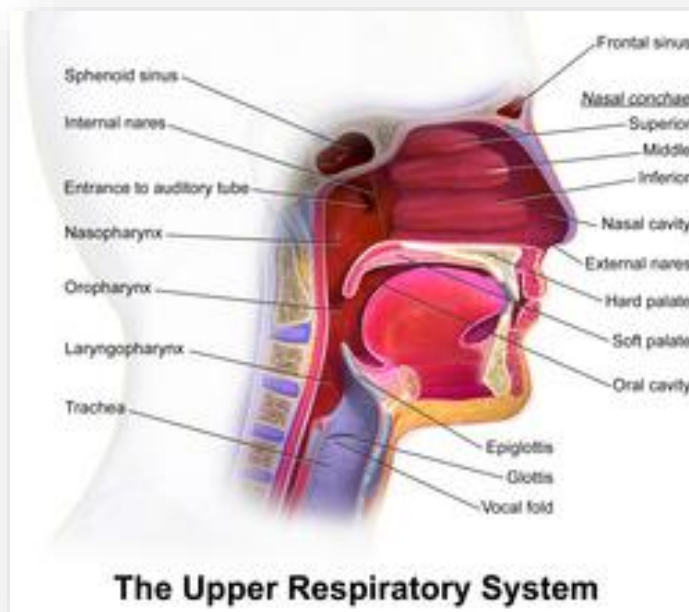


FIGURE 3 : SCHEMA DE L'ANATOMIE DU PHARYNX(6)

d. Sinus paranasaux et leurs relations

Les sinus paranasaux sont des cavités aériennes creusées dans les os du crâne autour des fosses nasales : ils comprennent les sinus maxillaires, frontaux, ethmoïdaux et sphénoïdaux. Ces cavités sont tapissées d'un épithélium respiratoire cilié qui sécrète du mucus, contribuant à l'humidification de l'air et à la protection des voies respiratoires. Les sinus jouent un rôle dans la réduction du poids du crâne, la résonance de la voix et la protection des organes sensoriels.

Les sinus communiquent avec les fosses nasales par des orifices étroits permettant le drainage du mucus. Une obstruction ou inflammation de ces orifices peut entraîner des sinusites, en favorisant la rétention du mucus et la prolifération bactérienne. La proximité et la continuité anatomique entre sinus et voies nasales ont une importance clinique, notamment en termes de propagation des infections des voies respiratoires supérieures(7).

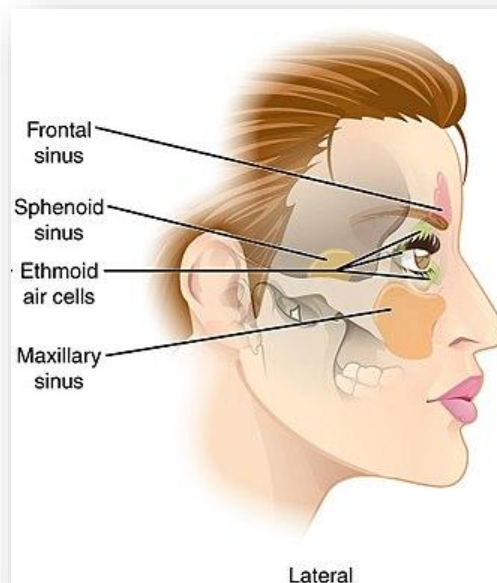


FIGURE 4 : SCHEMA DE L'ANATOMIE DES SINUS PARANASaux(7)

B. Structure histologique

Il est également essentiel de se pencher plus en détail sur l'organisation histologique de l'anatomie des voies aériennes supérieures. Cette structure microscopique conditionne en grande partie leurs fonctions physiologiques et leur rôle dans la protection contre les agents infectieux. En particulier, la muqueuse respiratoire, très spécialisée, est le principal site d'interaction entre le milieu extérieur et l'organisme, assurant non seulement un rôle de barrière physique, mais aussi la gestion dynamique du mucus et la participation aux réponses immunitaires.

a. Muqueuse respiratoire : épithélium pseudostratifié cilié et cellules caliciformes

La muqueuse respiratoire qui tapisse les fosses nasales, le nasopharynx et une grande partie des voies aériennes supérieures est constituée d'un épithélium dit pseudostratifié cilié. Cet épithélium est composé principalement de cellules ciliées, qui portent de nombreux cils vibratiles à leur surface, et de cellules caliciformes, spécialisées dans la production de mucus. Cette organisation permet une fonction essentielle appelée clairance mucociliaire : le mucus sécrété capture poussières, polluants et agents pathogènes, tandis que la vibration coordonnée des cils déplace ce tapis muqueux vers la gorge pour être évacué ou dégluti. Cette mécanique protège les voies respiratoires des infections et maintient l'environnement respiratoire propre et humide(8).

Sur ce schéma, on retrouve les cellules basales en violet, les cellules ciliées en marron et les cellules caliciformes en bleu.

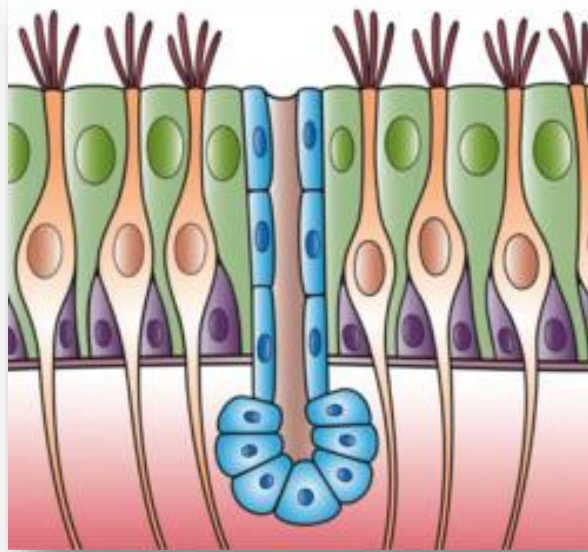


FIGURE 5 : SCHEMA DE L'EPITHELIUM RESPIRATOIRE(8)

b. Particularités de la muqueuse nasale

La muqueuse nasale présente des adaptations spécifiques pour optimiser ses fonctions. Sa riche vascularisation, assurée par un vaste réseau capillaire sous-épithélial, joue un rôle majeur dans le réchauffement de l'air inspiré, contribuant à maintenir une température adéquate pour les échanges gazeux pulmonaires. Cette vascularisation est également impliquée dans la régulation de la congestion nasale.

L'innervation de la muqueuse nasale est dense, comprenant des fibres sensibles, sympathiques et parasympathiques. Cela permet non seulement la perception sensorielle (toucher, douleur, température), mais aussi le contrôle des sécrétions glandulaires et du tonus vasculaire. Cette innervation participe aux réflexes nasaux de défense tels que l'éternuement et la toux, essentiels pour l'élimination rapide des agents irritants ou infectieux(9).

c. Barrières physiques et rôle du mucus

Le mucus produit par les cellules caliciformes et les glandes séreuses de la muqueuse forme une couche protectrice qui sert de barrière physique contre les particules, les allergènes et les agents pathogènes. Ce mucus contient des enzymes antimicrobiennes (comme le lysozyme), des immunoglobulines A (IgA) sécrétoires, et d'autres protéines défensives qui neutralisent ou limitent la prolifération microbienne.

Cette barrière muqueuse est dynamique : elle est constamment renouvelée et déplacée par l'action des cils pour assurer une élimination continue des débris capturés. Le mucus

joue aussi un rôle dans l'hydratation des tissus et dans la modulation des interactions entre l'environnement extérieur et le système immunitaire. C'est un composant indispensable au bon fonctionnement des voies aériennes supérieures et un partenaire clé dans la prévention des infections, notamment dans le cadre de la vaccination nasale(9).

C. Vascularisation, innervation et drainage lymphatique

Les réseaux vasculaires, nerveux et lymphatiques qui traversent la muqueuse respiratoire et la connectent au reste de l'organisme interviennent non seulement dans le maintien de l'homéostasie locale, mais jouent aussi un rôle fondamental dans la pharmacocinétique des agents administrés par voie nasale, dans la perception sensorielle, ainsi que dans l'immunosurveillance. La connaissance précise de ces réseaux est essentielle pour comprendre comment un vaccin nasal peut être absorbé, interprété par le système nerveux, puis suivi par la réponse immunitaire.

a. Réseaux capillaires et implication dans l'absorption médicamenteuse

La muqueuse nasale est extrêmement bien vascularisée par un réseau capillaire dense, alimenté principalement par les branches issues des artères carotides externes et internes. Parmi les artères majeures, on retrouve notamment les artères ethmoïdales antérieure et postérieure (branches de l'artère ophtalmique), ainsi que les artères sphéno-palatine, labiale supérieure et palatine (branches de l'artère maxillaire). Ces vaisseaux forment de vastes plexus sous-muqueux qui assurent un approvisionnement sanguin intensif à la muqueuse nasale.

Cette vascularisation joue un rôle clé dans la thermorégulation et l'humidification de l'air inspiré, éléments essentiels au bon fonctionnement des voies respiratoires inférieures. Sur le plan pharmacologique, cette richesse vasculaire facilite une absorption rapide et efficace des substances administrées par voie nasale. La muqueuse fine et hautement perfusée offre un accès direct à la circulation sanguine systémique, permettant ainsi d'éviter le métabolisme hépatique de premier passage souvent responsable de la dégradation des médicaments administrés par voie orale.

Cette caractéristique fait de la voie nasale un site privilégié pour l'administration de vaccins ou de traitements nécessitant une action rapide ou systémique, en particulier pour les molécules lipophiles et les formulations protéiques(3).

b. Trafic nerveux et réflexes nasaux

L'innervation de la muqueuse nasale est assurée par un réseau complexe qui intègre des fibres sensibles et autonomes.

- La sensibilité somatique est transmise principalement via le nerf trijumeau (nerf crânien V), par ses branches ophtalmique (V1) et maxillaire (V2). Ces fibres sensorielles captent les stimulus mécaniques, thermiques et nociceptifs, permettant la détection des agents irritants ou potentiellement nocifs.
- L'innervation autonome comprend une composante sympathique, provenant du ganglion cervical supérieur, responsable de la vasoconstriction des vaisseaux sanguins, et une composante parasympathique, via le nerf facial et le nerf grand pétreux, qui contrôle la sécrétion glandulaire et la vasodilatation. Ces systèmes régulent la congestion nasale et la production de mucus, modulant ainsi le volume et la composition du flux d'air ainsi que les défenses locales.

Ces deux systèmes nerveux sont à l'origine des réflexes protecteurs tels que l'éternuement, conçu pour expulser rapidement les irritants, et la toux, qui aide à dégager les voies respiratoires. Ces réflexes sont essentiels pour la protection des voies respiratoires supérieures contre l'inhalation de particules étrangères ou de micro-organismes(3).

c. Voies de drainage lymphatique vers les chaînes ganglionnaires cervicales

Le drainage lymphatique des voies aériennes supérieures est un élément fondamental de la surveillance immunologique locale et systémique. Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) de la région nasale, appelé NALT (Nasal-Associated Lymphoid Tissue), est une zone privilégiée pour la capture des antigènes inhalés.

Le drainage lymphatique s'effectue principalement vers les ganglions lymphatiques cervicaux profonds (notamment les jugulo-carotidiens) et superficiels, où s'organisent les réponses immunitaires adaptatives avec activation et expansion des lymphocytes T et B.

Ce réseau assure donc la filtration permanente des antigènes, la présentation antigénique aux cellules immunitaires spécialisées et la coordination des réponses immunitaires humorales et cellulaires. Cette organisation lymphatique est un fondement clé de la réponse vaccinale par voie nasale, capable d'induire une immunité locale efficace et protectrice(10).

2. Système immunitaire des voies aériennes supérieures

Les voies aériennes supérieures, au-delà de leur rôle anatomique dans la ventilation pulmonaire, constituent également une véritable frontière immunologique. En effet, elles représentent le premier site de contact entre l'organisme et une multitude d'agents pathogènes, allergènes, et particules environnementales inhalées. Pour assurer la protection de l'organisme, ces voies sont dotées d'un système immunitaire local hautement spécialisé, capable d'identifier rapidement les menaces et de déclencher des réponses adaptées.

Ce système immunitaire local, dit muqueux, repose essentiellement sur des structures et des cellules spécifiques regroupées sous le concept de tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT). Dans la région nasale et pharyngée, cette organisation prend la forme du tissu lymphoïde nasal associé (NALT), qui joue un rôle clé dans la détection des antigènes inhalés et dans l'initiation des réponses immunitaires locales et systémiques.

A. Organisation du système immunitaire local

a. Tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT et NALT)

Les voies aériennes supérieures sont équipées d'un système immunitaire mucosal spécialisé, qui constitue la première ligne de défense contre les agents pathogènes inhalés. Ce système repose principalement sur le *tissu lymphoïde associé aux muqueuses* (MALT, *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*), un réseau diffus de tissus lymphoïdes stratégiquement positionnés dans les muqueuses de l'organisme, incluant les voies respiratoires, digestives et urogénitales.

Au niveau nasal, se développe une structure lymphoïde particulière appelée *tissu lymphoïde associé au nez* ou NALT (Nasal-Associated Lymphoid Tissue). Le NALT est considéré comme un organe lymphoïde secondaire inducteur localisé sur la face postérieure des cavités nasales et dans le pharynx, comprenant des follicules lymphoïdes ainsi que des zones riches en lymphocytes T et B. Cette organisation fonctionnelle et anatomique permet la capture rapide et efficace des antigènes inhalés, la présentation aux cellules immunitaires et l'initiation d'une réponse immunitaire locale et systémique adaptée.

Le NALT fait partie intégrante du MALT et joue un rôle crucial dans la mise en place d'une immunité mucosale protectrice. En réponse à l'inoculation antigénique, il favorise la production d'anticorps sécrétoires IgA d'immunité humorale locale, ainsi que l'activation des lymphocytes T cytotoxiques, participant à l'élimination virale ou bactérienne.

Cette organisation immunitaire spécifique explique pourquoi la voie nasale est une cible privilégiée pour la vaccination mucosale, permettant non seulement de déclencher une

réponse systémique, mais aussi d'instaurer une immunité locale à la porte d'entrée des agents infectieux respiratoires(11,12).

b. Présentation des cellules impliquées : cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes T et B

Le système immunitaire muqueux des voies aériennes supérieures repose sur une interaction complexe entre divers types cellulaires qui assurent la reconnaissance, la capture et l'élimination des agents pathogènes, ainsi que l'initiation et la modulation des réponses immunitaires adaptatives.

Cellules dendritiques (CD)

Les cellules dendritiques constituent des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) majeures. Elles résident au sein de la muqueuse respiratoire où elles captent les antigènes via leurs prolongements dendritiques. Suite à cette capture, les CD migrent vers les tissus lymphoïdes associés (MALT/NALT), où elles présentent les antigènes aux lymphocytes naïfs, initiant ainsi l'activation spécifique des lymphocytes T. Les CD jouent aussi un rôle clé dans la modulation de la balance entre tolérance et immunité, ce qui est incontournable dans le contrôle des réponses aux allergènes et aux pathogènes(13).

Macrophages

Présents abondamment dans le tissu conjonctif sous-épithélial, les macrophages sont des phagocytes professionnels qui assurent la destruction des agents pathogènes, la clearance des cellules mortes, et la production de cytokines pro-inflammatoires modulant la réponse immunitaire. Ils participent également à la présentation antigénique et à l'activation des lymphocytes, contribuant à un environnement immunitaire dynamique(14).

Granulocytes

Les granulocytes, en particulier les neutrophiles, sont les premières cellules effectrices recrutées sur le site d'infection. Ils interviennent par la phagocytose des microorganismes, la libération de substances cytotoxiques telles que les radicaux libres, les enzymes lysosomales, et la formation de pièges extracellulaires (NETs) pour neutraliser les agents pathogènes. Les éosinophiles participent également aux réponses inflammatoires, notamment contre les parasites et dans les phénomènes allergiques, tandis que les basophiles sécrètent des médiateurs pro-inflammatoires. Ces granulocytes jouent donc un rôle fondamental dans l'immunité innée locale des voies aériennes supérieures, préparant le terrain pour l'activation de l'immunité adaptative(15).

Lymphocytes T

Les lymphocytes T, subdivisés en lymphocytes T auxiliaires (CD4+) et cytotoxiques (CD8+), jouent des rôles centraux dans la défense cellulaire. Les CD4+ orchestrent la réponse immunitaire, aidant à la production d'anticorps par les lymphocytes B et

activant les macrophages. Les CD8+ assurent la destruction des cellules infectées, notamment virales. Dans la muqueuse respiratoire, une population importante de lymphocytes T mémoires résidentes (tissu-résidents) assure une surveillance rapide et efficace(16).

Lymphocytes B

Les lymphocytes B sont responsables de la réponse humorale. Ils se différencient en plasmocytes producteurs d'anticorps, principalement d'immunoglobulines sécrétoires A (IgA) dans les muqueuses, qui neutralisent directement les pathogènes aux points d'entrée. Le NALT favorise la maturation et la sélection des lymphocytes B, crucial pour l'induction de réponses vaccinales efficaces par voie nasale(17).

Plasmocytes

Ces cellules, résultant de la différenciation terminale des lymphocytes B, sont des producteurs d'anticorps. Dans les voies aériennes supérieures, les plasmocytes mucosaux sécrètent principalement des immunoglobulines A sécrétoires (IgA-S), qui neutralisent directement les agents infectieux au niveau des surfaces muqueuses. Les IgA-S jouent un rôle essentiel dans la prévention de l'adhérence et de la pénétration des pathogènes, constituant ainsi une première ligne de défense spécifique et durable(18).

B. Mécanismes de défense contre les agents pathogènes

Les voies aériennes supérieures sont exposées de manière constante à un flux important d'agents microbiens, allergènes et particules inhalées. Leur muqueuse met en œuvre une panoplie de mécanismes immunitaires destinés à prévenir l'infection tout en maintenant une tolérance vis-à-vis des stimuli non pathogènes. La protection repose ainsi sur une immunité innée rapide et efficace, ainsi que sur une immunité adaptative spécifique développée localement et systématiquement.

a. Immunité innée

L'immunité innée représente la première ligne de défense, assurant une réponse immédiate face aux agents pathogènes. Elle s'appuie sur plusieurs mécanismes complémentaires et synergiques :

- **Barrière physique et mécanique :** L'épithélium respiratoire pseudostratifié cilié, tapissé de cellules caliciformes sécrétant un mucus protecteur, constitue une barrière physique empêchant la pénétration des pathogènes. Le mucus forme un tapis muco-ciliaire où sont piégées poussières, microbes et particules, qui sont ensuite éliminés vers l'oropharynx par le mouvement coordonné des cils.

- **Détection des agents pathogènes** : Les cellules épithéliales et immunitaires résidentes expriment des récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires (PRRs) tels que les Toll-like receptors (TLRs). Ces récepteurs détectent rapidement des structures spécifiques des agents pathogènes (PAMPs) ou des signaux de danger (DAMPs), déclenchant l'activation cellulaire.
- **Production de médiateurs inflammatoires** : La stimulation des PRRs conduit à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (notamment interleukines IL-1, IL-6, TNF- α) et d'interférons de type I, ainsi que de chimiokines qui orchestrent la mobilisation et le recrutement des leucocytes sur le site de l'infection.
- **Recrutement et activation des phagocytes** : Neutrophiles, macrophages et cellules dendritiques sont rapidement attirés vers la muqueuse infectée. Ces cellules effectuent la phagocytose des microbes, la production de radicaux libres et la sécrétion de cytokines renforçant la réponse inflammatoire. Les cellules dendritiques initient également la liaison entre l'immunité innée et adaptative via la présentation antigénique.

Ce système de défense inné permet d'endiguer rapidement la progression de l'infection, limitant la dissémination des agents pathogènes et préparant le terrain pour la réponse spécifique(19).

b. Immunité adaptative

L'immunité adaptative dans les voies aériennes supérieures s'appuie sur la reconnaissance spécifique des antigènes et l'activation coordonnée des lymphocytes T et B au sein des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT), notamment le NALT (Nasal-associated lymphoid tissue).

- **Induction d'anticorps sécrétoires IgA** : Après activation, les lymphocytes B se différencient en plasmocytes producteurs d'IgA sécrétoires (IgA-S), qui sont transportés à travers l'épithélium vers la surface muqueuse. Les IgA-S jouent un rôle crucial dans la neutralisation des agents pathogènes au niveau des muqueuses, empêchant leur adhésion et leur pénétration dans les cellules épithéliales, et limitant ainsi la propagation de l'infection sans déclencher de réponse inflammatoire locale délétère.
- **Activation des lymphocytes T** : Les lymphocytes T auxiliaires (CD4+) stimulent la maturation des lymphocytes B et produisent des cytokines qui favorisent la réponse immunitaire adaptative. Les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) ciblent et détruisent les cellules infectées, participant à l'élimination des agents intracellulaires tels que les virus.
- **Formation de la mémoire immunologique** : Le NALT favorise la génération et le maintien de lymphocytes mémoires qui assurent une protection rapide et efficace

lors des expositions ultérieures aux mêmes antigènes. Cette mémoire est essentielle à la durabilité de la protection vaccinale.

- **Tolérance immunitaire :** Le système mucosal est également capable d'induire une tolérance immunitaire envers les antigènes non pathogènes, contribuant à éviter les réactions inflammatoires excessives contre les composantes du microbiote ou les allergènes.

Cette orchestration fine des réponses adaptatives, associée à la production d'IgA sécrétoires, explique le fort intérêt de la vaccination nasale pour induire une immunité protectrice à la porte d'entrée des agents infectieux(20).

c. Parcours d'un pathogène dans les voies aériennes supérieures

Pour résumer tout cela, lorsqu'un agent pathogène (virus, bactérie ou autre micro-organisme) pénètre dans les voies aériennes supérieures, il fait face à une série de barrières et de mécanismes immunitaires successifs destinés à prévenir son infection et sa dissémination.

À l'entrée des voies respiratoires, le pathogène est d'abord confronté au tapis mucociliaire formé par le mucus sécrété par les cellules caliciformes et les glandes sous-muqueuses, et déplacé par les cils de l'épithélium respiratoire. Ce dispositif emprisonne la majorité des particules inhalées et les évacue vers la gorge. Pour qu'un pathogène infecte efficacement, il doit d'abord contourner ou surmonter cette barrière.

Les cellules épithéliales et les cellules immunitaires résidentes (macrophages, cellules dendritiques, neutrophiles) détectent la présence du pathogène via des récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires (PRRs). Cela déclenche la production rapide de cytokines pro-inflammatoires et d'interférons qui créent un environnement hostile au pathogène, recrutent davantage de cellules immunitaires et limitent la réplication virale ou bactérienne. Le pathogène doit alors résister à la phagocytose et à cette réponse inflammatoire pour progresser.

Pour établir une infection plus durable, certains pathogènes développent des stratégies pour éviter la capture antigénique par les cellules dendritiques et la présentation aux lymphocytes T, contournant ainsi l'activation optimale de l'immunité adaptative.

Si le pathogène est partiellement contrôlé mais persiste, les lymphocytes T et B spécifiques sont activés dans les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses. La production locale d'anticorps, notamment des IgA sécrétoires, participe à la neutralisation. L'activation des lymphocytes T cytotoxiques entraîne la destruction des cellules infectées.

Après la clairance de l'infection, une mémoire immunitaire durable est constituée. Des lymphocytes mémoires T et B résident désormais dans la muqueuse et les ganglions

lymphatiques drainants, prêts à répondre plus rapidement et efficacement lors d'une exposition ultérieure au même agent pathogène.

Ainsi, pour qu'un agent pathogène provoque une infection, il doit franchir plusieurs niveaux de défense : barrière muqueuse et mécanique, réponse innée locale, puis immunité adaptative. La survenue de symptômes cliniques témoigne généralement d'une activation immunitaire intense. Lors d'une éventuelle réinfection, la mémoire immunitaire favorise la protection rapide, limitant ou empêchant la maladie.

II. La COVID-19

1. Description du virus

A. Classification et Taxonomie

Le virus SARS-CoV-2, responsable de la pandémie de COVID-19 appartient à la famille des Coronaviridae et au genre Betacoronavirus, qui inclut également les virus responsables du SRAS et du MERS. Ces virus sont connus pour infecter les mammifères et les oiseaux(21). Voici sa classification détaillée (22):

- **Royaume** : Orthornavirae
- **Phylum** : Pisuviricota
- **Classe** : Pisoniviricetes
- **Ordre** : Nidovirales
- **Sous-ordre** : Cornidovirineae
- **Famille** : Coronaviridae
- **Sous-famille** : Orthocoronavirinae
- **Genre** : Betacoronavirus
- **Sous-genre** : Sarbecovirus
- **Espèce**: Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus
- **Virus** : SARS-CoV-2

B. Structure du virus

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé avec une structure complexe composée de plusieurs protéines et d'un génome à ARN simple brin de polarité positive. Son diamètre varie entre 60 et 140 nm de diamètre et son génome, d'environ 30 000 nucléotides, code

diverses protéines essentielles à son cycle de vie. Sa morphologie présente de nombreuses projections en forme de spicules à sa surface formées par la protéine Spike (S) qui jouent un rôle clé dans l'attachement et l'entrée du virus dans les cellules hôtes(23).

C. Protéines de structure

Le SARS-CoV-2 possède quatre protéines structurales principales, qui jouent des rôles essentiels dans son cycle de vie, sa morphologie et sa pathogénicité :

1. La protéine Spike (S) est une glycoprotéine transmembranaire qui forme des spicules à la surface du virus, lui donnant son aspect caractéristique en couronne. Elle est composée de deux sous-unités fonctionnelles :
 - La sous-unité S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur RBD. Celui-ci se lie au récepteur ACE2 sur les cellules hôtes. Cette interaction est essentielle pour l'attachement du virus à la cellule.
 - La sous-unité S2 est responsable de la fusion de la membrane virale avec la membrane cellulaire, permettant ainsi l'entrée du matériel génétique viral dans la cellule hôte(24).

La protéine Spike est également la principale cible des anticorps neutralisants et des vaccins puisqu'elle joue un rôle clé dans l'infection virale(25).

2. La protéine de l'enveloppe (E) est une petite protéine transmembranaire impliquée dans plusieurs étapes du cycle de vie viral. Elle joue un rôle crucial dans :
 - L'assemblage et la libération des virions puisqu'elle participe à la formation et la courbure de la membrane virale, facilitant l'assemblage des virions
 - La pathogénicité puisqu'elle est impliquée dans la modulation de la réponse immunitaire de l'hôte, contribuant ainsi à la virulence du virus(26).
3. La protéine de la membrane (M) est la protéine structurale la plus abondante. Elle joue un rôle central dans la morphologie du virus et l'assemblage des virions. La protéine M interagit avec les autres protéines structurales, notamment les protéines S et E pour former la particule virale(27).
4. La protéine de la nucléocapside (N) s'associe à l'ARN virale pour former la nucléocapside, protégeant ainsi le génome viral. En plus de ce rôle structural, elle joue également un rôle dans :
 - La transcription et la réplication virale, en facilitant l'organisation de l'ARN au sein du complexe de réplication.
 - La régulation de la réponse immunitaire en interagissant avec les voies de signalisation cellulaire de l'hôte pour moduler la réponse à l'infection(26).

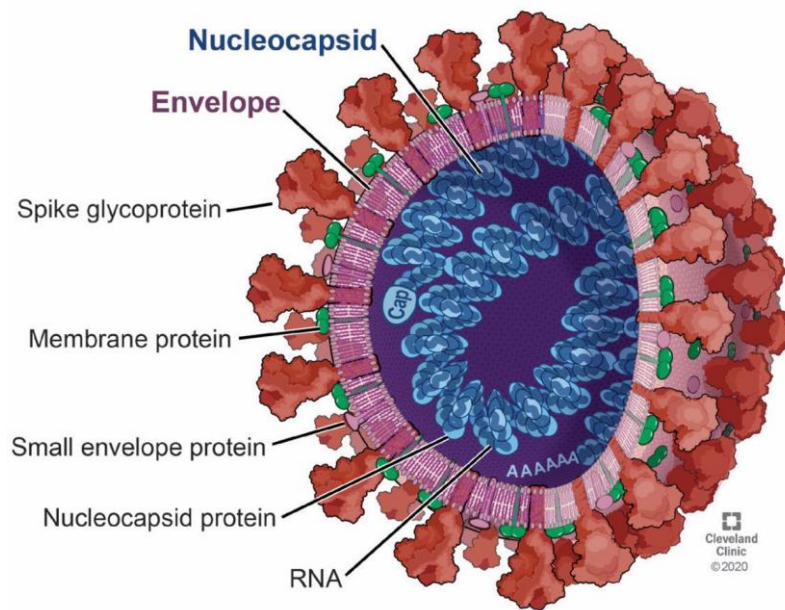


FIGURE 6 : STRUCTURE D'UN CORONAVIRUS(28)

D. Cycle de réplication

Le cycle de réplication du SARS-CoV-2 se déroule en plusieurs étapes :

1. Pour entrer dans la cellule hôte, le virus utilise sa protéine Spike pour se lier aux récepteurs ACE2 présents sur la surface de celle-ci. Cette liaison est facilitée par des cofacteurs tels que l'héparane sulfate et la neuropiline-1, qui renforcent l'affinité du virus pour la cellule. Une fois attaché, le virus entre dans la cellule par endocytose ou fusion membranaire.
2. Une fois entré, le virus libère ensuite son ARN génomique dans le cytoplasme de la cellule hôte.
3. Cet ARN viral est traduit en une grande polyprotéine qui est ensuite clivée par des protéases virales pour former les protéines non structurales nécessaires à la réplication. Ces protéines s'assemblent pour former le complexe de réplication-transcription (RTC) qui synthétise de nouveaux ARN viraux, à la fois génomiques et subgénomiques.
4. Les nouveaux ARN génomiques et les protéines virales structurales sont assemblés dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi pour former des virions. Ces virions sont ensuite transportés vers la membrane plasmique dans des vésicules et libérés par exocytose.
5. Les nouveaux virions sont libérés de la cellule hôte, prêts à infecter d'autres cellules. Ce processus peut entraîner la mort de la cellule hôte et contribuer à la propagation de l'infection dans l'organisme(29).

Dans certains organes comme les poumons, la densité des cellules épithéliales favorise la propagation du virus. Il arrive que les cellules infectées fusionnent avec les cellules voisines, formant des syncytia, des cellules géantes englobant plusieurs cellules productrices de virus qui finissent par mourir. Bien que leur rôle soit encore flou, ces syncytia ont été retrouvés chez une grande partie des patients atteints de formes graves de la maladie(30).

E. La maladie

a. Les symptômes de la maladie

TABLEAU 1 : TABLEAU RECAPITULATIF DE LA PREVALENCE DES SYMPTOMES DE LA COVID-19(31)

Symptômes courant (>50%)	Symptômes moins fréquents (< 50%)	Symptômes rares (< 10%)	Complications graves
Fièvre : 44 % à 91 % des patients. Toux : 57 % à 74 % des patients. Essoufflement : 31 % à 63 % des patients. Fatigue : 31 % à 70 % des patients. Perte d'appétit : 39 % à 84 % des patients. Troubles de l'odorat ou du goût : 54 % à 88 % des patients.	Production d'expectoration : 28% à 33% des patients. Douleurs musculaires : 11% à 44% des patients. Douleur thoracique : 16% à 36% des patients. Diarrhée : 5% à 24% des patients. Nausées/vomissements : 5% à 19% des patients. Maux de tête : 6 à 70% des patients. Etourdissements : 9 à 17% des patients. Mal de gorge : 11 à 13% des patients.	Confusion Ecoulement nasal Evanouissement Manifestations cutanées	Syndrome de détresse respiratoire aigüe : 5% des patients hospitalisés(32) Thrombose veineuse : 14,1% des patients en soins intensifs Embolie pulmonaire : 7,8% des patients en soins intensifs(33) Myocardite : 0,14% des patients.(34) Insuffisance rénale aigüe : 28% des patients hospitalisés. (35) Accident vasculaire cérébral : 5% des patients hospitalisés.(36) Encéphalopathie : 32% des patients hospitalisés(37)

b. Période d'incubation

Initialement, la durée médiane d'incubation du COVID-19 était estimée à environ 5 jours, avec une fourchette allant de 2 à 14 jours. Cependant, l'émergence de nouveaux variants a modifié cette période.

Les différents variants du SARS-CoV-2 ont montré des variations dans la durée d'incubation. Une étude a rapporté des durées médianes d'incubation de 5 jours pour le

variant Alpha, 4,5 jours pour le Beta, 4,4 jours pour le Delta et 3,4 jours pour l'Omicron(38).

c. Période de contagiosité

Les personnes atteintes de la COVID-19 peuvent être contagieuses jusqu'à 3 jours avant l'apparition des symptômes. Cette phase, dite présymptomatique, signifie qu'une personne peut transmettre le virus sans présenter de signes visibles de la maladie(39).

Après le début des symptômes, la période de contagiosité peut varier. Selon l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), elle s'étend de quelques jours avant jusqu'à 10 jours après le début des symptômes, durée pouvant être prolongée chez les personnes immunodéprimées(40).

Il est également possible pour des individus infectés de ne présenter aucun symptôme tout en étant contagieux, ces personnes asymptomatiques peuvent alors transmettre le virus, rendant la détection et le contrôle de la propagation plus complexes(41).

Plusieurs éléments peuvent affecter la durée et l'intensité de la contagiosité :

- **La charge virale :** Les niveaux d'ARN viral semblent être à leur maximum peu avant ou peu après l'apparition des symptômes, augmentant le risque de transmission pendant cette période.
- **La sévérité de la maladie :** Les personnes développant une forme grave de la COVID-19 peuvent être contagieuses plus longtemps que celles présentant des symptômes légers ou modérés(39).

d. Cas du COVID asymptomatique et du COVID long

Les infections asymptomatiques au COVID-19 sont caractérisées par l'absence de symptômes cliniques chez des individus testés positifs au SARS-CoV-2. Ces cas représentent une proportion significative des infections, estimée à environ 25 %.

Malgré l'absence de symptômes, les personnes asymptomatiques peuvent transmettre le virus. Environ 50 % des transmissions surviennent durant la phase présymptomatique, c'est-à-dire avant l'apparition des symptômes chez la personne infectée(42).

La détection des cas asymptomatiques constitue un obstacle important pour le contrôle de la pandémie car ces individus, ne ressentant pas de malaise, sont moins susceptibles de se faire tester ou de s'isoler, contribuant ainsi à la propagation silencieuse du virus. Des stratégies de dépistage élargi, y compris le test des personnes asymptomatiques, ont été proposées pour identifier ces porteurs silencieux et limiter la transmission(43).

A l'inverse des cas asymptomatiques du COVID-19, une autre dimension de la maladie retient particulièrement l'attention : le COVID long. Également désigné sous les termes de « syndrome post-COVID-19 » ou « COVID persistant », il se manifeste par la prolongation de certains symptômes bien après l'issue de l'infection.

Selon l'Organisation mondiale de la santé, le COVID long correspond à une affection qui peut apparaître chez des personnes ayant contracté de manière confirmée ou probable le SARS-CoV-2. Elle survient en général dans un délai de trois mois après le début de la maladie et se caractérise par des symptômes qui durent au moins deux mois, sans qu'une autre cause ne permette de les expliquer. Ces manifestations peuvent être totalement nouvelles, prolonger les signes initiaux de l'infection ou encore évoluer par phases, avec des périodes d'atténuation et de réapparition (44).

Le COVID long englobe une variété de symptômes touchant divers systèmes de l'organisme. Parmi les plus fréquemment rapportés :

- **Fatigue intense** : Une sensation d'épuisement disproportionnée par rapport à l'activité effectuée.
- **Dyspnée** : Difficultés respiratoires ou essoufflement lors d'efforts minimes.
- **Dysfonctionnements cognitifs** : Souvent décrits comme du « brouillard cérébral », incluant des troubles de la concentration et de la mémoire.
- **Douleurs thoraciques et musculaires** : Inconfort ou douleurs persistantes dans la poitrine et les muscles.
- **Troubles du sommeil** : Insomnies ou sommeil non réparateur.
- **Symptômes gastro-intestinaux** : Nausées, diarrhées ou douleurs abdominales.
- **Problèmes cutanés** : Prurit, urticaire, chute de cheveux ou pseudo-engelures aux mains et aux pieds
- **Problèmes oculaires** : larmoiements, yeux rouges, démangeaisons, fatigue oculaire ou des troubles de la vision.

Ces symptômes peuvent fluctuer, apparaître ou disparaître, rendant le diagnostic et la prise en charge complexes(45).

La prévalence du COVID long varie selon les études et les populations étudiées. Une étude a estimé qu'environ 10 % des personnes infectées par le SARS-CoV-2 présentent des symptômes persistants au-delà de 12 semaines. Les femmes, les personnes âgées de 35 à 69 ans, ainsi que celles ayant présenté une forme initiale sévère de la maladie semblent plus à risque de développer un COVID long(46).

Les mécanismes sous-jacents au COVID long ne sont pas encore entièrement élucidés, mais plusieurs hypothèses sont avancées :

- Présence résiduelle du virus ou de fragments viraux dans l'organisme, stimulant une réponse immunitaire continue.

- Réponse immunitaire excessive ou inappropriée entraînant une inflammation chronique.
- Lésions directes causées par le virus sur divers organes, notamment les poumons, le cœur et le système nerveux.
- Dysfonctionnement du système nerveux autonome conduisant à des symptômes comme la tachycardie orthostatique posturale (POTS).

Ces mécanismes peuvent interagir entre eux, contribuant à la diversité et à la complexité des symptômes observés(47).

La gestion du COVID long nécessite une approche multidisciplinaire adaptée aux symptômes spécifiques de chaque patient. Les stratégies incluent :

- Programmes d'exercices graduels pour améliorer l'endurance et réduire la fatigue.
- Thérapies cognitivo-comportementales pour aider à gérer l'anxiété, la dépression et les troubles du sommeil.
- Médicaments pour soulager des symptômes spécifiques tels que la douleur ou les troubles gastro-intestinaux.
- Consultations avec des spécialistes (pneumologues, cardiologues, neurologues) en fonction des manifestations cliniques.

La recherche se poursuit pour identifier des traitements spécifiques et comprendre les mécanismes du COVID long. Des études récentes explorent l'utilisation de la naltrexone à faible dose pour atténuer certains symptômes, avec des résultats préliminaires prometteurs(48).

e. Perte du goût et de l'odorat

La perte de l'odorat (anosmie) et celle du goût (agueusie) font partie des symptômes les plus fréquemment observés lors d'une infection par le SARS-CoV-2. Dès les premières vagues de la pandémie, un grand nombre de patients ont rapporté une disparition brutale de ces sens, y compris chez certains ne présentant aucun autre signe clinique associé.

D'après une fiche d'information du Portail Santé Montérégie, environ 60 % des personnes infectées par la COVID-19 auraient signalé une perte de l'odorat(49). Cette anosmie est fréquemment accompagnée d'une agueusie, les deux perceptions étant étroitement interconnectées. Bien que les mécanismes exacts à l'origine de ces troubles sensoriels restent encore mal compris, plusieurs pistes ont été évoquées. Une étude publiée sur arXiv avance notamment que les interactions entre la protéine spike du SARS-CoV-2 et certains canaux cationiques transitoires (TRP) pourraient être impliquées dans la survenue de ces symptômes(50).

La majorité des patients récupère leur odorat et leur goût dans les semaines suivant l'infection. Cependant, pour certains, ces troubles peuvent persister pendant plusieurs mois. Une étude italienne, rapportée par VIDAL, a suivi des patients sur une période de trois ans et a observé une diminution progressive de la prévalence des troubles de l'odorat et du goût : 31,8 % à un an, 20,5 % à deux ans et 15,9 % à trois ans après l'infection initiale(51).

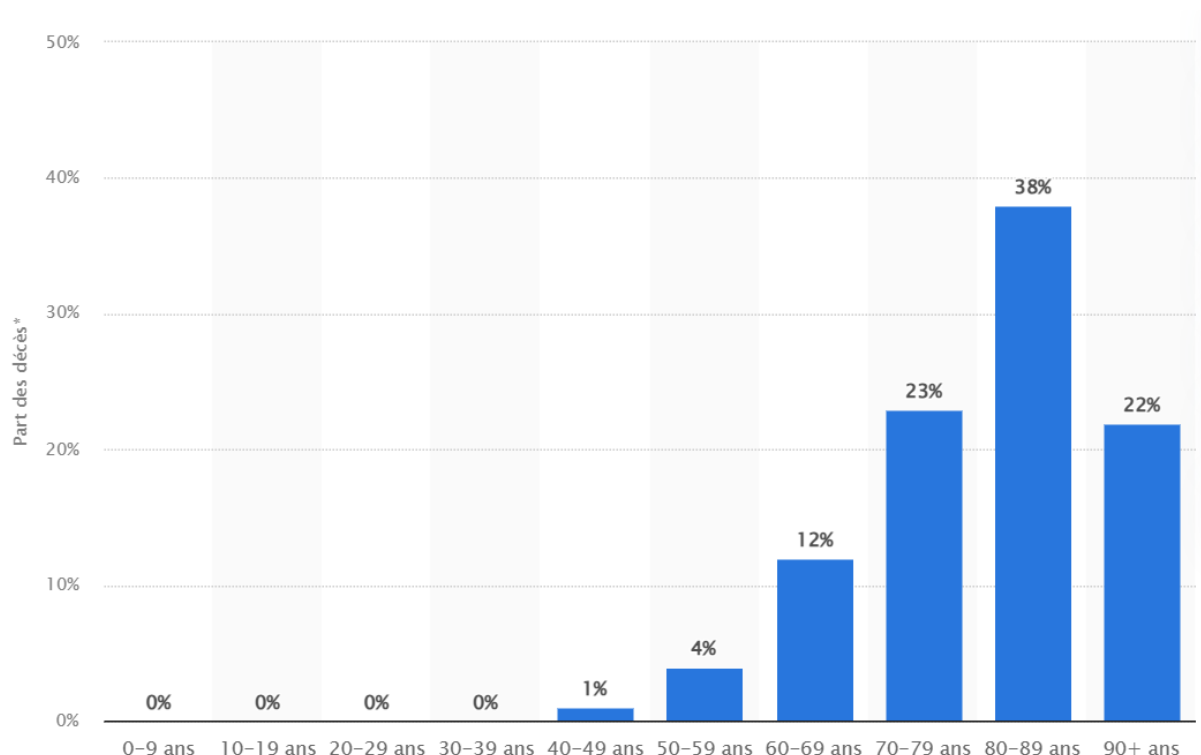
Lorsque la perte de l'odorat et du goût persiste, elle peut avoir un impact notable sur la qualité de vie. De nombreuses personnes touchées rapportent une réduction du plaisir à manger, ce qui peut entraîner une baisse de l'appétit, ou à l'inverse, une tendance à ajouter davantage de sel ou de sucre pour tenter de retrouver une sensation de saveur. Par ailleurs, l'anosmie représente un risque pour la sécurité au quotidien, en empêchant de percevoir des odeurs potentiellement dangereuses comme celles de la fumée ou d'une fuite de gaz. Le Portail Santé Montérégie mentionne aussi les effets que ces troubles sensoriels peuvent avoir sur la vie sociale et affective, en réduisant le plaisir lié à certaines odeurs agréables, telles que celles d'un plat cuisiné, d'un parfum ou de la présence de proches.

Pour favoriser la récupération de l'odorat, des stratégies de rééducation olfactive sont recommandées. Cette méthode consiste à exposer régulièrement le patient à une série d'odeurs spécifiques pour stimuler les voies olfactives et encourager la régénération neuronale. Le Portail Santé Montérégie propose l'utilisation de pots contenant des substances odorantes fortes, comme des grains de café ou des bâtons de cannelle, à sentir quotidiennement(49).

Par ailleurs, des recherches menées par l'INRAE et l'École nationale vétérinaire d'Alfort ont montré que les corticoïdes, en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, peuvent améliorer la récupération des capacités olfactives lorsqu'ils sont administrés précocement après l'apparition des symptômes(52).

F. Epidémiologie de la maladie

Depuis son apparition en décembre jusqu'au 18 août 2023, le virus a infecté plus de 769,77 millions de personnes et causé environ 6,95 millions de décès à travers le monde dont 167.985 en France. Le taux de létalité du virus est évalué à entre 0,2 % et 3%(53).



GRAPHIQUE 1 : DECES DUS A LA COVID-19 SELON L'AGE DES FRANÇAIS 2020-2022(53)

Ce graphique dévoile la distribution des personnes décédées du COVID-19 en France entre le 13 mars 2020 et le 21 avril 2022, selon la tranche d'âge. Parmi les décédés du COVID depuis le début de la pandémie, plus de 90% avaient plus de 60 ans. La tranche d'âge la plus touchée a été celle des 80-89 ans(53).

G. Transmission et pathogénicité

Le SARS-CoV-2 se transmet principalement par les gouttelettes respiratoires et les aérosols produits lorsqu'une personne infectée tousse, éternue, parle ou respire profondément. Ces particules peuvent être inhalées par une autre personne ou entrer en contact avec les yeux, le nez ou la bouche, entraînant une infection. La transmission est facilitée dans les espaces intérieurs mal ventilés et bondés, où les aérosols peuvent rester en suspension dans l'air ou se déplacer sur de plus longues distances

On retrouve plusieurs modes de transmission :

1. La transmission par gouttelettes respiratoires ($> 5\mu\text{m}$), expulsées lors de la toux, des éternuements ou de la parole. Elles peuvent atteindre les muqueuses des voies respiratoires supérieures d'une personne à proximité (généralement à moins de 1 mètre).
2. La transmission par aérosols ($< 5\mu\text{m}$) qui peuvent rester en suspension dans l'air pendant de longues périodes et se déplacer sur des distances plus importantes, surtout dans des espaces fermés et mal ventilés.

3. La transmission par contact (fomite) puisque le virus peut survivre sur des surfaces pendant plusieurs heures à plusieurs jours selon le type de surface et les conditions environnementales. La personne peut donc être infectée en touchant une surface contaminée, puis en portant ses mains à son visage(54).

On retrouve également plusieurs facteurs influençant la transmission :

1. La charge virale, qui correspond à la quantité de virus présente dans les sécrétions respiratoires d'une personne infectée et qui influence la probabilité de transmission.
2. La durée d'exposition, plus le contact avec une personne infectée est long, plus la probabilité d'infection augmente.
3. La ventilation, une bonne ventilation réduit la concentration de particules virales en suspension dans l'air diminuant ainsi le risque de transmission(55).

H. Variabilité générique et évolution

Les mutations sont des modifications ponctuelles du matériel génétique qui surviennent lors de la réplication virale. Chez les virus à ARN, le taux de mutation est généralement élevé en raison de l'absence ou de l'inefficacité des mécanismes de correction des erreurs de l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp). Cependant, les coronavirus, y compris le SARS-CoV-2, possèdent une exoribonucléase (nsp14-ExoN) qui leur confère une certaine capacité de correction, réduisant ainsi le taux de mutations par rapport à d'autres virus à ARN(56).

Outre les erreurs de réplication, d'autres mécanismes contribuent à la variabilité génétique du SARS-CoV-2 :

- La recombinaison génétique qui permet l'échange de segments génomiques entre différents virus lors d'une co-infection, conduisant à l'émergence de virus recombinants avec de nouvelles combinaisons génétiques.
- La pression sélective grâce aux mutations qui confèrent un avantage sélectif, telles qu'une meilleure transmissibilité ou une évasion immunitaire. Elles sont favorisées et peuvent devenir prédominantes dans la population virale(57).

Les mutations ne sont pas réparties uniformément sur le génome du SARS-CoV-2. Certaines régions sont particulièrement sujettes aux modifications, notamment :

- La protéine Spike (S) qui est essentielle pour l'entrée du virus dans les cellules hôtes en se liant au récepteur ACE2. Des mutations dans le domaine de liaison au récepteur (RBD) peuvent modifier l'affinité du virus pour ACE2, influençant ainsi sa transmissibilité. Par exemple, la mutation D614G, située dans la protéine Spike, est devenue dominante au cours de la pandémie et a été associée à une transmissibilité accrue.

- La protéine de nucléocapside (N) qui est impliquée dans l'encapsidation de l'ARN viral, des mutations dans cette protéine peuvent affecter la stabilité du génome viral et la régulation de la réplication.
- Les protéines non structurales (nsp) notamment nsp12 (RdRp) et nsp14 (exoribonucléase). Leurs mutations peuvent influencer la fidélité de la réplication et la réponse aux antiviraux(58).

Les mutations peuvent entraîner diverses conséquences sur le virus :

Certaines mutations augmentent la capacité du virus à se propager entre les individus. Par exemple, la mutation D614G dans la protéine Spike a été associée à une transmissibilité accrue(59).

D'autres modifications génétiques peuvent influencer la sévérité de la maladie en altérant la capacité du virus à se répliquer ou à échapper aux défenses immunitaires de l'hôte(58).

On retrouve également des mutations qui permettent au virus d'échapper à la neutralisation par les anticorps, réduisant ainsi l'efficacité des réponses immunitaires naturelles ou induites par la vaccination. Par exemple, des mutations dans le RBD de la protéine Spike peuvent diminuer la reconnaissance par les anticorps neutralisants.

Enfin, les mutations peuvent également affecter la sensibilité des tests diagnostiques et l'efficacité des traitements antiviraux. Par exemple, des mutations dans la RdRp peuvent influencer la réponse au remdesivir, un antiviral utilisé contre la COVID-19(60).

a. Un frein pour la recherche de vaccins et traitements ?

La variabilité génétique du SARS-CoV-2 représente à la fois un défi et une opportunité pour la recherche de traitements et de vaccins. Les mutations du virus, notamment au niveau de la protéine Spike, posent plusieurs problèmes. Certaines mutations permettent au virus d'échapper à la réponse immunitaire induite par les vaccins ou les infections antérieures, réduisant ainsi l'efficacité vaccinale(61). De plus, l'efficacité des traitements à base d'anticorps monoclonaux peut diminuer à cause de ces mutations, rendant certains traitements moins performants contre les nouveaux variants(62). Cette variabilité oblige également les fabricants à ajuster régulièrement les formulations vaccinales pour cibler les nouvelles variantes, ce qui complique la logistique et la distribution (63).

b. Une potentielle opportunité pour la recherche ?

Cependant, cette variabilité génétique offre également des pistes prometteuses pour la recherche. Les scientifiques s'orientent vers le développement de vaccins universels,

ciblant des régions plus stables du virus, moins sujettes aux mutations, afin de fournir une protection plus large contre diverses variantes (64). En parallèle, des traitements antiviraux, comme la plitidepsine, montrent une efficacité en bloquant des processus essentiels à la réplication virale, indépendamment des mutations présentes(65). La capacité à séquencer rapidement les nouvelles variantes grâce à la surveillance génomique permet également d'adapter les traitements et de prévenir des vagues épidémiques majeures (66).

La variabilité génétique stimule également l'innovation en immunothérapie. Elle pousse à développer des approches plus robustes, comme les vaccins à large spectre ou les thérapies combinées, réduisant ainsi le risque d'échappement viral (67).

2. Description des variants

A. Alpha (B.1.1.7)

Le variant Alpha a été détecté pour la première fois en septembre 2020 dans le Kent, en Angleterre. Les deux premiers génomes appartenant à ce lignage ont été collectés les 20 et 21 septembre 2020. Il est probable que ce variant ait émergé à la mi-septembre 2020 à Londres ou dans le Kent.

Le variant Alpha se distingue par plusieurs mutations notables, notamment :

- **N501Y** : Cette mutation implique un changement de l'asparagine (N) en tyrosine (Y) à la position 501 de la protéine Spike, située dans le domaine de liaison au récepteur (RBD). Elle est associée à une augmentation de l'affinité pour le récepteur ACE2 humain, ce qui peut accroître la transmissibilité du virus.
- **Délétion 69-70 (Δ 69-70)** : La suppression des acides aminés histidine et valine aux positions 69 et 70 de la protéine Spike est liée à une augmentation de l'infectiosité du virus.
- **P681H** : Cette mutation concerne le changement de la proline (P) en histidine (H) à la position 681, située près du site de clivage de la furine, ce qui pourrait influencer l'entrée du virus dans les cellules hôtes.

Par rapport aux souches antérieures du SARS-CoV-2, le variant Alpha présente une transmissibilité accrue, estimée entre 40 et 80 % supérieure à celle des souches précédentes. Cette augmentation est attribuée aux mutations présentes dans la protéine Spike, notamment N501Y et Δ 69-70, qui améliorent l'affinité du virus pour le récepteur ACE2 et potentiellement sa capacité à échapper à certaines réponses immunitaires.

Après sa détection initiale au Royaume-Uni, le variant Alpha s'est rapidement propagé à l'échelle mondiale. D'ici mai 2021, il avait été détecté dans environ 120 pays. Sa propagation rapide a conduit de nombreux pays à imposer des restrictions de voyage en provenance du Royaume-Uni pour tenter de limiter sa diffusion(68).

B. Beta (B.1.351)

Le variant Beta a été détecté pour la première fois en mai 2020 en Afrique du Sud. Il a été signalé par le département de la santé du pays le 18 décembre 2020.

Le variant Beta se distingue par plusieurs mutations notables, notamment :

- **K417N** : Cette mutation implique un changement de la lysine (K) en asparagine (N) à la position 417 de la protéine Spike.
- **E484K** : Changement de l'acide glutamique (E) en lysine (K) à la position 484.
- **N501Y** : Changement de l'asparagine (N) en tyrosine (Y) à la position 501.

Ces mutations se situent dans le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine Spike, ce qui peut augmenter l'affinité du virus pour le récepteur ACE2 humain et potentiellement affecter l'efficacité des anticorps neutralisants.

Par rapport aux autres variants, le variant Beta présente les mutations K417N et E484K, qui ne sont pas présentes dans le variant Alpha. De plus, le variant Beta ne possède pas la délétion 69-70 observée dans le variant Alpha. Ces différences génétiques peuvent influencer la transmissibilité du virus et sa capacité à échapper à la réponse immunitaire.

Après sa détection initiale en Afrique du Sud, le variant Beta s'est propagé à d'autres pays. Cependant, sa prévalence mondiale est restée relativement limitée par rapport à d'autres variants préoccupants. En mars 2022, l'Organisation mondiale de la santé a déclassé le variant Beta, indiquant qu'il n'était plus en circulation(69,70).

C. Gamma (P.1)

Le variant Gamma a été détecté pour la première fois en novembre 2020 à Manaus, la capitale de l'État d'Amazonas au Brésil. Il a été identifié au Japon le 6 janvier 2021 chez quatre voyageurs en provenance du Brésil.

Le variant Gamma se distingue par plusieurs mutations notables, notamment :

- **N501Y** : Cette mutation implique un changement de l'asparagine (N) en tyrosine (Y) à la position 501 de la protéine Spike, située dans le domaine de liaison au récepteur (RBD).
- **E484K** : Changement de l'acide glutamique (E) en lysine (K) à la position 484, également dans le RBD.
- **K417T** : Changement de la lysine (K) en thréonine (T) à la position 417.

Ces mutations, en particulier N501Y et E484K, sont associées à une augmentation de l'affinité pour le récepteur ACE2 humain et peuvent influencer la transmissibilité du virus ainsi que sa capacité à échapper à la réponse immunitaire.

Par rapport aux autres variants préoccupants, le variant Gamma partage certaines mutations avec le variant Beta (B.1.351), telles que N501Y et E484K, mais diffère par la mutation K417T (au lieu de K417N dans le variant Beta). Ces différences peuvent influencer la structure de la protéine Spike et, par conséquent, l'interaction du virus avec le système immunitaire.

Après sa détection initiale au Brésil, le variant Gamma s'est rapidement propagé à l'échelle mondiale. Il a été détecté dans de nombreux pays, notamment au Japon, aux États-Unis et en Europe. Cependant, sa prévalence a diminué au fil du temps, étant supplantée par d'autres variants plus transmissibles, tels que le variant Delta et, plus tard, le variant Omicron(71).

D. Delta (B.1.617.2)

Le variant Delta a été détecté pour la première fois en Inde le 5 octobre 2020. Il a été désigné comme variant préoccupant par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) le 11 mai 2021.

Le variant Delta se distingue par plusieurs mutations notables dans la protéine Spike, notamment :

- **L452R** : Cette mutation implique un changement de la leucine (L) en arginine (R) à la position 452. Elle est associée à une affinité accrue pour le récepteur ACE2 humain, ce qui peut augmenter la transmissibilité du virus.
- **T478K** : Changement de la thréonine (T) en lysine (K) à la position 478, situé dans le domaine de liaison au récepteur (RBD), pouvant influencer la capacité du virus à échapper à la neutralisation par les anticorps.
- **P681R** : Cette mutation concerne le changement de la proline (P) en arginine (R) à la position 681, près du site de clivage de la furine, ce qui pourrait faciliter l'entrée du virus dans les cellules hôtes.

Par rapport aux variants précédents, le variant Delta présente une transmissibilité accrue, estimée à environ 50 % supérieure à celle du variant Alpha (B.1.1.7). Cette augmentation est attribuée aux mutations présentes dans la protéine Spike, notamment L452R et P681R, qui améliorent l'affinité du virus pour le récepteur ACE2 et facilitent son entrée dans les cellules. De plus, certaines mutations peuvent réduire l'efficacité de la neutralisation par les anticorps, affectant potentiellement l'efficacité des vaccins.

Après sa détection initiale en Inde, le variant Delta s'est rapidement propagé à l'échelle mondiale. En novembre 2021, il avait été détecté dans plus de 179 pays. En juin 2021,

l'OMS a indiqué que le variant Delta était en passe de devenir la souche dominante à l'échelle mondiale(72).

E. Omicron (B.1.1.529)

Le variant Omicron a été détecté pour la première fois en novembre 2021 en Afrique du Sud et au Botswana. Il a été signalé à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) le 24 novembre 2021.

Omicron se distingue par un nombre inhabituellement élevé de mutations, notamment dans la protéine Spike, qui est la cible principale des vaccins actuels. Certaines de ces mutations sont préoccupantes, car elles pourraient affecter la transmissibilité du virus, l'efficacité des vaccins, ainsi que le risque de réinfection.

Par rapport aux variants précédents, Omicron présente un nombre beaucoup plus élevé de mutations, en particulier sur la protéine Spike. Ces mutations pourraient conférer au virus une capacité accrue à échapper à la réponse immunitaire, que ce soit après une infection naturelle ou une vaccination. De plus, des données préliminaires suggèrent qu'Omicron pourrait être associé à un risque accru de réinfection par rapport aux autres variants préoccupants.

Après sa détection initiale en Afrique australe, Omicron s'est rapidement propagé à travers le monde. En quelques semaines, des cas ont été signalés sur tous les continents, conduisant de nombreux pays à imposer des restrictions de voyage et à renforcer les mesures de santé publique pour tenter de limiter sa diffusion(73).

a. Sous-variant KP.3.1.1

Le variant Omicron a donné naissance à de nombreux sous-variants au fil du temps. Parmi eux, le sous-variant KP.3.1.1 a récemment attiré l'attention en raison de sa propagation notable.

Le sous-variant KP.3.1.1 a été détecté pour la première fois en 2024. Il est issu du lignage KP.3, lui-même descendant de la lignée JN.1, une branche de la famille Omicron.

Par rapport à son lignage parental KP.3, KP.3.1.1 présente des mutations supplémentaires, notamment une délétion de la sérine en position 31 de la protéine Spike (S:S31del). Cette délétion pourrait jouer un rôle significatif dans les caractéristiques virologiques de ce sous-variant.

En France, KP.3.1.1 est devenu majoritaire depuis juillet 2024, représentant environ 48 % des séquences analysées. Sa propagation a également été observée dans d'autres pays, notamment aux États-Unis, où il a été responsable de plus d'un tiers des nouveaux cas durant l'été 2024(74,75).

F. Variant XEC

Le variant XEC est une souche émergente du SARS-CoV-2 qui a récemment attiré l'attention en raison de sa propagation rapide et de ses caractéristiques distinctes.

Le variant XEC a été détecté pour la première fois en Allemagne en juin 2024. Depuis lors, il s'est rapidement propagé à travers l'Europe et d'autres régions du monde.

XEC est un recombinant issu des sous-variants KS.1.1 et KP.3.3, tous deux descendants de la lignée Omicron. Cette recombinaison a conduit à un ensemble unique de mutations, notamment dans la protéine Spike, qui pourraient influencer sa transmissibilité et sa capacité à échapper à la réponse immunitaire.

Par rapport aux variants précédents, XEC présente une transmissibilité accrue, ce qui a conduit à une augmentation rapide de sa prévalence dans plusieurs régions. Cependant, les données actuelles ne suggèrent pas une augmentation de la gravité de la maladie associée à ce variant. Les symptômes observés restent similaires à ceux des autres souches d'Omicron, incluant congestion, toux, fatigue et maux de tête.

Après son identification initiale en Allemagne, XEC s'est propagé à travers l'Europe et a été détecté dans au moins 25 États aux États-Unis d'ici septembre 2024. En décembre 2024, il représentait environ 45 % des infections à COVID-19 aux États-Unis, devenant ainsi la souche dominante(76–78).

G. Variant NB.1.8.1

Le variant NB.1.8.1, également surnommé « Nimbus », est un sous-lignage recombiné du SARS-CoV-2 dérivé du variant XDV.1.5.1. Le premier échantillon de ce variant a été collecté le 22 janvier 2025. Il a été officiellement classé « variant sous surveillance » par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) le 23 mai 2025.

NB.1.8.1 présente plusieurs mutations spécifiques dans la protéine Spike par rapport aux variants dominants antérieurs, notamment :

- T22N, F59S, G184S, A435S, V445H, et T478I par rapport à LP.8.1 (variant dominant précédent)
- T22N, F59S, G184S, A435S, F456L, T478I, et Q493E par rapport à JN.1

Les mutations en position 445 augmentent l'affinité de liaison à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 humaine (hACE2), ce qui pourrait accroître la transmissibilité. La mutation A435S réduit la neutralisation par plusieurs anticorps monoclonaux des classes 1 et 1/4, tandis que la mutation T478I favorise l'évasion immunitaire contre les anticorps des classes 1/2.

Au 18 mai 2025, 518 séquences génomiques de NB.1.8.1 ont été soumises à la base GISAID, issues de 22 pays. Ce variant a connu une rapide progression, représentant 10,7% des séquences mondiales durant la semaine épidémiologique 17 de 2025 (21-27 avril), contre 2,5% seulement quatre semaines auparavant. Cette hausse est observée dans plusieurs régions OMS : région du Pacifique occidental (jusqu'à 11,7%), Amériques (4,9%) et Europe (6%). La présence du variant est encore faible ou absente en Afrique et dans la région Méditerranée orientale.

Les données actuelles ne montrent pas d'association avec une augmentation de la sévérité clinique comparativement aux autres variants en circulation. Malgré une hausse concomitante des cas et des hospitalisations dans certains pays où NB.1.8.1 est majoritaire, aucun indicateur (admissions en soins intensifs, mortalité) ne suggère une gravité supplémentaire. NB.1.8.1 ne possède pas non plus de mutations connues conférant une résistance accrue aux antiviraux.

Des essais utilisant des pseudovirus ont montré une réduction modérée (1,5 à 1,6 fois) de la neutralisation par les plasmas de personnes infectées ou vaccinées, comparativement à LP.8.1. Cette évasion immunitaire est similaire aux autres sous-lignages JN.1. Les études antigéniques placent NB.1.8.1 dans un groupe proche d'autres sous-lignages JN.1, avec une capacité modérée d'échapper aux anticorps neutralisants des populations étudiées. Des études supplémentaires sur différentes cohortes restent nécessaires.

Le variant affiche une infectiosité robuste en culture cellulaire et un avantage de croissance relatif important par rapport à plusieurs variants en co-circulation, ce qui explique son expansion rapide. Il possède une capacité d'engagement de la protéine Spike sur le récepteur hACE2 intermédiaire entre LP.8.1 et d'autres variants en expansion.

Le risque sanitaire global lié au variant NB.1.8.1 est considéré comme faible à l'échelle mondiale. Sa propagation rapide nécessite une surveillance attentive, mais les données actuelles n'indiquent pas de virulence accrue ou d'échappement immunitaire substantiel à l'immunité vaccinale actuelle(79).

3. Contexte et historique de l'apparition et de l'épidémie

Les premiers cas de SARS-CoV-2 ont été signalés en décembre 2019, aux abords du marché de Huanan, situé à Wuhan dans la province du Hubei, en Chine centrale. Cette zone est rapidement devenue le point de départ d'une épidémie qui allait évoluer en une pandémie mondiale.

A. Le marché de Wuhan

Le marché de Huanan, situé à Wuhan (province de Hubei, Chine), est un exemple typique de "marché humide", où l'on trouve des stands vendant des produits alimentaires frais comme du poisson, de la viande, des fruits de mer, mais également des animaux vivants. Ce type de marché est répandu en Chine et dans d'autres régions d'Asie, où il répond à une demande locale pour des aliments perçus comme plus frais ou plus traditionnels.

Le marché de Huanan proposait un large éventail d'animaux sauvages vivants ou fraîchement abattus, y compris des espèces exotiques telles que les pangolins, les chiens viverrins, et potentiellement d'autres espèces pouvant être porteuses de coronavirus. Cette mixité entre faune sauvage et domestique, associée à des conditions d'hygiène précaires, est une caractéristique problématique car elle favorise les contacts inter espèces et le risque de transfert de pathogènes zoonotiques(80,81).

Ces marchés sont souvent critiqués pour leurs conditions d'hygiène, avec des animaux vivants confinés dans des cages, des abattages sur place, et des surfaces fréquemment souillées par des fluides biologiques, des conditions augmentant le risque de propagation de virus zoonotiques(82).

Le marché de Wuhan est un lieu important dans l'émergence de la pandémie de COVID-19 puisque parmi les premiers patients identifiés, plusieurs étaient des travailleurs et des clients de ce marché. Des études ultérieures ont ensuite montré que le virus circulait déjà en dehors de ce marché, complexifiant ainsi la compréhension de son origine exacte.

Ce marché a été fermé par les autorités sanitaires en janvier 2020, marquant le début des mesures de contrôle pour essayer de freiner la propagation du virus.

B. Le franchissement de la barrière d'espèces

Le franchissement de la barrière d'espèce désigne le processus par lequel un agent pathogène, comme un virus, une bactérie ou un parasite, passe d'une espèce hôte initiale (souvent animale) à une autre, généralement humaine souvent via un hôte intermédiaire. L'origine du SARS-CoV-2, responsable de la pandémie de COVID-19, repose principalement sur ce phénomène.

a. L'hôte naturel

Le réservoir naturel principal de ce type de coronavirus serait les chauves-souris, car elles possèdent une grande diversité génétique et une capacité à héberger les virus sans développer de maladie grave. Cependant, la transmission directe de la chauve-souris à l'homme n'a pas été prouvée pour le SARS-CoV-2.

La chauve-souris "fer à cheval" (du genre *Rhinolophus*) est considérée comme un réservoir potentiel du SARS-CoV-2 pour plusieurs raisons. Les études phylogénétiques ont montré que des virus très proches du SARS-CoV-2, comme le RaTG13, ont été identifiés chez ces chauves-souris dans des régions comme le Yunnan, en Chine. Ces virus partagent environ 96% de leur génome avec le SARS-CoV-2 bien qu'il y ait des différences importantes dans certaines régions clés comme le site de liaison au récepteur ACE2 humain, un site nécessaire pour l'infection des cellules humaines.

Les chauves-souris fer à cheval sont des mammifères nocturnes pouvant abriter une grande diversité de coronavirus, comme les sarbecovirus, sous-genre dont le SARS-CoV et le SARS-CoV-2 font partie. Ces chauves-souris, grâce à leur système immunitaire unique, peuvent coexister avec ces virus sans présenter de symptômes, favorisant ainsi une évolution virale rapide et l'émergence de nouvelles souches par recombinaison génétique.

Des virus encore plus proches du SARS-CoV-2 ont été découverts récemment au Laos (virus BANAL-52, BANAL-103, et autres), et sont hébergés par d'autres espèces de chauves-souris fer à cheval. Ces virus partagent une grande affinité avec le récepteur ACE2 humain, montrant ainsi leur capacité à infecter des cellules épithéliales humaines dans des conditions expérimentales. Ils manquent cependant de certaines caractéristiques spécifiques du SARS-CoV-2, comme le site de clivage de la furine qui impliqué dans la transmission interhumaine, ce qui laisse penser que des étapes supplémentaires d'évolution ont eu lieu avant l'émergence du virus humain.

Les chauves-souris fer à cheval ne mordent généralement pas les humains spontanément ou de manière agressive. Ce sont des animaux nocturnes, insectivores et timides qui évitent le contact humain. Elles peuvent cependant mordre en situation de stress ou si elles sont manipulées mais ces morsures restent rares et peu dangereuses pour l'humain, sauf en cas d'exposition à des zoonoses transmissibles, comme la rage ou d'autres virus.

L'hypothèse principale est donc une origine zoonotique avec un hôte intermédiaire, possiblement commercialisé dans des marchés comme celui de Wuhan. Cela aurait facilité l'adaptation et la transmission du virus à l'humain. Ce mécanisme a déjà été observé pour d'autres coronavirus : la civette pour le SARS-CoV en 2003 et le dromadaire pour le MERS-CoV(83–85).

b. Les potentiels hôtes intermédiaires

Les hôtes intermédiaires potentiels pour le SARS-CoV-2 sont des espèces animales susceptibles d'avoir permis au virus de passer des chauves-souris à l'humain. Parmi les candidats étudiés figurent(86,87) :

- **Les pangolins** : Des séquences génétiques de coronavirus isolés chez des pangolins présentent des similitudes avec le SARS-CoV-2, notamment dans la région permettant au virus de se lier au récepteur humain ACE2. En revanche, le génome global des coronavirus pangolins reste trop éloigné pour en faire un ancêtre direct, l'excluant ainsi des suspects.
- **La civette palmiste masquée** : Bien qu'identifiée comme hôte intermédiaire pour le SARS-CoV (responsable du SRAS en 2002-2003), son rôle dans la transmission du SARS-CoV-2 n'est pas démontré. Les civettes étaient commercialisées dans des marchés similaires à celui de Wuhan, mais aucune preuve directe de leur implication dans cette pandémie n'a été établie.
- **Les visons** : Les visons d'élevage ont été identifiés comme des hôtes potentiels en tant que réservoirs secondaires capables de transmettre le virus à l'humain, ce qui a été observé dans plusieurs fermes.
- **Les chiens viverrins** : Proches des civettes et présents sur les marchés d'animaux vivants à Wuhan, les chiens viverrins ont été mentionnés comme possibles hôtes intermédiaires. Leur proximité avec d'autres espèces infectées renforce cette hypothèse, bien qu'elle reste à démontrer.

Ces observations soulignent la complexité des interactions entre espèces et la nécessité d'une surveillance accrue des zoonoses pour prévenir de futures pandémies.

C. De Wuhan à la Chine

L'épidémie de COVID-19 a émergé en décembre 2019 dans la ville de Wuhan, située dans la province chinoise du Hubei. C'est à cette période que plusieurs cas de pneumonies d'origine inconnue ont été signalés dans les hôpitaux locaux. Certains de ces cas semblaient liés au marché de Huanan, ce qui a conduit à considérer rapidement ce lieu comme un possible foyer du virus. Toutefois, le fait que plusieurs premières contaminations ne soient pas directement rattachées à ce marché a suscité des interrogations et relancé les spéculations concernant les véritables origines du virus.

Les premiers cas officiels ont été signalés le 31 décembre 2019, tandis que les premiers symptômes ont été observés plus de trois semaines auparavant, soit le 8 décembre. Le marché a été fermé le 1er janvier 2020 et des mesures de quarantaine ont été appliquées aux personnes présentant des symptômes. Plus de 700 personnes, dont plus de 400

travailleurs de la santé, qui ont été en contact étroit avec des cas suspects furent par la suite surveillés.

Le 9 janvier, le premier décès survient chez un patient de 61 ans à Wuhan. Le 16 janvier, les autorités chinoises annoncent qu'un autre homme de 69 ans, dont la maladie avait été confirmée, est décédé la veille à Wuhan.

Au début de janvier 2020, la propagation du virus s'accélère à Wuhan, avec des cas confirmés en augmentation. Cependant, à ce stade, le gouvernement chinois n'informe pas encore le public de la gravité de la situation. Les autorités locales ont tenté de contenir l'épidémie, mais la circulation de personnes à travers la ville et les déplacements massifs pour les festivités du Nouvel An chinois ont facilité la transmission du virus à d'autres régions.

En janvier, Wuhan est une ville très connectée, avec de nombreux déplacements internes et internationaux. Au moment où les autorités ont pris des mesures strictes comme la mise en quarantaine de la ville (le 23 janvier 2020), le virus s'est déjà propagé à d'autres villes chinoises, notamment à Beijing, Shanghai, et Guangzhou, ainsi qu'à d'autres pays, par le biais des voyageurs. Les rapports montrent que des milliers de personnes avaient quitté Wuhan avant le confinement, et ont potentiellement transporté le virus vers d'autres régions de la Chine et du monde.

Le Nouvel An chinois, célébré fin janvier, a exacerbé la propagation du virus. Cette période de fête est caractérisée par un grand nombre de voyages internes, notamment des millions de Chinois se déplaçant à travers le pays pour rejoindre leur famille. Ces déplacements ont joué un rôle majeur dans la dissémination du virus à travers la Chine, facilitée par le grand réseau de transports en commun et les voyages aériens.

Face à cette propagation, les autorités chinoises ont imposé des mesures strictes, notamment le confinement de Wuhan et de ses alentours à partir du 23 janvier, la fermeture des transports en commun et des routes, ainsi que des mesures de quarantaine dans les autres régions affectées. Ces efforts ont contribué à ralentir la propagation interne du virus, mais le virus s'était déjà répandu au-delà des frontières de la Chine, avec des premiers cas détectés dans d'autres pays dès janvier et février 2020(88).

Après le confinement de Wuhan le 23 janvier 2020, la Chine a déployé des mesures strictes et cordonnées pour contenir la propagation du COVID-19. Ce confinement a marqué le début d'une réponse nationale sans précédent à une épidémie qui se répandait rapidement au sein de la province du Hubei, et en particulier de Wuhan. En réponse à l'afflux massif de patients, la ville a entrepris la construction rapide de plusieurs hôpitaux temporaires afin d'isoler les patients et de traiter ceux présentant des symptômes modérés à sévères. L'épidémie a atteint son pic dans la province le 4 février 2020.

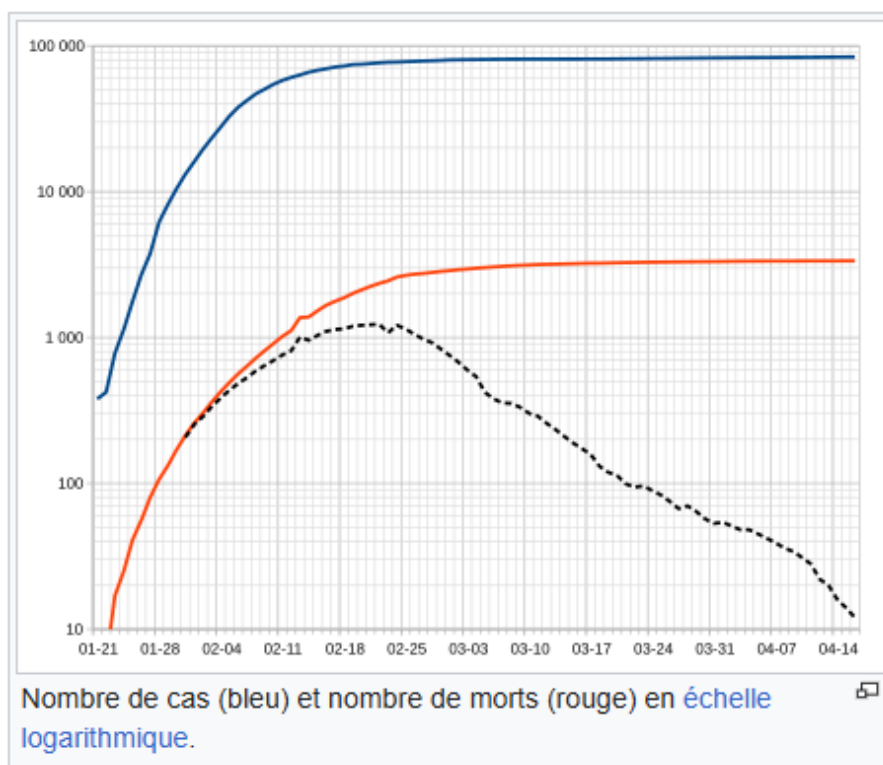
Le 25 janvier, le président Xi Jinping a officiellement annoncé que la Chine faisait face à une situation grave, et plusieurs villes ont annulé les célébrations du Nouvel An lunaire pour limiter les rassemblements. Le 29 janvier, le virus avait déjà atteint la quasi-totalité du territoire chinois forçant les provinces à renforcer et à intensifier leurs mesures de confinement.

Les autorités chinoises ont mis en œuvre une série de stratégies rigoureuses pour contenir le virus, notamment des restrictions strictes sur les déplacements, des fermetures de marchés, et des vérifications obligatoires de température dans les transports en commun. En parallèle, des systèmes de traçage des contacts ont été activés pour mieux suivre et isoler les cas suspects, renforçant ainsi l'efficacité des mesures de confinement.

Malgré ces efforts de confinement, les cas de COVID-19 ont continué à se propager, et de nombreuses autres régions de la Chine ont enregistré des infections importées de Wuhan. Cependant, la situation s'est améliorée progressivement, avec des restrictions qui ont commencé à être levées en mars 2020(89,90).

Ville ↕	Début de quarantaine ↕	Population estimée ↕
Wuhan	23 janvier 2020	11 081 000
Huanggang	23 janvier 2020	6 630 000
Ezhou	23 janvier 2020	1 077 700
Chibi	24 janvier 2020	490 900
Jingzhou	24 janvier 2020	5 590 200
Zhijiang	24 janvier 2020	497 600
Yichang	24 janvier 2020	4 135 900
Qianjiang	24 janvier 2020	966 000
Xiantao	24 janvier 2020	1 140 500
Xianning	24 janvier 2020	2 543 300
Huangshi	24 janvier 2020	2 470 700
Dangyang	24 janvier 2020	469 600
Enshi	24 janvier 2020	777 000
Xiaogan	24 janvier 2020	4 915 000
Jingmen	24 janvier 2020	2 896 500
Total		45 681 900

**TABLEAU 2 : VILLES DU HUBEI
SOUS QUARANTAINE**



GRAPHIQUE 2 : NOMBRE DE CAS ET NOMBRE DE MORTS EN ECHELLE LOGARITHMIQUE

D. De la Chine au monde entier : Janvier 2020

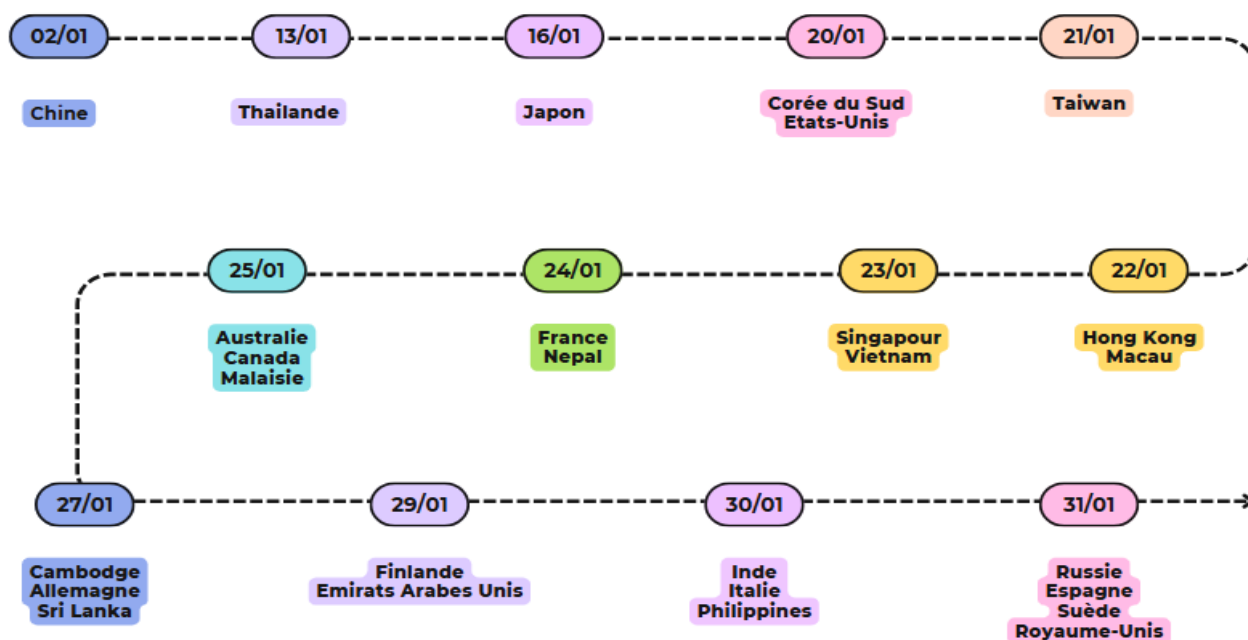


FIGURE 7 : TIMELINE DE LA DECLARATION OFFICIELLE DES PREMIERS CAS PAR PAYS EN JANVIER 2024(91)

4. Réponse mondiale à la pandémie

A. Premières réactions des Etats

À la fin de décembre 2019, les premiers cas de COVID-19 ont été signalés à Wuhan, en Chine. Le 31 décembre 2019, la Commission de la santé municipale de Wuhan a alerté l'OMS de cette situation. En réponse, l'OMS a immédiatement activé ses mécanismes de gestion des incidents pour coordonner la riposte mondiale. Le 5 janvier 2020, l'OMS a publié son premier bulletin sur les flambées épidémiques consacré au nouveau virus, fournissant une évaluation des risques et des conseils aux pays membres.

Le 10 janvier 2020, l'OMS a diffusé une série complète de documents d'orientation destinés aux pays, couvrant des thèmes liés à la gestion d'une flambée d'une nouvelle maladie, notamment la surveillance, le diagnostic en laboratoire, la prise en charge clinique, la prévention et le contrôle des infections, la communication sur les risques et l'engagement communautaire.

Le 13 janvier 2020, le premier cas en dehors de la Chine a été confirmé en Thaïlande. Face à la propagation internationale du virus, l'OMS a convoqué, les 22 et 23 janvier 2020, un Comité d'urgence du Règlement sanitaire international pour évaluer si la situation constituait une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI). Bien que le Comité n'ait initialement pas atteint un consensus, l'augmentation rapide des cas a conduit l'OMS à déclarer une USPPI le 30 janvier 2020(92).

En parallèle, de nombreux pays ont mis en œuvre diverses mesures sanitaires pour contenir la propagation du virus. Hong Kong a été un véritable exemple, ce gouvernement a mis en place de nombreuses mesures sanitaires avant même que le premier cas de COVID-19 ne soit diagnostiqué, illustrant ainsi l'importance d'une préparation proactive face aux menaces épidémiques émergentes.

B. L'exemple de Hong Kong

Dès les premières semaines de la crise sanitaire, Hong Kong a mis en place une série de mesures strictes pour contenir la propagation du virus et limiter son impact sur la population. Les contrôles frontaliers ont été renforcés avec l'instauration de la prise de température aux postes de contrôle et l'obligation de remplir un questionnaire médical pour tous les voyageurs entrant sur le territoire. La ville a progressivement interdit l'entrée aux voyageurs à haut risque, d'abord ceux en provenance de la province du Hubei, puis à tous les non-résidents de Hong Kong, menant finalement à une fermeture complète des frontières.

Sur le plan interne, des restrictions drastiques ont été imposées pour limiter les contacts et ralentir la transmission du virus. Les écoles ont été fermées très tôt dans la pandémie, accompagnées de la généralisation du télétravail pour les entreprises pouvant

fonctionner à distance. De plus, les établissements de loisirs ont été fermés et tous les programmes récréatifs, sportifs et culturels ont été suspendus. Les rassemblements ont été sévèrement encadrés avec une interdiction des réunions de plus de quatre personnes dans les espaces publics. Afin de limiter la propagation du virus dans les lieux de divertissement, les autorités ont également ordonné la fermeture des établissements de karaoké, de mah-jong et des boîtes de nuit, une mesure qui a été appliquée plus tard, en mars, après l'apparition d'une seconde vague d'infections.

En parallèle, un vaste programme de recherche des contacts et de dépistage a été mis en place. Des lieux de quarantaine ont été désignés pour accueillir les personnes identifiées comme contacts proches des cas confirmés et les voyageurs arrivant de zones à haut risque. Certaines personnes exposées ont été soumises à un confinement obligatoire, surveillé par bracelet électronique. Le dépistage s'est intensifié avec des tests réalisés directement à l'aéroport et au domicile des voyageurs de retour à Hong Kong, avec un suivi médical strict en cas de test positif.

Le gouvernement hongkongais a également mis en place un programme rigoureux de surveillance et de dépistage dans la population générale. Les voyageurs arrivant de pays comptant un nombre élevé de cas étaient systématiquement testés via des prélèvements de gorge à l'aéroport. Un suivi renforcé a été mis en place dans les établissements de santé, notamment par des analyses de laboratoire pour les patients consultant avec des symptômes légers dans les cliniques de soins primaires ou les services d'urgence.

Enfin, les autorités ont déployé une stratégie de communication intensive pour sensibiliser la population et favoriser l'adoption des mesures sanitaires. Des points de presse quotidiens ont été organisés pour tenir les citoyens informés de l'évolution de la situation et des nouvelles restrictions. Les autorités ont également diffusé des recommandations visant à encourager la population à adopter les gestes barrières, notamment le lavage fréquent des mains, le port du masque et le respect des règles de distanciation sociale. Un effort particulier a été fait pour inciter les habitants à réduire leurs sorties et à éviter les contacts non essentiels, renforçant ainsi l'impact des autres mesures de lutte contre la pandémie(93).

Hong Kong s'est illustré comme un exemple de gestion rapide et rigoureuse lors des premières semaines de la pandémie. Cette réactivité, fondée sur l'expérience des précédentes épidémies comme le SARS en 2003, a permis de limiter l'impact sanitaire et d'éviter une saturation du système de santé inspirant ainsi d'autres gouvernements dans leur lutte contre la COVID-19.

C. Un manque de coordination des Etats

La pandémie de COVID-19 a révélé les failles de la gouvernance sanitaire mondiale et l'absence d'une coordination efficace entre les États. Alors qu'une crise sanitaire d'une

telle ampleur nécessitait une réponse collective et harmonisée, les divergences entre pays ont ralenti les efforts de contrôle du virus et, dans certains cas, aggravé sa propagation.

Dès les premiers mois de la pandémie, des différences marquées sont apparues dans la gestion de la crise selon les pays. Certains ont rapidement instauré des confinements stricts, comme la Chine et l'Italie, tandis que d'autres, à l'instar du Royaume-Uni et des États-Unis, ont adopté une approche plus attentiste dans les premiers temps. L'absence d'une politique commune a facilité la circulation du virus, rendant les restrictions de déplacement peu efficaces. L'Organisation mondiale de la santé (OMS), bien qu'ayant joué un rôle clé dans la diffusion des recommandations sanitaires, n'a pas disposé des moyens nécessaires pour imposer une coordination internationale efficace(94).

Au sein de l'Union européenne, la pandémie a mis en évidence les limites de la coopération entre États membres. Malgré la volonté de promouvoir une réponse collective, chaque pays a adopté ses propres mesures, entraînant une gestion fragmentée et des décisions contradictoires. Par exemple, au printemps 2020, la fermeture des frontières a été décidée unilatéralement par plusieurs pays, sans concertation préalable avec les institutions européennes. Les politiques de quarantaine et les exigences en matière de tests ont également varié d'un pays à l'autre, compliquant les échanges et créant une incertitude pour les citoyens et les entreprises. L'Union européenne a par la suite tenté de remédier à cette situation en mettant en place un passeport sanitaire commun, mais ce dernier a été adopté tardivement, après une période de confusion et de tensions diplomatiques(95).

Les inégalités d'accès aux vaccins ont également été une manifestation du manque de coordination mondiale. Dès la mise sur le marché des premiers vaccins, les pays riches ont largement dominé l'approvisionnement en doses, laissant les pays à faible revenu en situation de pénurie. L'initiative COVAX, mise en place pour garantir une distribution équitable des vaccins, a été entravée par des problèmes de financement et des décisions protectionnistes de certains États. En conséquence, alors que certains pays avaient déjà administré des doses de rappel, d'autres n'avaient pas encore pu vacciner une partie significative de leur population. Cette disparité a accentué la persistance du virus à l'échelle mondiale, favorisant l'apparition de nouveaux variants et prolongeant ainsi la pandémie.

L'absence de coordination s'est également fait ressentir dans le domaine de la communication et de la gestion de l'information scientifique. Les gouvernements ont parfois diffusé des messages contradictoires sur l'efficacité des mesures barrières, la dangerosité du virus ou encore la nécessité de la vaccination, alimentant la méfiance de la population. L'influence des réseaux sociaux et la propagation rapide de fausses informations ont amplifié ce phénomène, compliquant encore davantage la gestion de la crise sanitaire.

Le manque de coordination entre les États a entraîné des décisions inefficaces, favorisé des inégalités d'accès aux ressources médicales et prolongé la durée de la pandémie.

Cette crise a mis en évidence l'urgence de renforcer les mécanismes de gouvernance mondiale pour anticiper et gérer plus efficacement les futures urgences sanitaires. Un cadre plus structuré de coopération internationale, avec des outils contraignants et des protocoles partagés, apparaît comme une nécessité pour éviter que de telles erreurs ne se reproduisent(96).

D. La course mondiale pour le vaccin

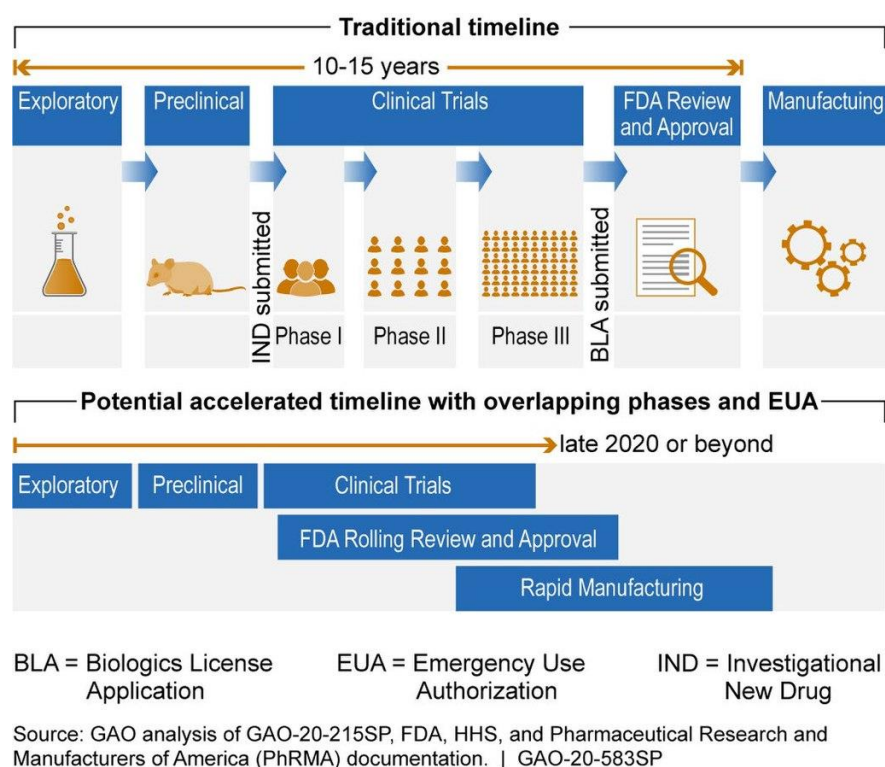


FIGURE 8 : TIMELINE TRADITIONNELLE DU DEVELOPPEMENT D'UN VACCIN VS TIMELINE ACCELEREE DU DEVELOPPEMENT DES VACCINS PENDANT LA COVID-19

Dès les premiers mois de la pandémie, la communauté scientifique mondiale s'est mobilisée pour développer un vaccin contre le SARS-CoV-2. Habituellement, la mise au point d'un vaccin prend plusieurs années, voire une décennie, en raison des nombreuses étapes nécessaires : recherche préclinique, essais cliniques sur plusieurs phases, approbation réglementaire et production à grande échelle. Cependant, face à l'urgence sanitaire, les scientifiques ont utilisé des technologies innovantes et des procédures accélérées pour développer plusieurs vaccins en un temps record.

L'un des facteurs clés de cette rapidité a été l'utilisation de nouvelles plateformes vaccinales, notamment les vaccins à ARN messager (ARNm). Contrairement aux vaccins classiques, qui utilisent un virus atténué ou inactivé, les vaccins à ARNm fonctionnent en introduisant dans l'organisme une séquence génétique qui code pour la protéine Spike du virus, permettant au système immunitaire de reconnaître et neutraliser le virus réel. Cette technologie, bien que jamais utilisée à grande échelle avant la pandémie, était en développement depuis plusieurs années, notamment pour des maladies comme le cancer. Les laboratoires Pfizer-BioNTech et Moderna ont été les premiers à produire des vaccins à ARNm, obtenant des résultats très encourageants dès les essais cliniques de phase III(97).

Face à l'urgence sanitaire mondiale, des efforts colossaux ont été déployés pour accélérer ce processus comme les collaborations internationale avec des partenariats entre institutions de recherche, gouvernements et entreprises pharmaceutiques ont permis de partager rapidement les données et les ressources nécessaires. Des financements significatifs ont également été réalisés pour soutenir la recherche et le développement, réduisant ainsi les obstacles financiers. Par exemple, l'Union européenne a débloqué plus de 2,15 milliards d'euros pour soutenir divers laboratoires dans la course au vaccin(98).

La course au développement d'un vaccin contre la COVID-19 représente une prouesse scientifique sans précédent, marquée par des étapes clés et des investissements massifs qui ont permis d'accélérer un processus habituellement long et complexe. Il est alors intéressant de retracer les événements qui ont mené à cette sortie record :

- **Janvier 2020** : Publication de la séquence génétique complète du SARS-CoV-2 par des scientifiques chinois, permettant aux chercheurs du monde entier de commencer à développer des vaccins(99).
- **16 Mars 2020** : Moderna commence le premier essai clinique de phase 1 de son vaccin à ARN messenger (mRNA-1273) aux États-Unis, marquant le début des tests sur l'homme pour un vaccin contre la COVID-19(100).
- **19 mars 2020** : La Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) annonce un financement de 4,3 millions d'euros pour un projet de vaccin contre le SARS-CoV-2, mené par un consortium incluant l'Institut Pasteur(101).
- **24 avril 2020** : L'Université d'Oxford et AstraZeneca lancent un essai clinique de phase 1/2 pour leur vaccin ChAdOx1 nCoV-19 au Royaume-Uni(100).
- **15 mai 2020** : Le gouvernement américain annonce l'initiative "Operation Warp Speed", visant à accélérer le développement, la production et la distribution de vaccins, traitements et diagnostics contre la COVID-19, avec un financement initial de plusieurs milliards de dollars(102).
- **27 juillet 2020** : Moderna et Pfizer-BioNTech débutent des essais cliniques de phase 3 pour leurs vaccins respectifs, impliquant des dizaines de milliers de participants pour évaluer l'efficacité et la sécurité des vaccins(103).
- **2 décembre 2020** : Le Royaume-Uni devient le premier pays à approuver le vaccin Pfizer-BioNTech pour une utilisation d'urgence, ouvrant la voie aux premières vaccinations de masse en dehors des essais cliniques(104).
- **11 décembre 2020** : La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis accorde une autorisation d'utilisation d'urgence pour le vaccin Pfizer-BioNTech(104).
- **14 décembre 2020** : Les premières vaccinations de masse commencent aux États-Unis, avec des travailleurs de la santé recevant les premières doses du vaccin Pfizer-BioNTech(105).

Le développement habituel d'un vaccin suit généralement plusieurs étapes étalées sur 10 à 15 ans en moyenne et aller jusqu'à 20 ans selon la complexité du virus ciblé et les contraintes réglementaires (106).

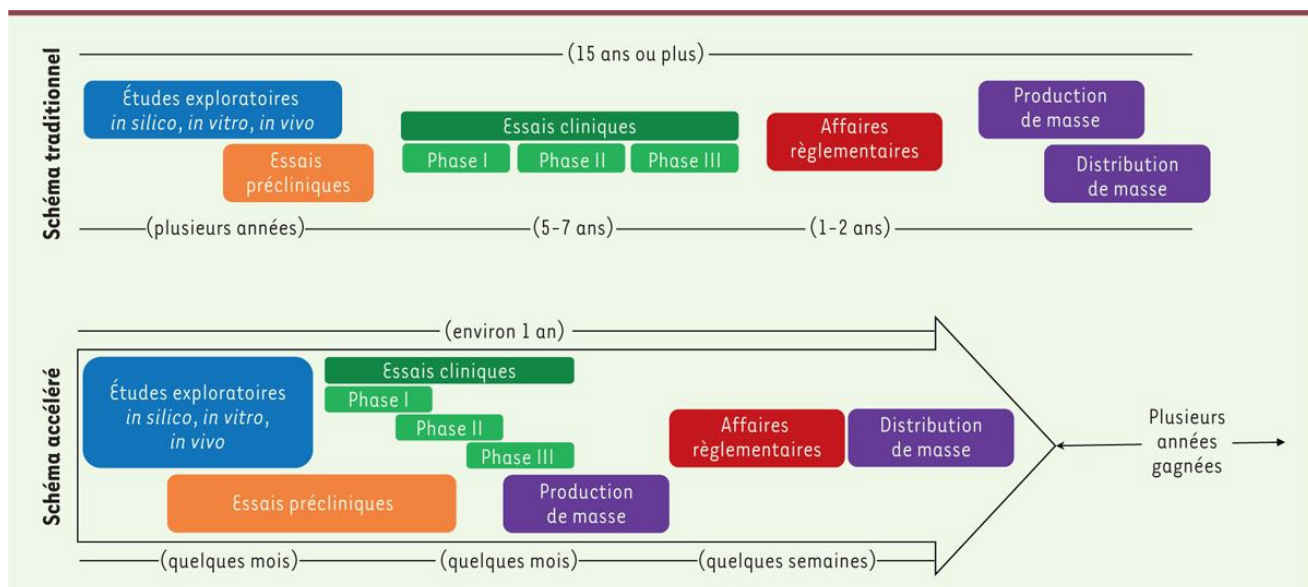


FIGURE 9 : SCHEMA TRADITIONNEL DU DEVELOPPEMENT D'UN VACCIN VS SCHEMA ACCELERE DU DEVELOPPEMENT D'UN VACCIN

En comparaison, les premiers vaccins contre la COVID-19 ont été développés, testés et approuvés en moins d'un an. La séquence génétique du virus a été publiée en janvier 2020, et dès décembre 2020, les vaccins de Pfizer-BioNTech et Moderna recevaient une autorisation d'utilisation d'urgence(107).

Les vaccins COVID-19 ont donc été développés environ 10 à 15 fois plus rapidement que les vaccins traditionnels.

A titre de comparaison, il est possible d'évoquer des vaccins historiques. Le vaccin contre le papillomavirus humain (HPV) a nécessité environ 15 ans de recherche, débutant dans les années 1990 avant sa commercialisation en 2006 en Europe et aux États-Unis. De son côté, le vaccin contre le virus Ebola a été mis sur le marché en 2019 après une accélération des efforts de développement à partir de l'épidémie de 2014, aboutissant à un vaccin en environ 5 ans(108). Pour l'hépatite B, les recherches ont conduit à un vaccin basé sur l'antigène de surface du virus (AgHBs), avec une autorisation dans les années 1980 après un développement estimé entre 10 et 15 ans(109). Pour finir, le vaccin contre la rougeole a suivi un processus de développement d'environ 9 ans, depuis l'isolement du virus en 1954 jusqu'à la mise sur le marché du premier vaccin vivant atténué en 1963(110).

5. État des lieux en 2024-2025

La COVID-19 reste un enjeu de santé publique en 2024-2025, bien que la phase aiguë de la pandémie soit désormais derrière nous. La maladie continue de circuler de manière endémique, avec des vagues saisonnières et l'émergence régulière de nouveaux variants

En France, une intensification de la circulation du SARS-CoV-2 a été observée en septembre 2024, notamment chez les adultes de 65 ans et plus. Les indicateurs, tant en médecine de ville qu'à l'hôpital, étaient en augmentation, suggérant une reprise de l'épidémie. Cette tendance a été corroborée par une hausse continue de la détection du virus dans les eaux usées(111).

La pandémie a profondément modifié les habitudes de consommation des Français. Selon une enquête menée en 2024, 54 % des consommateurs ont augmenté leur fréquence d'achat en ligne, et 87 % envisagent de privilégier davantage ce mode de consommation à l'avenir. Le service de "Click & Collect" a également gagné en popularité, avec 36 % des personnes interrogées déclarant l'utiliser plus fréquemment(112).

Parallèlement, des changements dans les modes de vie ont été observés. Le télétravail, initialement adopté comme mesure sanitaire, s'est institutionnalisé dans de nombreuses entreprises. Cependant, certaines grandes entreprises, comme Amazon, ont décidé de réduire cette pratique, demandant à leurs employés de revenir au bureau à temps plein à partir de janvier 2025. Cette décision contraste avec la tendance générale en France, où le télétravail reste largement adopté(113).

Les gestes barrières, tels que le port du masque et l'hygiène des mains, demeurent ancrés dans les habitudes des Français. En présence de symptômes évocateurs de la COVID-19, il reste fortement recommandé de porter un masque chirurgical, de favoriser le télétravail, de ventiler les locaux et de pratiquer une hygiène des mains régulière(114).

En outre, la pandémie a conduit à une redéfinition des espaces de travail et des loisirs. Des concepts tels que les "tracances" (télétravail depuis des lieux de vacances) ont émergé, reflétant une volonté de concilier travail et bien-être(115).

En 2024-2025, le COVID-19 reste une réalité sanitaire mondiale, mais son impact a évolué. La phase aiguë de la pandémie est derrière nous, grâce à l'immunité collective, aux campagnes de vaccination massives et aux adaptations des systèmes de santé. Cependant, le virus continue de circuler, avec des vagues saisonnières et des variants émergents qui nécessitent une vigilance continue. Sur le plan social, la pandémie a laissé des traces profondes. Le télétravail s'est installé durablement dans de nombreux secteurs, modifiant les dynamiques professionnelles, tandis que les gestes barrières, bien que moins systématiques, restent ancrés dans les habitudes lors des périodes de recrudescence. Les inégalités sociales, exacerbées par la crise, ont mis en lumière la nécessité de renforcer les politiques de santé publique et de soutien aux populations vulnérables. Si la société s'adapte progressivement à cette nouvelle normalité, la pandémie a rappelé l'importance d'une réponse collective face aux crises sanitaires mondiales, tant au niveau des individus que des institutions.

III. Développement, déploiement et impact des vaccins contre la COVID-19

1. Les campagnes de vaccination contre la COVID-19

A. Stratégies de vaccination à l'échelle mondiale, européenne et française

a. Stratégie à l'échelle mondiale

La distribution mondiale des vaccins contre la COVID-19 a représenté un défi logistique sans précédent, nécessitant une coordination entre gouvernements, organisations internationales et entreprises pharmaceutiques. L'une des initiatives majeures mises en place pour garantir un accès équitable aux vaccins a été COVAX, dirigée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies (CEPI) et Gavi, l'Alliance du Vaccin. Cette initiative visait à fournir des doses aux pays à revenu faible et intermédiaire, en s'appuyant sur des engagements financiers de nombreux pays, dont les États-Unis et les membres de l'Union européenne (116). Cependant, malgré ces efforts, les écarts entre les nations les plus riches et celles aux infrastructures plus limitées ont persisté, rendant l'accès aux vaccins inégal.

La logistique de la distribution a également constitué un défi majeur. Les vaccins à ARN messenger, comme ceux de Pfizer-BioNTech et Moderna, nécessitaient une conservation à des températures extrêmement basses, compliquant leur acheminement vers des zones rurales ou à faible infrastructure sanitaire. Par exemple, le vaccin Pfizer-BioNTech contre la COVID-19 nécessite des conditions de conservation spécifiques pour maintenir son efficacité. Pour une conservation de longue durée, les flacons non ouverts doivent être stockés dans un congélateur à ultra-basse température, entre -90°C et -60°C, ce qui permet de les conserver jusqu'à 18 mois à partir de la date de fabrication. Avant utilisation, les flacons décongelés et non ouverts peuvent être conservés dans un réfrigérateur à une température comprise entre +2°C et +8°C pendant une période maximale de 10 semaines(117).

Pour répondre à cette contrainte, des solutions innovantes ont été mises en place, notamment l'utilisation de drones pour la livraison rapide de vaccins dans des régions isolées, comme cela a été observé au Ghana(118). De plus, les autorités sanitaires ont renforcé les infrastructures de stockage en créant des centres de distribution régionaux capables de maintenir la chaîne du froid et d'assurer une distribution efficace. L'OMS a également recommandé aux pays d'investir dans ces infrastructures pour éviter des pertes de doses et garantir un déploiement rapide(119).

Face à la demande mondiale, le développement de capacités de production locales a été crucial pour accélérer l'approvisionnement. Le transfert de technologies a permis la fabrication de vaccins directement dans certaines régions, réduisant la dépendance aux exportations et améliorant la réactivité face aux besoins locaux. L'Union européenne a investi plus d'un milliard d'euros pour soutenir la production de vaccins en Afrique,

contribuant ainsi à un renforcement des capacités industrielles sur le continent (120). Des entreprises pharmaceutiques, comme Sanofi, ont également adopté une approche innovante en investissant dans des usines modulaires, capables de produire plusieurs types de vaccins simultanément. Cette stratégie permet une adaptation plus rapide en cas d'émergence de nouveaux variants ou de futures pandémies, garantissant ainsi une meilleure préparation aux crises sanitaires(121).

La mise en œuvre des campagnes de vaccination contre la COVID-19 a nécessité une planification stratégique afin de prioriser les populations les plus vulnérables et d'assurer une couverture vaccinale optimale. Dès le début, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a recommandé aux pays de cibler en priorité les travailleurs de la santé, les personnes âgées et celles présentant des comorbidités augmentant le risque de formes graves de la maladie(122). Ces recommandations ont été adaptées selon la situation épidémiologique, la disponibilité des vaccins et les caractéristiques démographiques de chaque pays. Par exemple, au Canada, une analyse a révélé que près de trois quarts des adultes présentaient au moins un facteur de risque de forme grave, influençant ainsi la stratégie de vaccination nationale(123).

L'infrastructure déployée pour administrer les vaccins a été déterminante dans la rapidité du déploiement. Des centres de vaccination massifs ont été mis en place dans des hôpitaux, des centres communautaires et des lieux temporaires tels que des stades ou des écoles, facilitant l'accès au vaccin pour le plus grand nombre. Certaines régions ont également utilisé des unités mobiles pour atteindre les populations éloignées. La formation du personnel de santé a joué un rôle clé, permettant une administration efficace des vaccins et une gestion des éventuels effets secondaires.

L'adhésion de la population à la vaccination a représenté un défi majeur, nécessitant d'importants efforts de communication. Des campagnes d'information ont été déployées via les médias traditionnels, les réseaux sociaux et les figures publiques influentes, afin de rassurer le public sur la sécurité et l'efficacité des vaccins. L'hésitation vaccinale, alimentée par des rumeurs et des fausses informations, a nécessité des stratégies spécifiques pour sensibiliser la population. L'OMS et les gouvernements ont mis en avant des initiatives locales impliquant des leaders d'opinion, notamment des médecins, des personnalités politiques et des figures religieuses, pour encourager la vaccination. Par ailleurs, la transparence a été un facteur déterminant : les autorités sanitaires ont partagé régulièrement des données sur les effets secondaires et les bénéfices de la vaccination afin de renforcer la confiance du public(124).

L'évolution de la pandémie a nécessité des ajustements constants des stratégies de vaccination pour répondre aux défis émergents. L'apparition de variants préoccupants, tels que Delta et Omicron, a mis en évidence la nécessité de réévaluer l'efficacité des vaccins disponibles. Des études ont montré que la protection offerte par les premières doses diminuait avec le temps, en particulier face à ces nouvelles mutations du virus. En conséquence, de nombreux pays ont mis en place des campagnes de rappel ciblant prioritairement les populations les plus vulnérables. Ces doses supplémentaires ont permis de restaurer un niveau élevé d'immunité et de réduire les risques d'hospitalisation

et de décès. Parallèlement, les laboratoires pharmaceutiques ont accéléré le développement de vaccins adaptés aux nouveaux variants, améliorant ainsi la réponse immunitaire face à un virus en constante évolution(125).

L'une des principales difficultés de la campagne mondiale a été les inégalités d'accès aux vaccins. Malgré les efforts de programmes tels que COVAX, les pays à revenu faible et intermédiaire ont rencontré des obstacles en matière d'approvisionnement, creusant ainsi l'écart avec les nations plus riches. Alors que certains États disposaient de surplus de doses, d'autres peinaient à vacciner même leurs populations prioritaires. Pour remédier à cette situation, les grandes puissances ont intensifié leurs dons de vaccins à destination des pays en difficulté. L'Union européenne, les États-Unis et d'autres pays industrialisés ont redistribué des centaines de millions de doses via COVAX et des accords bilatéraux. Cependant, des obstacles logistiques, tels que l'absence d'infrastructures adaptées à la chaîne du froid, ont parfois limité l'efficacité de ces initiatives(126).

b. Stratégie à l'échelle européenne

Dès juin 2020, la Commission européenne a élaboré une stratégie vaccinale commune pour éviter une situation où chaque État membre négocierait individuellement avec les fabricants de vaccins. Cette approche unifiée visait à garantir un accès équitable aux vaccins pour les 27 États membres. L'exécutif européen a ainsi signé des contrats d'achat anticipé (CAA) avec plusieurs laboratoires, pré-réservant un total de 4,575 milliards de doses. Ces contrats permettaient de verser un acompte aux fabricants, sécurisant ainsi les quantités nécessaires pour l'ensemble de l'UE(127).

La distribution des vaccins au sein de l'UE a été guidée par des principes d'équité, chaque État membre recevant des doses proportionnelles à sa population. La campagne de vaccination a débuté le 27 décembre 2020, avec une attention particulière portée aux populations les plus vulnérables, notamment les personnes âgées, les professionnels de santé et celles présentant des comorbidités. Cette priorisation visait à réduire rapidement la mortalité et la pression sur les systèmes de santé.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a été chargée d'évaluer et d'autoriser les vaccins destinés au marché européen. Elle a mis en place une procédure accélérée, permettant d'examiner les données de sécurité et d'efficacité des vaccins au fur et à mesure de leur disponibilité, avant même qu'une demande formelle d'autorisation ne soit déposée. Cette approche proactive a conduit à l'autorisation conditionnelle de plusieurs vaccins, dont ceux de BioNTech/Pfizer, Moderna, AstraZeneca et Johnson & Johnson, garantissant ainsi leur conformité aux normes européennes strictes(128).

Avec l'émergence de variants préoccupants du SARS-CoV-2, l'UE a ajusté sa stratégie vaccinale en recommandant l'administration de doses de rappel pour renforcer l'immunité, notamment chez les populations à risque. En septembre 2022, l'EMA a

autorisé deux vaccins adaptés pour mieux cibler ces nouveaux variants, assurant ainsi une protection continue de la population européenne(129).

La Commission européenne a reconnu l'importance de la transparence et de la communication pour renforcer la confiance du public envers la vaccination. Des efforts ont été déployés pour publier des informations claires et accessibles sur les contrats d'achat, les autorisations de mise sur le marché et les données de sécurité des vaccins. Malgré ces initiatives, l'UE a dû faire face à des défis liés à l'hésitation vaccinale, exacerbée par la désinformation et les fausses nouvelles. Des campagnes d'information ont été lancées pour sensibiliser le public aux avantages de la vaccination et contrer les mythes entourant les vaccins(130).

L'UE s'est engagée à soutenir la lutte mondiale contre la pandémie en exportant des vaccins vers des pays à revenu faible ou intermédiaire. Environ 87 millions de doses ont été livrées à ces pays via le mécanisme COVAX. De plus, l'UE a annoncé son intention de faire don d'au moins 500 millions de doses supplémentaires aux nations les plus vulnérables dans les mois à venir, affirmant ainsi son rôle de leader dans la solidarité vaccinale mondiale(131).

La distribution des vaccins a nécessité une logistique complexe, notamment en raison des exigences de conservation à très basse température pour certains vaccins à ARN messenger. Pour surmonter ces défis, l'UE a investi dans des infrastructures adaptées et encouragé le développement de capacités de production locales. Des partenariats ont été établis avec des fabricants européens pour augmenter la production et réduire la dépendance aux importations, renforçant ainsi l'autonomie stratégique de l'UE en matière de vaccins(128).

c. Stratégie à l'échelle française

Dès le début de la campagne de vaccination, la France a établi deux principes directeurs : la gratuité du vaccin afin de garantir un accès universel en éliminant les barrières financières pour les citoyens et la sécurité en menant la campagne vaccinale dans le strict respect des protocoles de sécurité sanitaire, conformément aux recommandations des autorités de santé (132). Ces principes visaient à encourager une large adhésion à la vaccination et à instaurer la confiance au sein de la population.

La campagne de vaccination française s'est déroulée en plusieurs phases, ciblant progressivement différentes catégories de la population :

Phase 1 : De décembre 2020 à janvier 2021 avec pour public cible les personnes âgées résidant en établissements spécialisés (EHPAD), professionnels de santé et personnels soignants de plus de 50 ans ou présentant des comorbidités.

Phase 2 : De février à mars 2021 avec pour public cible les personnes âgées de 75 ans et plus vivant à domicile, puis élargissement aux personnes de 65 à 74 ans.

Phase 3 : D'avril à mai 2021 avec pour public cible les personnes de 50 à 64 ans, individus présentant des comorbidités, professionnels essentiels en contact avec le public.

Phases 4 et 5 : De juin 2021 et au-delà avec pour objectif l'ouverture progressive à l'ensemble de la population adulte, puis aux adolescents de 12 à 17 ans.

Cette progression par étapes a permis de prioriser les populations les plus à risque et d'adapter la logistique en fonction des approvisionnements en vaccins(133).

De plus, avec l'émergence de nouveaux variants du SARS-CoV-2, la stratégie vaccinale a été ajustée pour maintenir une protection optimale avec des doses de rappel, des campagnes de rappels vaccinaux ont alors été mises en place, notamment à l'automne 2023, ciblant les populations les plus vulnérables, telles que les personnes âgées de 65 ans et plus, les individus immunodéprimés, et les personnes atteintes de comorbidités. Cette adaptation de stratégie est également passée par des vaccins adaptés reflétant la préférence pour l'utilisation de vaccins bivalents adaptés aux variants circulants, afin d'améliorer l'efficacité vaccinale contre les souches émergentes. Ces mesures visaient alors à renforcer l'immunité collective et à prévenir les formes graves de la maladie, en tenant compte des évolutions épidémiologiques(134).

Du point de vue logistique, Pour faciliter l'accès à la vaccination et assurer une couverture vaccinale optimale, plusieurs initiatives ont été déployées parmi lesquelles la mise en place de centres répartis sur l'ensemble du territoire, permettant une prise en charge rapide et efficace des candidats à la vaccination, l'élargissement des compétences vaccinales à divers professionnels de santé, incluant les pharmaciens, les infirmiers et les sage-femmes, afin d'accroître la capacité vaccinale et la diffusion de messages clairs et transparents pour sensibiliser la population aux bénéfices de la vaccination et répondre aux préoccupations éventuelles(135,136).

Pour finir, la France a mis en place un système rigoureux de pharmacovigilance pour surveiller les effets indésirables potentiels liés à la vaccination via une collecte et analyse des données concernant les éventuels effets indésirables post-vaccination, avec une attention particulière portée aux manifestations rares telles que les myocardites et une publication régulière des résultats des études de sécurité, permettant d'informer le public et les professionnels de santé des conclusions et des recommandations actualisées(137).

B. Taux de couverture vaccinale

À l'échelle mondiale, la distribution des vaccins contre la COVID-19 a révélé des inégalités significatives entre les régions. Les pays à revenu élevé ont généralement atteint des taux de vaccination plus élevés, grâce à un accès privilégié aux doses vaccinales et à des infrastructures de santé robustes. En revanche, de nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire ont rencontré des obstacles majeurs, notamment des pénuries de vaccins, des défis logistiques et des infrastructures de santé limitées. Ces

disparités ont été particulièrement prononcées en Afrique, où la couverture vaccinale est restée nettement inférieure à celle des autres continents. Des initiatives internationales, telles que le programme COVAX, ont été mises en place pour tenter de remédier à ces inégalités en fournissant des vaccins aux pays les plus défavorisés. Cependant, des défis persistants en matière de production, de financement et de distribution ont limité l'impact de ces efforts(138).

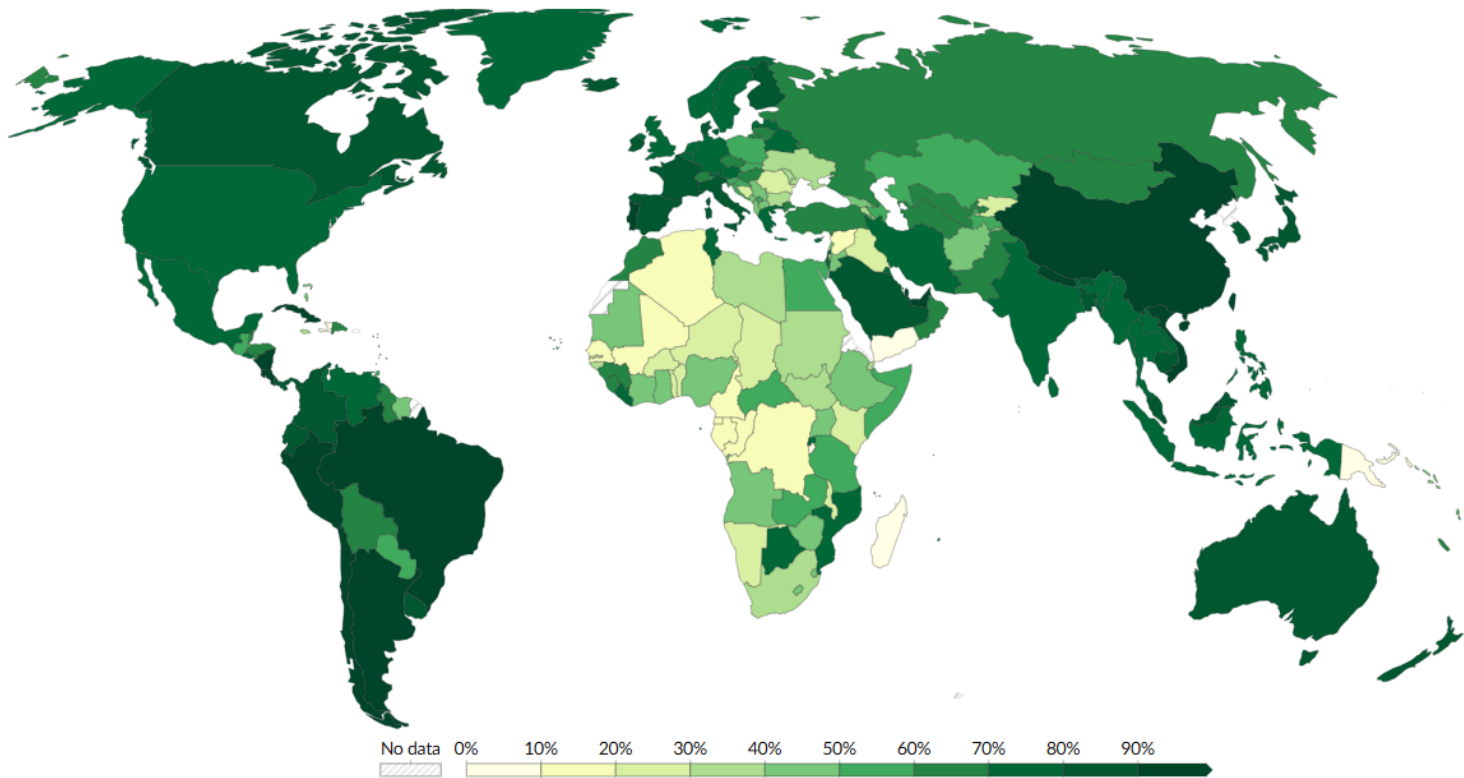


FIGURE 10 : PROPORTION DE LA POPULATION AYANT REÇU AU MOINS UNE DOSE DE VACCIN CONTRE LA COVID-19 AU 19 AOÛT 2024(139)

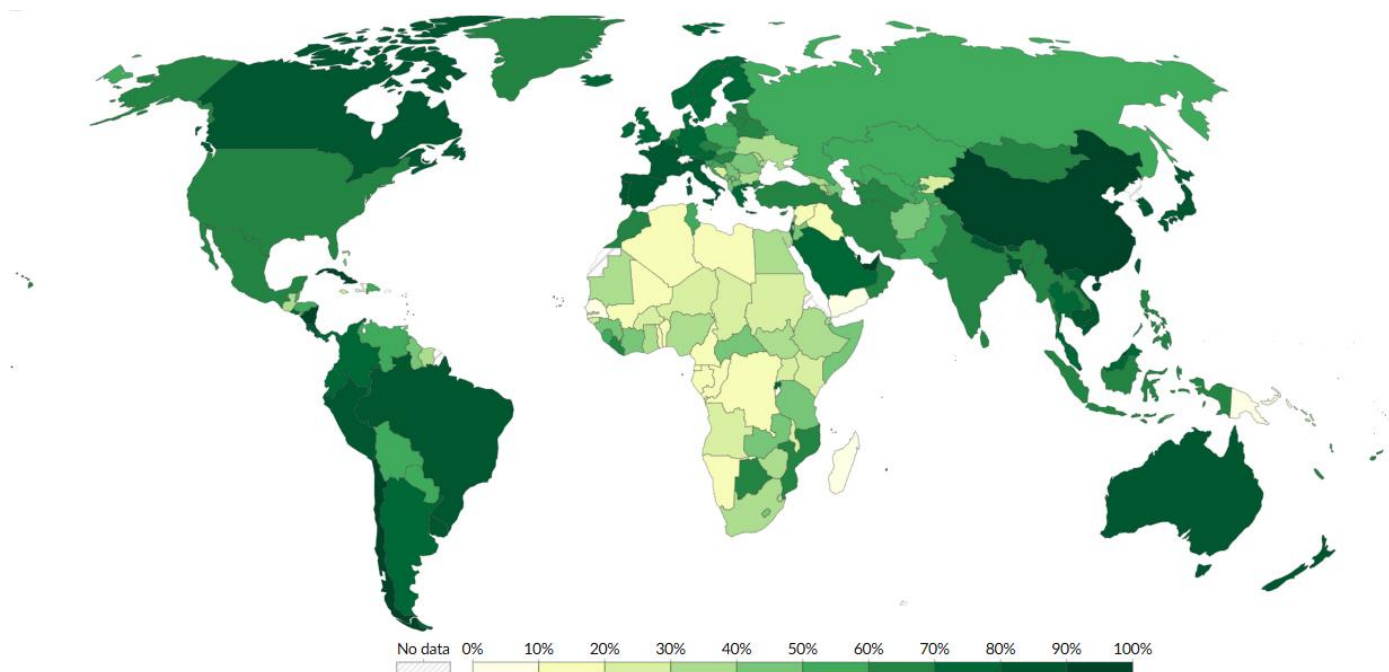


FIGURE 11 : PROPORTION DE LA POPULATION AYANT COMPLETE LE PROTOCOLE INITIAL DE VACCINATION CONTRE LA COVID-19 AU 12 AOUT 2024(139)

En Europe, la campagne de vaccination a débuté à la fin de l'année 2020, avec une disponibilité accrue des doses pour les États membres de l'Union européenne. Cependant, des disparités notables ont été observées entre les pays. Les nations d'Europe occidentale, telles que le Portugal, l'Espagne et la France, ont atteint des taux de vaccination élevés, dépassant souvent 80 % de la population adulte vaccinée. À l'inverse, certains pays d'Europe de l'Est, comme la Bulgarie et la Roumanie, ont enregistré des taux de vaccination nettement plus bas, souvent inférieurs à 50 %. Ces écarts peuvent être attribués à divers facteurs, notamment la méfiance envers les vaccins, des campagnes de sensibilisation moins efficaces et des infrastructures de santé moins développées. Pour harmoniser les efforts et soutenir les pays en difficulté, l'Union européenne a mis en place des mécanismes de solidarité, tels que la redistribution des doses et l'assistance technique(140).

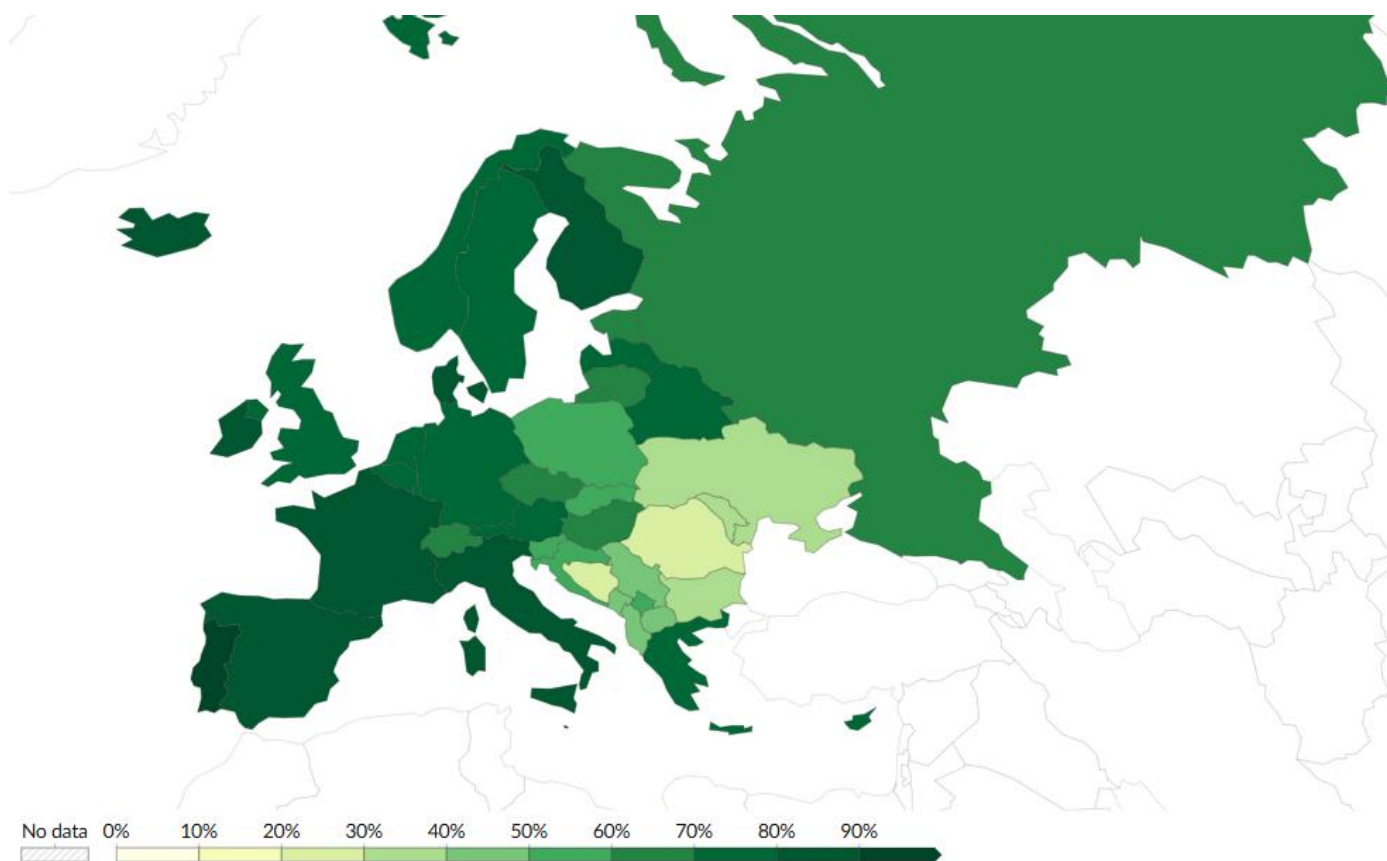


FIGURE 12 : PROPORTION DE LA POPULATION AYANT REÇU AU MOINS UNE DOSE DE VACCIN CONTRE LA COVID-19 AU 12 AOÛT 2024(139)

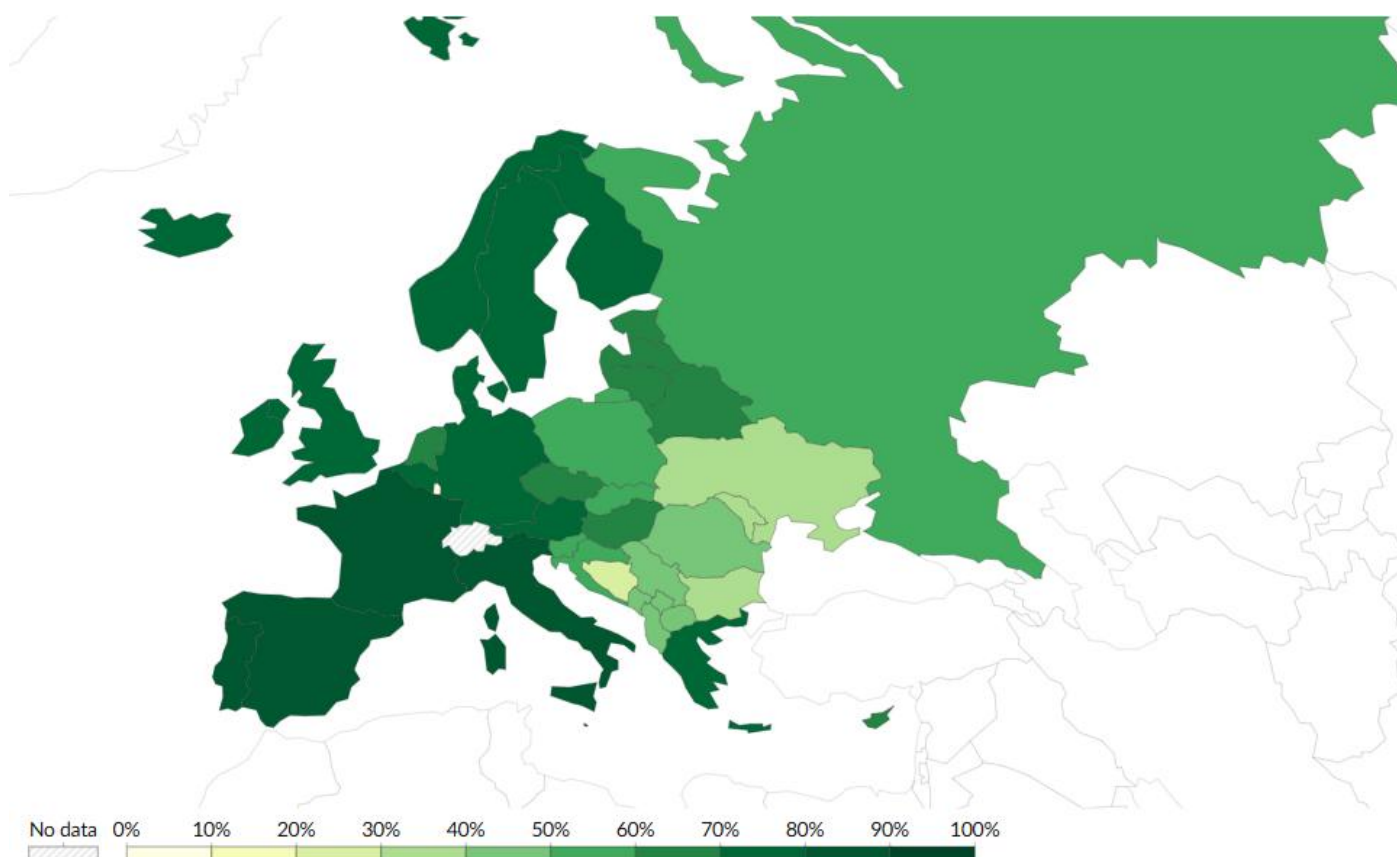


FIGURE 13 : PROPORTION DE LA POPULATION AYANT COMPLETE LE PROTOCOLE INITIAL DE VACCINATION CONTRE LA COVID-19 AU 12 AOUT 2024(139)

En France, la campagne de vaccination a été lancée le 27 décembre 2020, ciblant initialement les populations les plus vulnérables, notamment les résidents des établissements pour personnes âgées et les professionnels de santé. Au fil des mois, l'accès à la vaccination a été élargi à l'ensemble de la population adulte, puis aux adolescents et aux enfants, conformément aux recommandations des autorités sanitaires. Des mesures incitatives, telles que le pass sanitaire, ont été introduites pour encourager la vaccination et atteindre une couverture vaccinale élevée. Ces efforts ont permis à la France d'atteindre un taux de vaccination supérieur à la moyenne européenne, avec plus de 75 % de la population totale ayant reçu au moins une dose dès janvier 2022. Les autorités françaises ont également adapté leurs recommandations en fonction de l'évolution de la situation sanitaire, en introduisant des doses de rappel pour renforcer l'immunité, notamment face aux nouveaux variants du virus(141).

2. L'adhésion vaccinale

A. Les disparités sociologiques

Les disparités sociologiques et culturelles dans l'acceptation vaccinale sont un facteur clé pour comprendre l'adhésion ou non à la vaccination.

Les populations précaires sont les plus confrontées aux difficultés sociales et économiques, elles tendent à montrer une plus grande hésitation vaccinale. Cela peut s'expliquer par un accès limité aux soins, un manque d'informations claires et une méfiance accrue envers les institutions du fait d'expériences passées négatives. Ces populations sont alors moins enclines à suivre les recommandations sanitaires.

L'accessibilité de la vaccination est également un facteur important. En effet, si les centres de vaccinations sont trop éloignés ou que les plages horaires ne sont pas adaptées aux contraintes familiales ou professionnelles, l'adhésion vaccinale diminue. L'accès limité aux transports ou l'impossibilité ou nécessité de prendre un congé pour se faire vacciner sont également des exemples d'obstacles.

La littératie en santé influence également la vaccination. Les personnes ayant un faible niveau d'éducation ou un accès restreint à des sources d'informations fiables sont plus à même d'être influencées par de fausses informations ou des théories complotistes. De même, le manque de compréhension des bénéfices et risques réels du vaccin augmente l'hésitation, celle-ci étant souvent renforcée par la désinformation circulant sur les réseaux sociaux et les cercles communautaires.

La perception du risque et des bénéfices dépend énormément des groupes sociaux. Alors que certains groupes surestiment les effets secondaires en sous-estimant la dangerosité du virus, d'autres, souvent appartenant aux groupes à risques ou ayant un lien direct avec la maladie comme le personnel soignant, voient le vaccin comme une protection indispensable et sont plus enclins à se faire vacciner.

La notion de responsabilité individuelle ou collective entre également en jeu dans ce choix. Pour certains la vaccination est vue comme une responsabilité envers les autres et notamment les plus fragiles. Pour d'autres, souvent n'étant pas à risque, on retrouve plutôt une vision individualiste, le refus de se faire vacciner est souvent justifié par la méfiance envers les autorités ou le vaccin ou bien par contradiction avec la contrainte imposée par l'état.

La confiance envers le système de santé est donc un facteur primordial, seulement cette confiance ayant déjà été touchée par les divers scandales sanitaires passés ou par la communication gouvernementale manquant parfois de cohérence.

D'après une étude de 2023 sur l'adhésion à la vaccination selon les facteurs sociodémographiques en France, on peut noter divers facteurs d'adhésion(142) :

- Plus l'âge augmente, plus l'adhésion à la vaccination augmente, cela étant certainement dû au fait que les populations âgées sont plus à risque que les jeunes populations, on observe 94.5% d'adhésion pour les plus de 60 ans contre 78.6% pour les moins de 30 ans
- La langue maternelle semble également importante, pour ceux ayant le français pour langue maternelle, on note 84.7% d'adhésion contre 74% pour ceux parlant une autre langue.
- Le fait d'avoir ou non un médecin traitant a également un fort impact, 85.2% d'adhésion pour ceux en ayant un contre 74% pour les autres.
- Le niveau d'éducation reflète également la connaissance des avantages de la vaccination, 91.2% d'adhésion pour les personnes ayant un 2^{ème} et 3^{ème} cycle universitaire ou équivalent contre 70.1% pour ceux n'ayant aucun diplôme. Cela est étroitement lié au score de littératie en santé, 88.3% d'adhésion pour ceux ayant un niveau adéquat (score > 12) contre 77.3% pour ceux ayant un score inadéquat (score ≤ 8).
- Ces derniers points allant de pair avec la profession, 92.4% d'adhésion pour les cadres et professions intellectuelles supérieures contre 64.4% pour les ouvriers.

Ainsi, les facteurs socio-économiques et démographiques positifs améliorent l'adhésion à la vaccination. Un bon niveau socio-économique, un accès facilité aux soins et à la littérature et un bon niveau d'étude favorisent celle-ci.

B. L'impact des politiques publiques

Les politiques publiques ont un très fort impact sur l'adhésion vaccinale. Pour qu'une population veuille d'elle-même se faire vacciner, il est essentiel qu'elle ait confiance dans ses institutions et les consignes qu'elles fournissent.

a. Le pass sanitaire

Durant la crise de la COVID-19, plusieurs politiques sanitaires ont été adoptées comme le pass sanitaire, un laissez-passer permettant aux français d'accéder aux lieux publics si leur schéma vaccinal anti-COVID 19 est à jour. Ce pass a permis d'augmenter le taux de vaccination de 13%, passant de 65,2% à 78.2% en France d'après l'estimation du conseil d'analyse économique. Il aurait évité 4000 décès et aurait évité 31% d'admissions supplémentaires à l'hôpital. De même, le nombre de patients atteints de COVID en soins intensifs aurait été supérieur de 45%(143).

Cependant, cette obligation a entaché la confiance vaccinale des Français. Sur une étude regroupant 1929 répondants, 30% déclaraient avoir perdu en confiance vaccinale contre seulement 13.4% qui en ont gagné. Cette perte concernant principalement les 25-34 ans.

Parmi les 1711 répondants vaccinés, un autre facteur est important à prendre en compte. Dans cette population :

- 40.5% se sont sentis « très contraints », parmi eux, 43.6% ont déclaré avoir une perte de confiance vaccinale
- 23.6% se sont sentis « un peu contraints », parmi eux, 22.5% ont déclaré avoir une perte de confiance vaccinale

En revanche, chez ceux qui n'ont pas ressenti de contrainte ou pas du tout, 18.8% et 26.5% respectivement ont indiqué une amélioration de leur confiance vaccinale après la campagne.

Il semble que plus un individu se sente contraint à se faire vacciner, plus cela induit une perte de confiance vaccinale. Cela semble donc être une solution efficace sur le moment pour augmenter un taux de couverture vaccinale mais pose une réflexion pour le futur sur le maintien de celle-ci en dehors d'une obligation, une perte de confiance prolongée pouvant entraîner à long terme une baisse de la couverture vaccinale toute pathologie confondue(144).

b. Le port du masque

L'obligation du port du masque a également fait couler beaucoup d'encre. Alors que fin janvier, le masque devient obligatoire à Wuhan, au même moment, en France, alors qu'aucun cas n'était confirmé sur le territoire, le ministère de la Santé indique « *A ce stade, il n'y a pas de recommandations particulières pour la population* ». En janvier il insiste, le port du masque « *par la population non-malade afin d'éviter d'attraper la maladie n'est pas recommandé.* » et « *son efficacité n'est pas démontré* ». La ministre de la Santé, Agnès Buzyn répète *Il ne faut pas acheter des masques en pharmacie, c'est totalement inutile* ». En parallèle, le ministre des Affaires étrangères conseille les voyageurs revenant d'Asie à porter un masque chirurgical en cas de symptômes d'infections respiratoires.

Fin février, le port du masque concerne toute personne revenant de zone contaminée pendant les 14 jours suivant le retour.

En mars, la population se rue sur les masques, les pharmacies font face à des ruptures de stock. L'Etat réquisitionne alors tous les stocks et la production des masques et les réserve au personnel soignants ainsi qu'aux personnes contaminées. Ces ruptures entrent alors en contradiction avec les messages du gouvernement affirmant que l'Etat avait des stocks suffisants. Le nouveau ministre de la santé Olivier Véran affirme également « *Une personne qui marche dans la rue pour aller faire ses courses n'a pas besoin de porter un masque, parce que le virus se transmet essentiellement par les mains* » alors que la maladie se véhicule notamment par gouttelettes respiratoires et aérosols.

En avril, alors que le confinement a été mis en place, l'Académie nationale de Médecine estime que si les masques FFP2 et chirurgicaux doivent être attribués aux professionnels de santé et personnel le plus exposé, un masque grand public alternatif doit être rendu obligatoire pour la population générale lors des sorties nécessaires lors du confinement. Cela marque alors le premier changement décisionnaire en France. En parallèle, l'OMS ne recommande toujours pas le port du masque au grand public, laissant les Etats mener leur propre réflexion.

En mai, alors que le Conseil scientifique recommande le port systématique du masque dans tous les lieux publics le gouvernement rend le masque obligatoire dans les transports en commun et les collèges.

En juillet, l'OMS conseille le port du masque dans les régions touchées et les lieux clos. Un groupe de 239 scientifiques alertent les autorités de santé sur la possible transmission du COVID par voie aérienne. Le port du masque devient obligatoire dans les lieux clos en France.

Fin juillet, le masque est recommandé en plein air, laissant la possibilité d'instaurer une obligation locale selon l'évolution de l'épidémie dans chaque territoire(145).

Aujourd'hui, nous savons que le masque est efficace pour réduire la transmission du COVID par voie aérienne, alors que la Chine l'a rendu obligatoire dès le début de l'épidémie, nous avons attendu de nombreux mois avant de le faire et le gouvernement a donné de nombreux messages parfois contradictoires. Ceci remet en question la fiabilité de celui-ci et la confiance des Français dans ces mesures.

C. L'impact des médias et des réseaux sociaux et leur rôle dans la désinformation

A l'heure du numérique, les médias et les réseaux sociaux sont devenus les principales sources d'information de la population.

En 2023, 71% des français regardaient quotidiennement la télévision pour s'informer, 52% s'informaient quotidiennement sur internet, 49% via la presse dans son ensemble et 39% par la radio.

Pour les moins de 35 ans, internet est utilisé à 66% quotidiennement pour s'informer alors que la télévision n'est utilisée qu'à 26%. A l'inverse, chez les 35 ans et plus, la télévision est utilisée à 53% et internet seulement à 23%(146)

Pourtant seulement 30% des français estiment pouvoir faire confiance à l'actualité la plupart du temps. De même, 83% des français estiment être confrontés à des fake news au moins une fois par semaine ou plus.

Concernant les médias :

- 57% des français estiment que les journalistes et reporters tentent délibérément d'induire les gens en erreur en déclarant certaines choses qu'ils savent être fausses ou exagérées.
- 55% des français estiment que la plupart des organes de presse sont plus soucieux de soutenir une idéologie ou une position politique que d'informer le public.
- 61% des français pensent que les médias ne sont pas suffisamment objectifs et ne font pas preuve d'impartialité(147).

Alors que les médias peuvent être orientés et déformer ou sélectionner les éléments de la réalité, les réseaux sociaux sont quant à eux un terreau fertile pour les fake news.

Parmi celles-ci durant la crise du covid, on retrouve certains exemples frappants :

- Boire de l'eau de javel ou de l'alcool pur peut guérir les infections par le coronavirus
- Les installations 5G propageraient le virus
- Le coronavirus est une infection créée par les élites mondiales pour réduire la croissance démographique

Le risque majeur est que certains les prennent au sérieux, plusieurs pylônes ont par exemple été détruits. Le centre antipoison belge a également enregistré une augmentation de 15% du nombre d'incidents liés à une ingestion d'eau de javel(148).

Aujourd'hui, la difficulté principale est que tout le monde peut diffuser des fake news. Avec l'accès à l'information, chacun est victime de biais cognitifs et pourtant, se sent expert et pense qu'il est de son devoir d'alerter les autres sur ses découvertes parfois erronées (149).

Mais chacun n'a pas la même portée, les personnalités publiques ne représenteraient que 20% des fake news sur le coronavirus mais 69% de l'engagement sur les médias sociaux, un des exemples les plus marquants est le président Donald Trump, d'après une analyse data du Washington Post, il aurait fait 30 573 allégations fausses ou trompeuses en 4 ans sur X, en interview, meeting ou conférence de presse, certaines parfois répétées plusieurs centaines de fois (147,150). Force de répétition, une affirmation fausse peut aller sonner vrai dans l'esprit humain.

De nos jours, avec la forte concurrence, les médias se livrent à une course de l'information en direct, ne prenant pas toujours le temps de vérifier leurs informations en détail avant de les publier. De plus, dans la recherche d'audience, ils donnent de la visibilité à certains personnages aux discours controversés.

Cyril Hanouna a par exemple diffusé en direct une fausse carte des dates de déconfinement qui avait été diffusée sur les réseaux sociaux, affirmant ne pas savoir si elle est vraie ou fausse(151).

De l'autre côté, les réseaux sociaux donnent une visibilité potentielle à tous les utilisateurs, qui ne l'auraient pas forcément eu en dehors avec un système de vérification ou de signalisation des fake news nécessitant encore d'être amélioré.

D. Fake news et théories du complot

Ainsi l'ère du numérique accélère la diffusion des fake news, nous allons voir ici certains exemples de fausses informations ayant circulé durant la crise du COVID(152).

a. Les théories du complot

D'après certaines théories du complot américaine, le COVID serait une arme biologique chinoise. A l'inverse, la théorie de l'arme américaine existe également et est soutenue par diverses sources en Russie, en Iran, en Chine, dans le monde arabe, au Venezuela et aux Philippines. Enfin, L'Iran et le monde arabe soutiennent une provenance américaine et israélienne pour la COVID-19, le SRAS et la grippe aviaire, faisant monter une vague d'antisémitisme.

Ces projets d'arme biologique entreraient dans le cadre d'une guerre psychologique et économique et aurait pour but de déstabiliser les États.

D'autres théories voudraient que le virus ait été synthétisé en laboratoire et qu'il ait été volé par des scientifiques chinois dans un laboratoire canadien.

De faux écrits de Nostradamus annonçant cette pandémie ont également vu le jour durant cette période « *Il y aura une année jumelle (2020) d'où surgira une reine (Corona) qui viendra de l'Orient (Chine) et qui étendra une plaie (Virus) dans les ténèbres de la nuit, sur un pays aux 7 collines (Italie) et transformera en poussière (Mort) le crépuscule des hommes, pour détruire et ruiner le monde. Ce sera la fin de l'économie mondial tel que vous le connaissiez.* »(153)

b. La désinformation médicale

La communauté scientifique et médicale a également été touchée par la désinformation et les fake news. Parmi elles, le développement rapide de cancer chez les personnes vaccinées, la préexistence d'un vaccin contre la COVID-19, l'augmentation du risque d'attraper la COVID si l'on est vacciné contre la grippe, ou encore l'interprétation erronée des déclarations spontanées des effets secondaires des vaccins sans lien établi de cause à effet sont d'autant plus d'éléments qui ont favorisé le mouvement « anti-vax » et entraîné une méfiance envers la vaccination.

D'autres fake news ont entraîné des conséquences plus graves, on retrouve notamment des tweets affirmant que sniffer de la cocaïne stériliserait les narines, poussant les autorités de santé à communiquer et réfuter ces allégations. Les animaux domestiques seraient également vecteurs de la COVID poussant à l'abandon de chiens et chats, en France, les refuges de la SPA étant déjà saturés, cela a conduit à l'euthanasie d'animaux

abandonnés. Enfin, le vaccin se transmettrait par transfusion sanguine, poussant les plus réfractaires à refuser des poches de sang.

De nombreux liens ont été présumés entre le réseau électromagnétique 5G et le coronavirus. Les virus seraient en réalité les cellules endommagées par ces ondes, cela expliquerait également que le continent africain ait moins été touché. Ayant réalisé des tests antigéniques en pharmacie durant la crise, j'ai pu moi-même constater ces rumeurs, 2 patients différents m'avaient soutenu que le vaccin permettait d'implanter une puce 5G qui permettrait au gouvernement de nous surveiller.

Enfin, de nombreux « remèdes de grand-mère » sont apparus, cela passe de l'urine d'enfant, à la consommation de Schweppes Indian Tonic pour sa teneur en quinine jusqu'à l'utilisation d'UV pour tuer le virus.

E. Le cas de l'hydroxychloroquine : illustration d'une interférence entre notoriété médiatique et démarche scientifique

La France a connu son lot d'histoires durant cette pandémie, une des plus marquantes fut les travaux du Professeur Didier Raoult sur l'hydroxychloroquine.

Didier Raoult est un microbiologiste français spécialiste des maladies infectieuses. Il est notamment renommé pour sa découverte sur le mode de culture des rickettsies et leurs études, ses recherches pionnières sur le mimivirus ou encore pour la co-découverte des virus géants. Il est évident qu'il a grandement contribué à l'avancée scientifique moderne en matière de microbiologie, il se revendique ainsi comme le « premier expert » des maladies infectieuses au niveau mondial(154).

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont des molécules très utilisées en prévention et traitement du paludisme. Les effets indésirables de la chloroquine peuvent être assez grave, la dose thérapeutique étant assez proche de la dose toxique. Le surdosage induit notamment des troubles cardiovasculaires potentiellement mortels. Elle est à présent souvent remplacée par l'hydroxychloroquine, 2 à 3 fois moins toxique et mieux tolérée à dose élevée(155).

Une étude signée par Didier Raoult démontrait l'intérêt de l'usage de l'hydroxychloroquine associé à l'azithromycine contre la COVID-19, servant de base à sa campagne. Cependant l'OMS et le HCSP émettent des réserves sur l'étude, surtout concernant le « très faible niveau de preuve » et le nombre de cas de complications cardiaque en augmentation. Elsevier, l'éditeur de la revue a également rétracté cet article pour non-respect de multiples règles, mais également la manipulation ou l'interprétation problématique de résultats. La défense des auteurs n'a également pas été assez convaincante.

Parmi les reproches qui ont été faits à la première étude, le groupe était de seulement 24 patients, la sélection des patients recevant ou non le traitement était fait par ceux

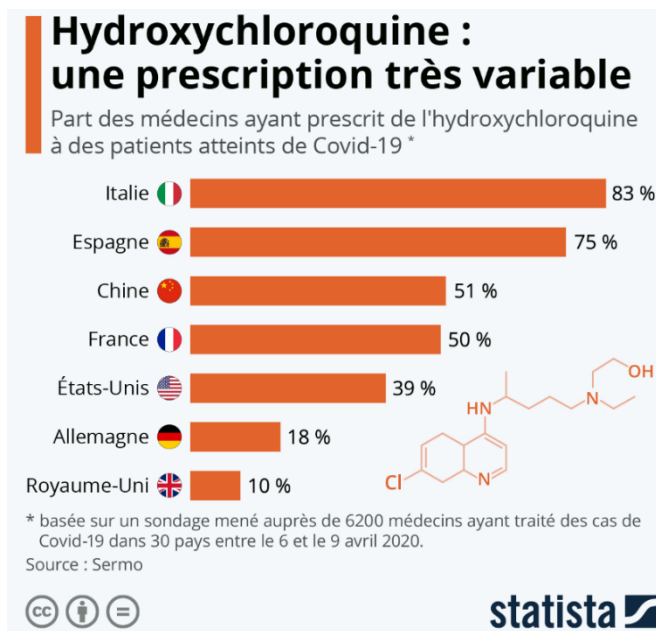
réalisant l'étude, des patients en état grave ont été exclus de l'étude, pas de réalisation en double aveugle et enfin, le critère utilisé était la charge virale dans les écouvillons alors qu'aucune valeur de la charge virale initiale n'a été mentionnée. Lors de l'étude clinique phase I sur 80 patients, 81% ont connu une « évolution favorable » et sont sortis de l'hôpital au bout de 5 jours, ce résultat fut critiqué car l'étude ne comportait pas de groupe contrôle et les données alors connues montraient que sur 600 000 cas, 85% correspondaient à des cas bénins (156).

L'affaire est surmédiatisée, des vidéos de Didier Raoult tournent sur les réseaux sociaux, les personnalités publiques et politiques prennent parti sur l'affaire et en débâtent sur les plateaux télévisés. Emmanuel Macron qualifie Didier Raoult de « grand scientifique », Donald Trump annonce prendre de l'hydroxychloroquine de manière préventive et Jair Bolsonaro, président du Brésil soutient également la réalisation d'étude sur l'hydroxychloroquine associée à l'ivermectine, les réalisateurs de l'étude ayant potentiellement subi une pression pour conduire celle-ci(157,158).

Le professeur Didier Raoult publie de nombreuses vidéos avec des propos assez forts, il publie une vidéo intitulée Coronavirus : fin de partie ! et annonce que la COVID-19 est « *probablement l'infection respiratoire la plus facile à traiter* », Il publiera plus tard une vidéo sur les résultats positifs de son étude qui sera reprise par le journal Les Echos avec pour titre *Exclusif – Coronavirus : « On sait guérir la maladie »*, lançant alors le début de la médiatisation de l'affaire.

Cette affaire a donc franchi les frontières françaises. En février 2020, quelques semaines avant la France, la Chine avait déjà mené des études en faveur du phosphate de chloroquine et de l'hydroxychloroquine, cette dernière sera d'ailleurs recommandée par les autorités chinoises, sud-coréennes, italiennes et néerlandaises. En France, l'Inserm tempère cette recommandation.

Aux USA par exemple, la prescription d'hydroxychloroquine augmente alors de près de 60% entre mars et avril et le nombre de prescripteurs passe de 1 143 en février à 75 569 en mars(159). Le nombre d'études clinique lors desquels la plupart des résultats ne montrent pas d'effets positifs sur la maladie augmentent, ceux-ci mettant en avant les effets indésirables cardiaque. Les autorités et les médias commencent alors à faire marche arrière vers Avril et Mai, alertant sur les effets indésirables et le manque de bénéfices alors que les premiers morts suite aux complications cardiaque engendrée commencent à apparaître.



GRAPHIQUE 3 : PART DES MEDECINS AYANT PRESCRIT DE L'HYDROXYCHLOROQUINE A DES PATIENTS ATTEINTS PAR LA COVID-19(160)

L'OMS finira par conclure le 15 octobre 2020 que l'hydroxychloroquine n'a pas d'effet statistiquement significatif chez les patients atteints de COVID-19 sur la mortalité, l'initiation de la ventilation ou la durée d'hospitalisation(156).

Début 2024, une étude estimera que la surmortalité chez les patients atteints de la COVID-19 et soignés à l'hydroxychloroquine représenterait près de 17 000 décès dans 6 pays dont la France durant la première vague de l'épidémie.

Cette affaire soulève notamment la question de la médiatisation dans la gestion de crise sanitaire et dans la prise de décision thérapeutique. Il semble évident que la surmédiatisation a entraîné un brouillage des repères scientifiques dans l'espace public conduisant à tort la prescription d'hydroxychloroquine en masse alors que le doute subsistait dans la communauté scientifique et malgré la réticence de nombreuses autorités de santé.

La circulation virale de l'information dans les médias et réseaux sociaux ainsi que l'accaparement du sujet par des figures publiques et politiques sans expertise scientifique semble alors devenir un enjeu important à prendre en compte pour les crises à venir ;

3. Les types de vaccins utilisés

Depuis plus de deux siècles, les vaccins sont au cœur de la santé publique. Alors que les premières générations de vaccins reposaient principalement sur l'utilisation d'agents pathogènes atténués ou inactivés, les dernières avancées technologiques ont vu naître de nouvelles plateformes vaccinales plus ciblées et plus sûres à produits comme le vaccin à ARNm qui a émergé lors de la pandémie de la COVID-19.

Lovaltech se positionnant dans ce secteur, il est ainsi intéressant d'étudier les différents types de vaccin existant.

A. Vaccins vivants atténués

Issu d'une découverte de Louis Pasteur qui a réussi à créer une immunité au choléra chez les poules puis avec la mise au point du vaccin contre la rage, les vaccins vivants atténués sont le premier type de vaccin créé(160).

L'objectif est de simuler une infection naturelle bénigne suffisamment forte pour activer le système immunitaire sans causer de symptômes graves. Le système immunitaire garde ainsi en mémoire les caractéristiques du pathogène permettant ainsi une réaction rapide et efficace en cas d'exposition future.

Parmi les avantages, on retrouve une bonne immunogénicité grâce à l'imitation très proche de l'infection naturelle ainsi qu'une protection de très longue durée, une dose suffit parfois à vie. Cela permet donc d'avoir besoin de moins de rappels(161).

En revanche, ces vaccins sont très sensibles à la chaleur, les rendant inactifs, et nécessitent donc un grand respect de la chaîne du froid, compliquant leur distribution dans certaines zones géographiques(162). De plus, le pathogène étant encore vivant, il peut provoquer une infection chez les personnes immunodéprimées expliquant ainsi ses potentielles contre-indications. Il peut également muter et retrouver sa virulence. Enfin, le risque de transmission du pathogène, bien que très fortement réduit, reste présent(163).

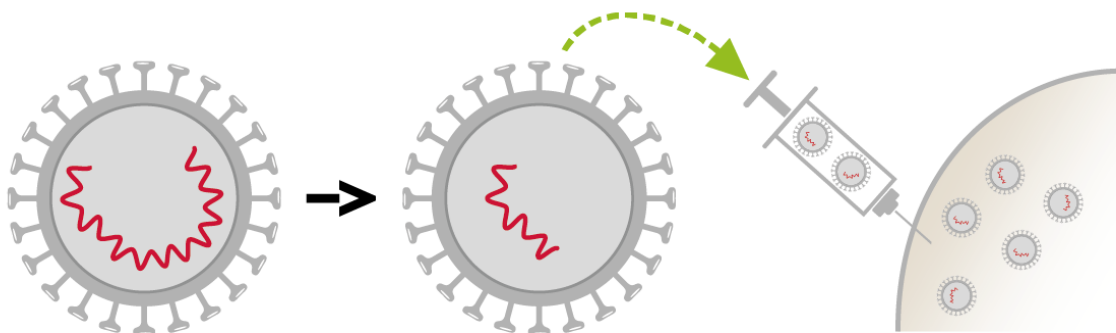


FIGURE 14 : SCHEMA DU PRINCIPE DES VACCINS VIVANTS ATTENUES(164)

B. Vaccins inactivés

Les vaccins inactivés contiennent des agents pathogènes tués ou inactivés. Ils ne peuvent ni se répliquer, ni provoquer de maladie. Les pathogènes conservent cependant une partie de leur intégrité pour être reconnus par le système immunitaire.

Ces vaccins ont été développés pour la première fois à la fin du XIXème siècle contre le choléra, la peste et la typhoïde.

Ce type de vaccin est principalement avantageux pour les personnes à plus gros risque de développer une infection par un vaccin atténué puisqu'il ne peut pas revenir à une forme virulente. Ils permettent donc une indication chez les personnes immunodéprimées

De plus, le pathogène étant inactivé, il pose moins de contraintes de stockage et de transport.

Cependant, la réponse immunitaire étant plus faible et plus courte, plusieurs rappels sont souvent nécessaires pour induire une réponse immunitaire efficace. Devant également être cultivé et inactivé, la production est plus lente(165).

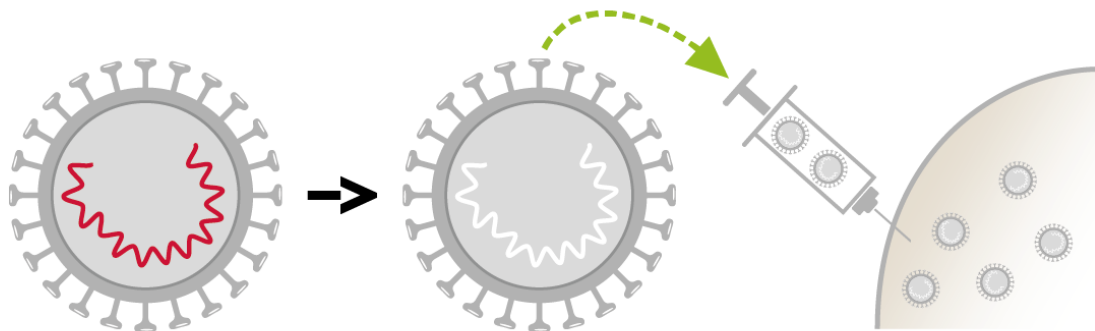


FIGURE 15 : SCHEMA DU PRINCIPE DES VACCINS INACTIVES(164)

C. Vaccins à protéine recombinante

Dans certains vaccins, seule une protéine du virus est inoculée. On utilise alors la portion du génome codant pour cette protéine afin de la rendre capable de se multiplier à grande échelle via des cellules réceptrices comme des bactéries, des cellules animales ou des levures. C'est le cas de certains vaccins contre la COVID-19 utilisant la Protéine Spike du virus.

Ne contenant pas directement de virus, elles permettent une vaccination sûre sans risque de virulence ainsi qu'un stockage facilité ainsi qu'une production possiblement massifiée.

Cependant, comme pour le vaccin inactivé, plusieurs rappels sont souvent nécessaires de par la réponse immunitaire plus faible induite et la production de grosses protéines reste une opération complexe(166).

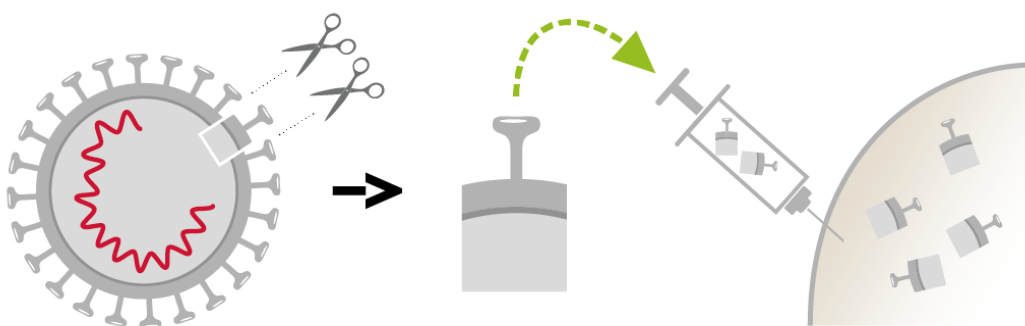


FIGURE 16 : SCHEMA DU PRINCIPE DES VACCINS A PROTEINES RECOMBINANTES(164)

D. Vaccins poly saccharidiques conjugués et non conjugués

Les pathogènes présentent des polysaccharides à la surface de leurs membranes, ceux-ci peuvent être utilisés pour concevoir des vaccins. On distingue alors deux catégories :

Les vaccins non conjugués, qui contiennent le sucre complexe du pathogène mais peu immunogène. Ils entraînent une réponse lymphocyte T indépendante avec une production d'IgM, mais pas d'IgG ni de lymphocytes T CD4+.

Cela entraîne donc une réponse faible et transitoire, inefficace chez les nourrissons et l'effet de rappel est presque nul.

Les vaccins conjugués qui associent ce polysaccharide à une protéine porteuse immunogène, cette conjugaison transforme l'antigène en un antigène T-dépendant, les cellules présentatrices d'antigène (CPA) captent ainsi le complexe polysaccharide-protéine pour le présenter aux lymphocytes T CD4+ via le CMH II. Cela entraîne alors la production d'anticorps IgG de haute affinité et la formation de cellules B mémoires.

Avec les vaccins conjugués, la réponse est plus forte et durable, efficace dès l'âge de 6 semaines et avec un effet de rappel possible(167).

E. Vaccins à acide nucléique

Ils permettent à la cellule de produire elle-même l'antigène ciblé. Ils se décomposent en deux types : les vaccins à ADN et les vaccins à ARNm

Dans le cas du vaccin à ADN, le vaccin introduit dans l'organisme un plasmide d'ADN codant pour l'antigène, par exemple la protéine Spike du SARS-CoV-2. L'ADN pénètre dans le noyau des cellules et est transcrit en ARNm qui est ensuite traduit en protéine virale dans le cytoplasme. Cette protéine est alors présentée par les CPA via le CMH I et II et reconnaissables par les LT CD8+ et CD4+ afin de stimuler la production d'anticorps par les lymphocytes B. Pour l'administration, il s'accompagne souvent d'une électroporation.

Pour le vaccin à ARNm, l'ARNm est directement délivré dans le cytoplasme des cellules et traduit en protéine virale par les ribosomes.

Ces vaccins n'utilisent pas de pathogène vivant et ont ainsi un meilleur profil de sécurité. Ils s'adaptent également bien aux mutations comme nous avons pu le voir dans le cadre des variants du SARS-CoV-2. Enfin, ils permettent une stimulation de l'immunité à la fois humorale et cellulaire.

Le vaccin à ADN est plus stable que le vaccin à ARNm mais prend cependant plus de temps à faire effet à cause des étapes supplémentaires.

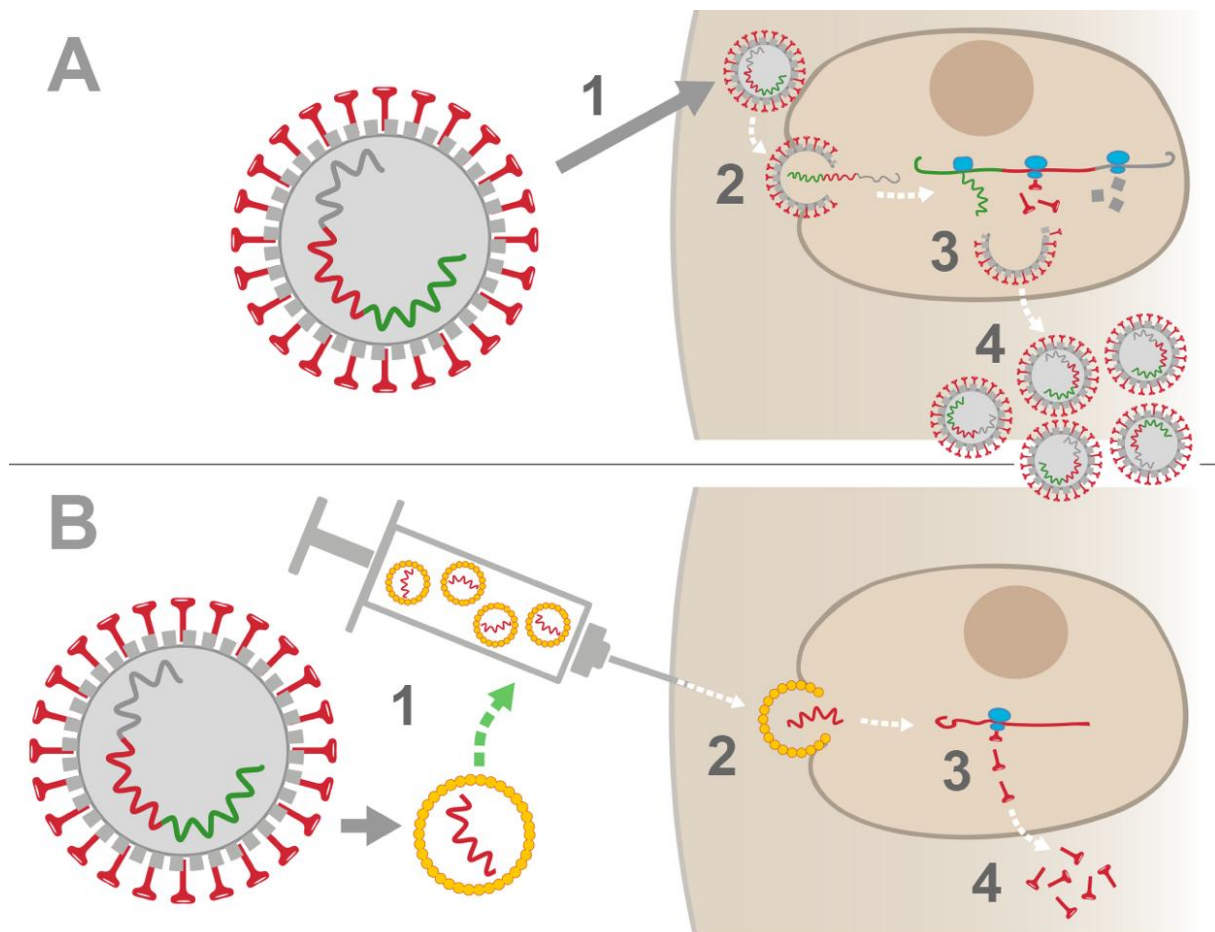


FIGURE 17 : SCHEMA DU PRINCIPE DES VACCINS A ACIDE NUCLEIQUE(164)

F. Vaccins vectorisés

Un vaccin à vecteur viral utilise un virus modifié, appelé vecteur, comme véhicule pour introduire un gène codant pour un antigène (souvent une protéine virale) dans les cellules de l'organisme. Ce type de vaccin ne contient pas directement l'antigène, mais le code génétique permettant au corps de le produire lui-même.

On choisit habituellement un virus inoffensif pour l'homme, incapable de se répliquer auquel on insère dans le génome le gène viral codant pour l'antigène cible. Une fois injecté, le vecteur entre dans certaines cellules, ou il délivre son matériel génétique. La cellule traduit ensuite le gène viral et produira l'antigène cible qui sera exposé à la surface cellulaire via le CMH I et II, puis reconnu par les LT CD4+ et CD8+ et stimulera ainsi la production d'anticorps neutralisants par l'activation des lymphocytes B(164).

Ce type de vaccin a pu être observé avec le vaccin contre Ebola ou contre la COVID-19. Il possède une forte immunogénicité ainsi qu'une stimulation à la fois cellulaire et humorale. Il est rapide à produire et stable à des températures modérées, ce qui l'a placé en position intéressante lors de la crise du COVID.

En revanche, certaines personnes peuvent déjà avoir été exposé au vecteur et présenter une immunité contre celui-ci. De plus, la technologie étant encore assez récente, le recul clinique est encore assez limité.

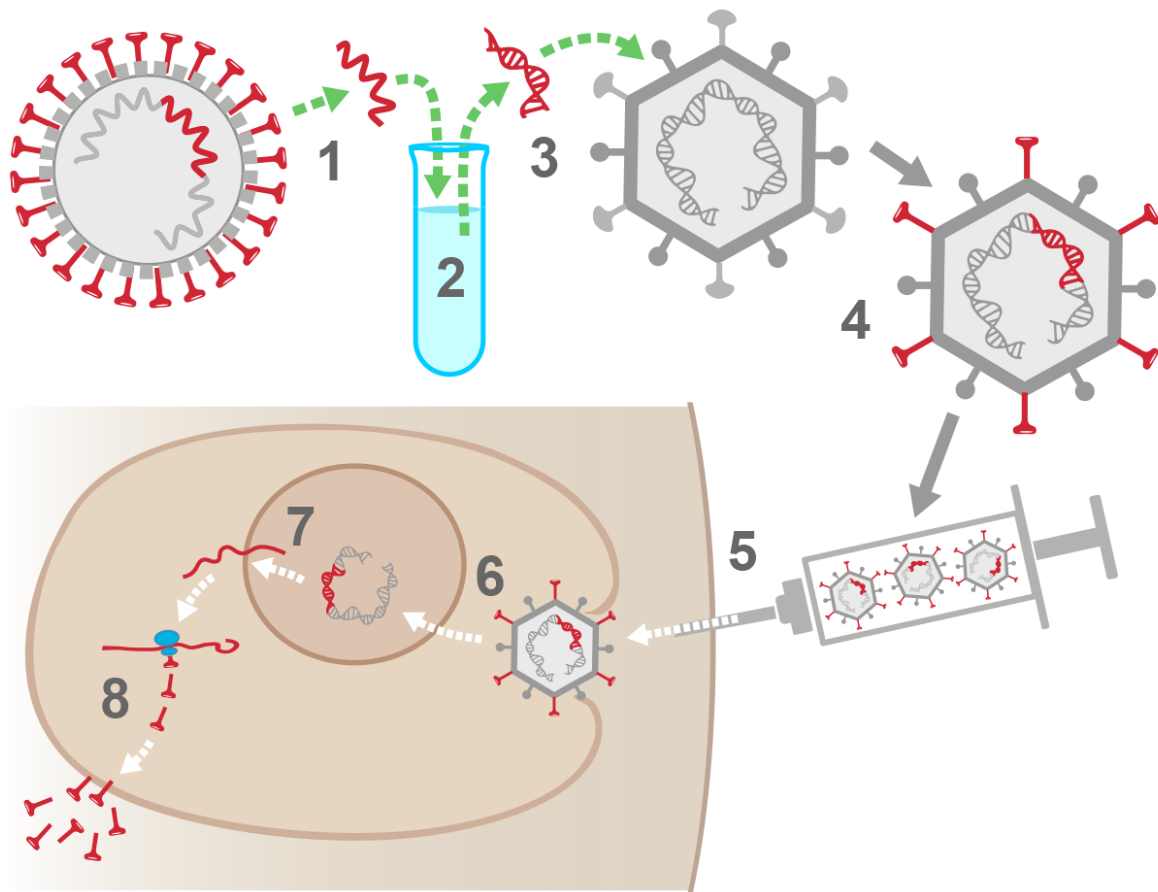


FIGURE 18 : SCHEMA DU PRINCIPE DES VACCINS VECTORISES(164)

G. Le vaccin de Lovaltech

L'analyse des différentes plateformes vaccinales actuellement disponibles met en lumière de réels progrès scientifiques, mais aussi des limites persistantes.

Ces limites sont particulièrement visibles dans le cas de la COVID-19, où les vaccins injectables protègent efficacement contre les formes graves, mais ne bloquent que partiellement l'infection et la transmission, notamment en cas de variants hautement transmissibles.

C'est dans ce contexte que s'inscrit le vaccin développé par Lovaltech.

Issu d'une approche innovante combinant protéine recombinante et administration nasale, ce vaccin cherche à répondre à plusieurs enjeux non résolus par les vaccins actuels :

- Provoquer une immunité muqueuse locale, première ligne de défense contre les virus respiratoires.
- Réduire significativement la transmission, en visant une immunité dite stérilisante.
- Offrir une solution stable, sûre, et adaptée à des rappels réguliers.

IV. Présentation de Lovaltech et état des lieux du projet

1. Historique et positionnement de Lovaltech

A. Genèse de la startup

Lovaltech est une société de biotechnologie française fondée en 2022, née des travaux de recherches menées au sein de l'équipe BioMAP (Université de Tours et INRAE) de l'UMR ISP 1282. Elle développe des vaccins de nouvelle génération administrés par voie nasale, en s'appuyant sur une plateforme technologique brevetée associant des nanoparticules mucoadhésives à des protéines vaccinales recombinantes. L'objectif de Lovaltech est double : renforcer la protection immunitaire locale dans les muqueuses respiratoires, porte d'entrée de nombreux agents pathogènes, et induire une immunité systémique efficace, avec un excellent profil de sécurité, y compris chez les personnes immunodéprimées ou âgées.

La société concentre actuellement ses efforts sur le développement d'un vaccin nasal contre la COVID-19, LVT-001, conçu pour générer une réponse immunitaire complète, incluant des IgA muqueuses et une immunité cellulaire de type Th1. Ce candidat vaccin a été sélectionné par le consortium public-privé MUCOBOOST, financé dans le cadre du plan France Relance, et a obtenu une autorisation de l'ANSM pour une étude clinique de phase 1/2, lancée en mai 2025.

Lovaltech s'appuie sur un réseau de partenaires publics et privés, incluant des équipes académiques expertes en immunologie, formulation et bio-ingénierie, ainsi que des sociétés de bioproduction (CDMO) françaises, telles que GTP Bioways et Stanipharm. Cette structuration permet d'assurer une maîtrise complète de la chaîne de valeur, de la conception à la production clinique du vaccin.

La plateforme technologique de Lovaltech, au-delà de la COVID-19, ouvre la voie au développement de vaccins innovants contre d'autres infections à transmission respiratoire (grippe, paludisme, etc.), et potentiellement contre certains cancers muqueux. Elle représente ainsi une alternative stratégique aux vaccins injectables classiques, en favorisant l'accessibilité, la compliance, et la protection de populations vulnérables ou peu vaccinées.

B. Positionnement scientifique et industriel

Lovaltech se positionne à l'interface de la recherche académique de pointe et de l'innovation industrielle, dans le domaine des vaccins à administration muqueuse. Forte d'une plateforme technologique brevetée, la société développe des vaccins sous-unitaires nasaux à base de protéines recombinantes formulées dans des nanoparticules mucoadhésives. Ce positionnement repose sur une stratégie différenciante à plusieurs niveaux :

- Innovation vaccinale ciblant l'immunité mucale : alors que la majorité des vaccins actuels sont injectables et induisent principalement une réponse systémique, Lovaltech vise à renforcer l'immunité locale des muqueuses respiratoires, première ligne de défense contre de nombreux agents pathogènes, notamment les virus respiratoires. Ce choix stratégique s'inscrit dans une vision préventive et globale des maladies infectieuses.
- Excellence académique et translationnelle : issue du laboratoire BioMAP (UMR ISP 1282, INRAE – Université de Tours), la technologie de Lovaltech bénéficie de plus de quinze ans de travaux de recherche fondamentale et préclinique sur les vaccins nasaux. Cette base scientifique solide constitue un levier fort de crédibilité et de différenciation dans un secteur très compétitif.
- Modularité industrielle de la plateforme : la technologie développée par Lovaltech est conçue pour être adaptable à différents antigènes (protéines virales, bactériennes ou parasitaires), ce qui permet un développement rapide de nouveaux candidats vaccins en réponse à des menaces sanitaires émergentes. Cette modularité est un atout clé en matière de réactivité industrielle et de stratégie "pandemic preparedness".
- Positionnement sur des marchés à forte valeur ajoutée : au-delà de la COVID-19, Lovaltech ambitionne de s'insérer dans le paysage mondial des vaccins innovants en ciblant des indications majeures telles que la grippe, le paludisme ou certaines formes de COVID long. La voie nasale représente également une opportunité d'améliorer la couverture vaccinale dans les pays à faibles ressources, grâce à une administration sans aiguille, plus simple et mieux acceptée.

Ce positionnement scientifique et industriel confère à Lovaltech un rôle singulier dans l'écosystème vaccinal, à la croisée de la biotech, de la santé publique et de l'innovation de rupture.

C. Missions et vision

Lovaltech a pour mission de développer, industrialiser et mettre à disposition ses vaccins à administration nasale de nouvelle génération, capables de répondre aux défis sanitaires actuels et futurs, en particulier dans le domaine des maladies infectieuses respiratoires.

La société s'inscrit dans une démarche de santé publique innovante, en promouvant une approche vaccinale plus accessible, plus acceptable et mieux adaptée aux enjeux globaux, notamment en contexte pandémique ou dans les zones à faible couverture vaccinale.

Les objectifs stratégiques de Lovaltech s'articulent autour de plusieurs axes complémentaires :

- Renforcer la protection individuelle et collective par l'activation de l'immunité mucoale, première ligne de défense contre les agents pathogènes respiratoires, afin de bloquer précocement l'infection et sa transmission.
- Offrir une alternative non invasive aux vaccins injectables, en s'appuyant sur une voie d'administration nasale sans aiguille, indolore, et compatible avec l'auto-administration.
- Accélérer le développement et l'industrialisation de vaccins modulaires, en mobilisant une plateforme technologique adaptable à différents antigènes ou combinaisons antigéniques.
- Contribuer à la souveraineté sanitaire française et européenne, en développant une solution 100 % nationale, depuis la conception jusqu'à la production clinique.

La vision à long terme de Lovaltech est de devenir un acteur majeur de la vaccination mucoale de demain, en combinant excellence scientifique, innovation technologique et impact sociétal. En ciblant des maladies infectieuses majeures (COVID-19, grippe, paludisme, etc.), la société entend démontrer que la voie nasale constitue une solution de rupture, à la fois pour les besoins en vaccination de routine et en situation d'urgence sanitaire.(168).

2. Equipe, expertise et partenaires

A. Organisation interne

Lovaltech repose sur une équipe resserrée, multidisciplinaire et hautement qualifiée, combinant expertise scientifique, savoir-faire en développement pharmaceutique et expérience en gestion de projets innovants. Cette structure légère mais agile permet une prise de décision rapide et une adaptation efficace aux exigences réglementaires et industrielles.(169) :

Direction générale : assurée par **Patrick Barillot**, Président et co-fondateur de Lovaltech. Diplômé de l'ESSEC, il possède une expérience de plus de 30 ans dans l'industrie pharmaceutique avec plusieurs postes de direction au sein de laboratoires internationaux. Il est en charge de la stratégie globale de l'entreprise, du pilotage financier et des relations avec les partenaires institutionnels, industriels et investisseurs.

Direction scientifique (CSO) : confiée à **Isabelle Dimier-Poisson**, Directrice scientifique et co-fondatrice de Lovaltech. Professeur des universités en immunité anti-infectieuse à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Tours, elle dirige l'équipe BioMAP de l'URM ISP 1282 Université – INRAE. Elle est à l'origine du projet de vaccin nasal et supervise les aspects scientifiques du développement.

Consultance scientifique :

- **Mathieu Epardaud**, Chercheur INRAE, membre de l'équipe BioMAP et cofondateur. Immunologiste spécialisé en immunothérapies et vaccinologie, il est en charge de la stratégie et du suivi des dispositifs médicaux d'administration (nasal spray, auto-administration, etc.) en lien avec les exigences réglementaires et les contraintes industrielles.
- **Nicolas Aubrey**, Maître de conférences en biochimie à la Faculté de Pharmacie de Tours, membre de l'équipe BioMAP et co-fondateur, il est expert en ingénierie des protéines vaccinales.

Chefs de projet :

- **Omar Hashim**, Chef de projet en vaccinologie. Docteur en pharmacologie, il possède plus de 8 ans d'expérience en recherche académique et plus de 12 ans dans l'industrie pharmaceutique au Moyen-Orient et en Afrique de l'Est. Il a rejoint Lovaltech en février 2024
- **Muna Aljieli**, Chercheur et cheffe de projet. Maîtresse de conférences en pharmacie clinique avec plus de 9 ans d'expérience académique et 5 ans de recherche, elle a intégré Lovaltech en janvier 2025.

Le pôle industriel et qualité est quant à lui composé de :

- **Gaëtane Rouvray**, Responsable CMC (Chemistry, Manufacturing and Controls). Pharmacienne et ingénieur en biotechnologie avec 12 ans d'expérience, elle a rejoint Lovaltech en 2023 pour superviser les transferts technologiques, le développement des procédés, la fabrication GMP des lots de vaccin et les activités réglementaire.
- **Alan Mougeolle**, Responsable Qualité. Ingénieur en biotechnologie avec 5 ans d'expérience dans le développement de produits pharmaceutiques et leur lancement en phase clinique.

Le pôle communication :

- Moi-même, **Anthony Helbert**, Etudiant en Pharmacie à l'Université de Tours et Chargé de Communication chez Lovaltech. Ce rôle est historiquement occupé par un étudiant en Pharmacie de la faculté de Tours effectuant sa thèse de Pharmacie au sein de Lovaltech. La communication est toujours validée par Isabelle Dimier-Poisson.

B. Collaborations clés

Lovaltech s'inscrit dans un réseau structuré de partenaires académiques, industriels et institutionnels :

Partenaires académiques :

- **Le laboratoire BioMAP (INRAE – Université de Tours)**, à l'origine de la technologie, et impliqué dans les études d'immunogénicité et de protection.
- **Université de Tours et INRAE** : partenaires académiques fondateurs, fournissant la base scientifique du projet de vaccin nasal.

Partenaires industriels :

- **GTP Bioways** : CDMO (Contract Development and Manufacturing Organization) basée à Toulouse, chargée de la production des lots cliniques du vaccin nasal de Lovaltech. Elle assure le développement du procédé de fabrication et la production GMP pour les essais cliniques de phase I et II(170).
- **Aptar Pharma** : Partenaire pour le développement du dispositif d'administration intranasale du vaccin. Aptar s'est engagée à développer une ligne de production dédiée à ce dispositif en France dans le cadre du projet #France2030(171).
- **C.RIS Pharma** : CRO française basée à Saint Malo spécialisée en pharmacologie préclinique, sécurité, pharmacocinétique et biodistribution. C.RIS Pharma a accompagné Lovaltech dans le développement réglementaire du vaccin LVT-001.

Partenaires institutionnels et écosystémiques :

- **Da Vinci Labs** : Incubateur deeptech européen basé en Centre-Val de Loire. Lovaltech y bénéficie d'un accompagnement stratégique sur les volets réglementaires, technologiques et entrepreneuriaux. Cette collaboration vise à accélérer le développement clinique et à renforcer l'attractivité de la startup auprès des investisseurs publics et privés. Da Vinci Labs agit également comme

catalyseur pour la structuration de la stratégie d'internationalisation et de valorisation industrielle du projet.

- **BpiFrance** : via le programme i-LAB et France 2030, a soutenu le financement du développement du vaccin nasal de Lovaltech.
- **Région Centre-Val de Loire** : A travers le fonds d'amorçage Centre-Val de Loire, la région a co-investi dans Lovaltech pour soutenir son développement régional.

3. Financements et investissements

A. Fonds levés jusqu'à présent

Depuis sa création, Lovaltech a structuré une stratégie de financement mixte, combinant fonds publics non dilutifs, subventions académiques et apports en capital privé, afin de soutenir le développement de son candidat-vaccin nasal contre la COVID-19. Ces levées de fonds ont joué un rôle essentiel dans la transition du projet, initialement académique, vers une approche industrielle conforme aux standards réglementaires du développement clinique.

Dès 2021, le projet, porté par l'Université de Tours et INRAE, a bénéficié d'un soutien initial de 1,5 million d'euros attribué par le ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI) pour financer les premières étapes de développement GMP de la protéine vaccinale par la société GTP.

En 2022 et 2023, un financement de 900 000 euros et de 1 million d'euros ont été accordés par l'ANRS-MIE (Maladies Infectieuses Émergentes), visant à soutenir les approches vaccinales innovantes contre le SARS-CoV-2, permettant à Lovaltech de poursuivre le développement analytique de la protéine et de la formulation vaccinales.

Dès sa création, Lovaltech a obtenu la reconnaissance Deeptech de Bpifrance. Cette distinction lui a permis de déposer un dossier dans le cadre du concours i-Lab, France 2030, dont elle est sortie lauréate et a obtenu un financement de 375 000 € pour mener ses études de toxicité réglementaires.

L'étape majeure de structuration financière est intervenue en avril 2024, avec la clôture d'un tour d'amorçage de 6,8 millions d'euros, comprenant :

- 1,5 million d'euros d'apport en capital, apportés par Da Vinci Labs, incubateur deeptech basé en région Centre-Val de Loire, et le Fonds d'Amorçage régional, opéré par UI Investissement et Asclepios, groupe de Business Angels vendéen ;
- 5,3 millions d'euros de financement non dilutif octroyés par Bpifrance, composés d'une partie en subventions et d'une partie en avances remboursables, dans le cadre du programme national France 2030 – i-Demo, projet collaboratif réalisé en partenariat avec le leader mondial des systèmes d'application nasal Aptar, qui a

reçu, de son côté, une aide de 3,1 M€ pour la mise au point de leur dispositif adapté au vaccin de Lovaltech.

Ce tour d'amorçage a été structuré pour accélérer le passage en phase clinique du candidat LVT-001, avec un objectif de démarrage des essais de phase I et II en 2025.

Enfin, l'entreprise bénéficie d'un environnement institutionnel porteur, grâce au soutien récurrent de la Région Centre-Val de Loire, qui a co-investi à plusieurs étapes du développement via des appels à projets régionaux et une participation au tour d'amorçage, marquant un engagement clair en faveur de la souveraineté industrielle et de l'innovation biopharmaceutique sur le territoire.

B. Besoins à venir

Fort du franchissement des étapes réglementaires initiales et du lancement des essais cliniques de phase I/II en 2025, Lovaltech entre désormais dans une nouvelle phase de son développement, qui implique une montée en puissance significative des besoins en financement. Les priorités stratégiques des 24 prochains mois se concentrent autour de quatre axes :

- Le recrutement de patients et volontaires sains à jour de leur calendrier vaccinal anti SARS-CoV-2.
- La conduite des essais cliniques multicentriques de phase I et II (en partenariat avec le CHRU de Tours, l'APHP Cochin à Paris, Lyon, Saint-Etienne, Dijon, et CROs)
- Le suivi de pharmacovigilance
- Les échanges réglementaires avec les autorités de santé (ANSM, EMA)

Ces étapes nécessiteront le renforcement des ressources humaines au sein de l'équipe clinique et réglementaire, ainsi que le recours à des prestataires spécialisés pour assurer la conformité aux standards ICH-GCP.

En parallèle du développement clinique, Lovaltech devra anticiper les étapes d'industrialisation du vaccin en vue de son transfert vers un groupe pharmaceutique :

Mise à l'échelle du procédé de production,

- Qualification des lots commerciaux,
- Industrialisation du dispositif en lien avec Aptar Pharma,
- Mise en place de la chaîne logistique conforme aux exigences des vaccins nasaux (stabilité, conditions de conservation, conditionnement adapté).

Cela implique à la fois des investissements matériels (lignes pilotes, équipements de contrôle qualité) et humains (techniciens de production, responsables qualité).

- Anticiper une stratégie d'accès au marché, incluant le pricing, les études médico-économiques.
- Préparer des partenariats internationaux pour la distribution, notamment dans des zones à forte densité virale (Amérique Latine, Asie du Sud-Est)
- Renforcer la visibilité institutionnelle et scientifique de la solution, via des publications, congrès et plateformes internationales

Enfin, une nouvelle levée de fonds en série A est anticipée dès la fin des résultats de phase I pour sécuriser l'ensemble des étapes de phase II et de négociation pour un deal avec un groupe pharmaceutique.

En termes financiers, Lovaltech envisage une levée de fonds en série A de 10 millions d'euros pour finaliser la Phase II de son premier vaccin, et poursuivre le développement de sa plateforme vaccinale intranasale, en élargissant son champ d'applications et en consolidant la R&D autour de ses muco-excipients modulaires.

4. L'essai clinique MUCOBOOST

A. Présentation de l'essai clinique

MUCOBOOST est le nom donné au tout premier essai clinique de Lovaltech. Il marque une étape cruciale dans le développement du vaccin nasal LVT-001. Autorisé par l'ANSM en Février 2025, cet essai de phase I/II a pour but principal d'évaluer l'innocuité, la tolérance et l'immunogénicité du vaccin chez l'Homme.

L'essai est conduit sous la co-promotion du CHRU de Tours et de l'ANRS-MIE (Maladies Infectieuses Émergentes), garantissant une gouvernance rigoureuse et une articulation forte avec les réseaux hospitaliers et de recherche clinique nationaux.

Les co-investigateurs principaux sont le CHRU de Tours (centre coordonnateur) et le Centre d'Investigation Clinique Cochin (CIC Cochin, Paris), impliqués dans la mise en œuvre scientifique, logistique et réglementaire du protocole multicentrique.

B. Objectifs, design, avancement

MUCOBOOST est un essai multicentrique, randomisé, conduit chez des volontaires sains adultes, selon un schéma en deux phases :

- Phase I (tolérance et escalade de dose) :
Objectif principal : évaluer la tolérance du vaccin et étudier la réponse immunitaire locale (nasale) et systémique de LVT-001 à différentes doses.
- Phase II (immunogénicité comparative) :
Objectif principal : caractériser la réponse immunitaire après administration

nasale de LVT-001 en comparaison avec une dose de rappel injectable du vaccin à ARNm de Pfizer

L'étude prévoit l'inclusion de 240 volontaires dans cinq centres hospitaliers français : Tours, Lyon, Paris (Hôpital Saint-Louis/CIC Cochin), Dijon et Saint-Etienne. Les volontaires sont suivis jusqu'à 12 mois après vaccination.

En juillet 2025, l'essai est en phase active de recrutement, avec des premiers résultats de tolérance attendus au début de l'automne 2025, suivis d'analyses intermédiaires d'immunogénicité d'ici fin 2025.

C. Place dans la stratégie de développement

Pour Lovaltech, MUCOBOOST est bien plus qu'une simple étude de tolérance. Il s'agit du point de bascule entre la phase de recherche académique et une logique de développement industriel structuré. Les données issues de cet essai guideront les choix pour les futures phases cliniques, notamment en ce qui concerne la dose optimale, les populations cibles ou encore les indications à privilégier.

C'est également sur la base des résultats de MUCOBOOST que Lovaltech compte construire sa prochaine levée de fonds, attendue en 2025, pour financer la phase III et les premiers lots industriels. Cet essai conditionne donc non seulement la suite du développement clinique, mais aussi l'entrée du vaccin dans un cycle économique et réglementaire plus large.

5. Le candidat vaccin LVT-001

A. Présentation scientifique de la technologie

LVT-001 est un **vaccin nasal sous-unitaire recombinant** conçu pour offrir une **protection universelle contre le SARS-CoV-2**, ses variants actuels et futurs. Il repose sur une **protéine de fusion propriétaire**, combinant les deux antigènes majeurs du virus :

- La **protéine Spike (S)**, cible des anticorps neutralisants,
- La **protéine Nucléocapside (N)**, extrêmement conservée et dominante sur le plan de la réponse T.

Cette stratégie permet de **combinaison des forces de l'immunité humorale et cellulaire**, avec :

- Des **anticorps neutralisants** dirigés contre S pour prévenir l'entrée virale,

- Une **réponse T robuste et durable** dirigée contre N, visant à éliminer les cellules infectées, y compris en cas d'infection par des variants échappant aux anticorps.

B. Formulation et technologie

L'antigène est formulé dans une **nanoparticule mucoadhésive à base de maltodextrine**, spécifiquement développée pour l'administration nasale. Cette plateforme, brevetée, présente plusieurs caractéristiques clés :

- **Adhésion prolongée** à la muqueuse nasale, permettant une exposition locale contrôlée de l'antigène ;
- **Protection de la protéine recombinante** contre la dégradation enzymatique ;
- **Stimulation de la réponse immunitaire locale**, sans recours à un adjuvant pro-inflammatoire.

Le vaccin est administré **via un dispositif nasal unidose**, sans aiguille, facile d'emploi et développé pour répondre aux standards industriels pharmaceutiques.

C. Objectifs immunologiques et sanitaires

LVT-001 a été conçu pour répondre à trois défis encore non résolus par les vaccins injectables de première génération :

1. **Induire une immunité muqueuse fonctionnelle**, avec production d'IgA nasales spécifiques, capables de **bloquer la contamination et la transmission** du virus dès sa porte d'entrée.
2. **Déclencher une réponse cellulaire à large spectre**, via l'antigène N, afin de **cibler les variants résistants** aux anticorps et de **protéger les individus immunodéprimés ou déjà exposés**.
3. **Améliorer l'acceptabilité et la couverture vaccinale**, en supprimant les contraintes de l'injection (douleur, logistique, acceptabilité), et en permettant **l'usage en ambulatoire ou à domicile**.

D. Données précliniques clés

Les résultats des études précliniques ont démontré :

- Une **tolérance excellente**, y compris après administration répétée ;
- Une **induction d'IgA nasales spécifiques de S et N**, persistantes plusieurs semaines ;

- Une **production d'anticorps IgG neutralisants** sériques ;
- Une **activation des cellules T CD4+ et CD8+**, notamment à mémoire résidente (TRM) dans la muqueuse nasale ;
- L'absence d'inflammation ou de diffusion systémique indésirable.

Ces résultats ont permis l'obtention de l'autorisation réglementaire pour le lancement de l'essai clinique **MUCOBOOST**, actuellement en cours, marquant l'entrée en clinique du **premier vaccin nasal à base de protéine de fusion S+N formulée dans une nanoparticule mucoadhésive**.

E. L'innovation

Le développement de LVT-001 s'inscrit dans une stratégie à long terme, fondée sur une plateforme vaccinale modulaire, à la fois technologiquement robuste et transposable à d'autres pathogènes d'intérêt. Cette plateforme repose sur un excipient mucoadhésif à base de maltodextrine breveté, une voie d'administration nasale déjà validée réglementairement, et un dispositif médical nasal industrialisable. Ces éléments communs constituent une base mutualisable, permettant d'envisager l'adaptation rapide de la technologie à d'autres cibles infectieuses humaines ou vétérinaires.

Plusieurs projets d'extension sont déjà engagés. Dans le domaine des infections respiratoires, Lovaltech, en collaboration avec BioMAP, travaille au développement d'un vaccin nasal contre la grippe saisonnière et pandémique. En parallèle, un programme dédié au traitement du COVID long par réactivation de l'immunité muqueuse est en cours d'exploration, avec l'objectif de cibler les réservoirs viraux persistants dans la sphère respiratoire. Ce projet, soutenu au niveau régional, ouvre la voie à une approche thérapeutique innovante.

Enfin, la plateforme est également mobilisée dans le cadre d'un programme de vaccination nasale contre le paludisme.

L'ensemble de ces projets s'inscrit dans une dynamique industrielle européenne ambitieuse. Lovaltech vise à devenir un acteur de référence dans le domaine des vaccins à administration nasale de nouvelle génération, en s'appuyant sur une production souveraine localisée en France, une capacité d'adaptation rapide en réponse aux nouvelles menaces infectieuses, et une implication active dans les stratégies de preparedness portées par les dispositifs publics français et européens. Une levée de fonds de série A est prévue à horizon 2026 pour renforcer les capacités industrielles et accélérer le développement clinique des candidats vaccins issus de la plateforme.

F. Avantages comparatifs

Dans un environnement où les vaccins injectables à ARNm dominant largement le marché, LVT-001 présente une proposition de valeur fondamentalement différente, en misant sur une approche complémentaire plutôt que concurrentielle. Son principal atout réside dans sa capacité à cibler la transmission du virus, là où les vaccins actuels se concentrent surtout sur la réduction des formes graves. Cet effet barrière est obtenu par l'induction d'une réponse immunitaire au niveau des muqueuses nasales, ce que la voie injectable ne permet pas ou très peu.

Contrairement aux vaccins intramusculaires, LVT-001 induit une réponse locale en IgA sécrétoires, premières lignes de défense contre les virus respiratoires. Cela signifie qu'il peut potentiellement réduire la charge virale dès les premiers jours d'exposition, ce qui aurait un impact direct sur la dynamique de circulation du virus dans une population.

Un autre avantage notable est d'ordre logistique et pratique. Le vaccin est administré par voie nasale, sans aiguille, ce qui simplifie la vaccination, la rend plus acceptable pour certaines populations (enfants, personnes phobiques des piqûres) et permet d'envisager des campagnes de vaccination de masse sans personnel médical spécialisé. Cela ouvre la porte à une meilleure couverture vaccinale, notamment dans des contextes où les ressources humaines sont limitées.

Enfin, LVT-001 n'est pas un vaccin à plateforme virale ou génétique, ce qui le positionne comme une alternative intéressante pour les publics réfractaires aux vaccins à ARNm ou à vecteur adénoviral. Il pourrait ainsi répondre à une demande spécifique de diversification des offres vaccinales, en particulier dans un contexte post-pandémique où la confiance dans les technologies nouvelles reste inégale selon les profils.

En résumé, LVT-001 n'ambitionne pas de remplacer les vaccins injectables déjà sur le marché, mais bien de les compléter en apportant une réponse à un besoin encore peu couvert : la prévention de la transmission, avec un vaccin simple, stable, bien toléré et potentiellement mieux accepté par une partie de la population.

G. Données précliniques

Les études précliniques du candidat vaccin intranasal LVT-001 ont été conduites par l'équipe **BioMAP** (UMR ISP 1282, INRAE – Université de Tours), afin d'évaluer son immunogénicité, son efficacité en fonction de différents variants de SARS-CoV-2 et son potentiel de réduction de la transmission du virus. L'étude de toxicologie réglementaire a été réalisée par la CRO **C. Ris Pharma**, conformément aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), étape indispensable avant l'entrée en phase clinique.

Le vaccin est constitué d'une protéine de fusion hétéromultimérique associant six protéines Spike du SARS-CoV-2 ancestral (Wuhan) et deux nucléoprotéines, formulée

avec des nanotransporteurs muco-adhésifs à base de maltodextrine. Ce design confère une double cible antigénique (Spike et nucléoprotéine) et une forte rétention muqueuse, favorisant l'induction d'une immunité systémique et mucosale.

Chez la souris BALB/c, deux administrations intranasales de LVT-001 à trois semaines d'intervalle ont induit :

- **Une réponse humorale systémique robuste** : titres élevés d'IgG neutralisantes contre les variants Wuhan et Delta, avec des NT50 respectifs de 1/80 et 1/32, nettement supérieurs à la formulation soluble non complexée.
- **Une forte réponse humorale muqueuse** : production d'IgA neutralisantes dans les lavages nasaux et broncho-alvéolaires, absentes dans les groupes témoins.
- **Une réponse cellulaire systémique et muqueuse** : induction de lymphocytes T CD4+ et CD8+ polyfonctionnels, incluant des cellules mémoire résidentes (TRM) pulmonaires, dirigées à la fois contre Spike et la nucléoprotéine, et réactives vis-à-vis de Wuhan, Delta et Omicron.

Après infection expérimentale avec le variant Delta, les souris transgéniques K18-hACE2 vaccinées étaient totalement protégées de la mortalité et de la morbidité : absence de perte de poids, de signes cliniques et de virus détectable dans le cerveau, contrairement aux témoins(172).

Chez le hamster doré, modèle de référence des infections respiratoires virales, la vaccination a entraîné :

- Une réduction quasi complète de la charge virale pulmonaire et nasale (virus indétectable dans la majorité des animaux vaccinés),
- Une protection histologique avec absence d'infection parenchymateuse,
- Et surtout une **réduction significative de la transmission** : dans un modèle de cohabitation optimisé, seuls 10% des sentinelles exposées à des hamsters vaccinés et infectés présentaient un virus détectable, contre 90% dans le groupe des sentinelles exposées à des hamsters infectés, avec des charges virales nettement plus fortes(173,174).

Concernant l'étude de toxicologie réglementaire, elle a été conduite chez le lapin par **C. Ris Pharma** et a confirmé l'absence d'effets indésirables après administrations nasales répétées, même à des doses cumulées 60 fois supérieures à la dose humaine prévue, sur une période de 14 jours. Aucun signe clinique, ni anomalie biologique ou histopathologique n'a été observé.

Le NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) a été établi à la dose maximale testée, donnée essentielle pour la soumission réglementaire auprès de l'ANSM et de l'EMA(175).

V. Analyse du marché des vaccins et insertion de LVT-001

1. Analyse du marché mondial et français des vaccins COVID

A. Etat du marché post-pandémie (2024-2025)

En 2024-2025, le marché mondial des vaccins contre la COVID-19 entre dans une phase de stabilisation après plusieurs années d'activité exceptionnelle. La demande globale diminue progressivement sous l'effet d'une moindre incidence et d'une évolution de l'épidémiologie virale. Néanmoins, le secteur conserve un poids économique majeur : le marché mondial des vaccins COVID-19 est estimé à 13,4 milliards USD en 2024 et devrait croître à un rythme moyen annuel d'environ +9,8 % jusqu'en 2033. Le marché global des vaccins, toutes indications confondues, est quant à lui évalué à 86 milliards USD en 2024, avec une projection à près de 152 milliards USD en 2033 (CAGR de 7–8 %).

Les vaccins à ARNm, dominés par Pfizer/BioNTech et Moderna, conservent leur leadership grâce à leur efficacité démontrée et à leur capacité d'adaptation rapide aux variants. Cependant, la concurrence s'intensifie avec l'émergence de nouvelles plateformes technologiques et de stratégies de différenciation axées sur l'acceptabilité et la durée de protection.

En France, le marché vaccinal global représentait environ **2 milliards USD en 2024**, avec une projection à **3,8 milliards USD en 2033** (CAGR 6,8 %). Le segment COVID-19 reste actif, soutenu par des campagnes de rappels saisonniers ciblant les plus de 65 ans, les personnes immunodéprimées et certaines populations à risque. La demande y est constante mais modérée, ce qui pousse les acteurs à se positionner sur des niches innovantes, notamment des vaccins polyvalents capables de couvrir plusieurs souches ou virus respiratoires à la fois.

Parallèlement, le paysage concurrentiel s'ouvre à des solutions de nouvelle génération, telles que les vaccins à administration intranasale, offrant une meilleure protection locale au niveau des voies respiratoires supérieures et une meilleure acceptabilité, notamment chez les enfants et les personnes réticentes aux injections intramusculaires.

Parmi les quelques projets déjà sur le marché à l'étranger, 2 sont assez notables.

- **FluMist® / Fluenz Tetra®** : vaccin vivant atténué contre la grippe administré par voie intranasale, autorisé aux États-Unis, au Canada et dans certains pays européens (ex. Royaume-Uni) pour la prévention de la grippe saisonnière. Il contient des virus atténués se répliquant localement dans les muqueuses nasales, induisant à la fois une immunité locale et systémique. Les données des CDC montrent une efficacité comparable, voire supérieure, à la vaccination injectable chez les enfants et adolescents, notamment contre certains sous-types de virus grippaux. Commercialisé depuis plus d'une décennie, FluMist est aujourd'hui une référence pour les vaccins nasaux vivants atténués(176).
- **InCoVACC® (Bharat Biotech)** : vaccin à vecteur adénoviral non réplcatif administré par voie intranasale contre le SARS-CoV-2, autorisé en Inde depuis

2023. Il délivre la protéine Spike virale, induisant une réponse immunitaire mucoale et systémique. Les essais cliniques de phase 3 ont montré une protection significative contre le COVID-19 symptomatique, avec une induction robuste d'IgA sécrétoires et d'anticorps neutralisants. Des études post-AMM se poursuivent pour évaluer son efficacité contre les variants émergents(177).

Ces exemples démontrent la faisabilité réglementaire, la sécurité et l'efficacité de la vaccination intranasale, et constituent des points de comparaison stratégiques pour LVT-001.

B. Segment des vaccins innovants

À la suite de la pandémie de COVID-19, le paysage vaccinal mondial a connu une accélération sans précédent en matière d'innovation. Si les vaccins à ARNm ont ouvert la voie à une nouvelle génération de prophylaxie, d'autres plateformes technologiques émergent aujourd'hui avec des promesses importantes en termes de facilité d'administration, d'immunogénicité, de logistique et d'acceptabilité. Le segment des vaccins innovants s'étend ainsi aux technologies de l'ADN, aux formulations intranasales, orales, transdermiques, et à des approches plus expérimentales telles que les vaccins à base de nanoparticules ou de vecteurs auto-amplifiants.

Les vaccins à ARN messenger (ARNm) représentent aujourd'hui le coeur de cette révolution. Développés initialement pour des indications oncologiques, ils ont été adaptés avec succès à la prévention virale grâce à la flexibilité de leur plateforme. Les vaccins de Pfizer-BioNTech et Moderna ont démontré leur efficacité, ouvrant la voie à une multitude d'essais pour d'autres pathogènes comme le virus respiratoire syncytial (VRS), la grippe, le cytomégalovirus, ou encore certains cancers comme le mélanome ou le cancer du pancréas(178).

Les vaccins à ADN, bien que moins utilisés chez l'humain à ce jour, suscitent un regain d'intérêt. Leur stabilité à température ambiante, leur coût de production faible, et leur potentiel à induire à la fois une réponse humorale et cellulaire en font une alternative intéressante. Le vaccin ZyCoV-D contre la COVID-19, développé par Zydus Cadila et autorisé en Inde, représente le premier vaccin ADN humain contre la COVID à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché(179).

Les vaccins nasaux constituent une catégorie particulièrement prometteuse dans le cadre des infections respiratoires. Ils visent une immunité dite « de barrière » au niveau des muqueuses, là où le virus pénètre initialement. En France, des startups comme Lovaltech développent également des candidats innovants en administration intranasale, avec l'objectif de conférer une double immunité systémique et muqueuse tout en améliorant l'acceptabilité, notamment chez les enfants et les phobiques des injections.

Les vaccins oraux reviennent également sur le devant de la scène. Le concept n'est pas nouveau les vaccins contre la polio ou le choléra ont longtemps été administrés par voie orale mais les innovations récentes visent à étendre cette technologie à des virus respiratoires. Le laboratoire israélien Oramed a lancé des essais cliniques sur un vaccin oral contre la COVID-19, capitalisant sur une capsule résistante à l'environnement gastrique(180). L'avantage principal réside dans la simplicité logistique, l'absence de personnel médical requis et une meilleure couverture vaccinale dans les zones à faible infrastructure.

Les vaccins transdermiques, utilisant des patchs microaiguilles, se développent également. Cette méthode d'administration permet une délivrance indolore du vaccin, sans seringue, avec une réponse immunitaire parfois supérieure grâce à la densité des cellules immunitaires dans la peau. Des projets sont actuellement menés par des entreprises comme Vaxxas ou Micron Biomedical(181).

Les vaccins à base de nanoparticules, comme le Nuvaxovid de Novavax, qui utilise une technologie de protéine recombinante combinée à un adjuvant saponine pour stimuler une forte réponse immunitaire(182).

2. Analyse du positionnement du LVT-001

A. Avantages et limites

Le candidat vaccin LVT-001 présente plusieurs atouts différenciateurs :

- **Voie d'administration innovante** : par voie nasale, le vaccin est indolore, rapide à administrer et compatible avec l'auto-administration. Il ne nécessite pas la présence d'un professionnel de santé, ce qui allège la charge du personnel médical et facilite les campagnes de vaccination à grande échelle.
- **Immunité renforcée à l'entrée du virus** : en ciblant la muqueuse nasale, principale porte d'entrée du SARS-CoV-2, le LVT-001 induit une immunité locale (IgA) en plus de l'immunité systémique. Il contribue ainsi à prévenir non seulement les formes graves, mais aussi l'infection et la transmission, ce que les vaccins injectables ne permettent pas pleinement.
- **Déploiement simplifié et logistique allégée** : sans aiguille, sans personnel médical, et potentiellement plus stable à température modérée, le LVT-001 est particulièrement adapté aux zones à faible infrastructure (zones rurales, pays à revenu intermédiaire, etc.).
- **Acceptabilité accrue** : l'absence d'injection répond à un besoin non satisfait chez les patients réticents à la vaccination traditionnelle. Cette solution peut améliorer l'adhésion vaccinale, notamment en contexte de rappel ou de prévention saisonnière.
- **Technologie adaptable** : la plateforme recombinante utilisée est modulaire et scalable, permettant une adaptation rapide à d'autres pathogènes respiratoires

(grippe, VRS...). Cela renforce le potentiel du LVT-001 comme solution à long terme face aux futures menaces épidémiques.

- **Projet français à forte valeur ajoutée** : développé en France à partir d'un projet académique, le LVT-001 bénéficie d'un ancrage local fort, d'une reconnaissance scientifique et du soutien d'acteurs publics et privés, gages de confiance pour les institutions et les prescripteurs.

Malgré ses promesses, le LVT-001 présente cependant plusieurs limites à ce stade du développement :

- **Données cliniques limitées** : les essais cliniques viennent tout juste de démarrer. L'efficacité immunitaire réelle et la tolérance sur des populations diverses restent à démontrer.
- **Voie nasale encore peu éprouvée pour le COVID-19** : à ce jour, aucun vaccin nasal contre le SARS-CoV-2 n'est autorisé ou utilisé à grande échelle en Europe ou en Amérique du Nord. Le concept reste donc à valider cliniquement.
- **Contraintes techniques de la voie nasale** : l'efficacité du vaccin peut varier selon l'anatomie du patient, la qualité de la pulvérisation et l'état de la muqueuse nasale. Le dispositif d'administration devra être parfaitement calibré pour garantir une bonne délivrance.
- **Concurrence forte** : les rappels COVID sont aujourd'hui dominés par les vaccins à ARNm, dont l'efficacité et la tolérance sont bien établies. Par ailleurs, plusieurs grands laboratoires travaillent déjà sur des vaccins intranasaux avec des moyens industriels importants.
- **Perception d'un besoin décroissant** : dans le contexte post-pandémique, le COVID-19 est de moins en moins perçu comme une priorité sanitaire par le grand public et les autorités. Cela peut limiter les opportunités de financement et de déploiement à court terme.
- **Acceptabilité à confirmer** : si la voie nasale est prometteuse, son adoption par le public reste à valider. L'innovation peut aussi susciter des réticences si elle n'est pas accompagnée d'une communication pédagogique adaptée.

B. Typologie de cible

Le LVT-001, en tant que vaccin nasal, ne s'adresse pas qu'à la population générale de manière indifférenciée. Son mode d'administration, ses avantages logistiques et son potentiel immunologique en font un candidat particulièrement pertinent pour certains profils de patients, de professionnels et d'organisations comme :

- **Les personnes réticentes à la vaccination classique**
Une part non négligeable de la population, bien que non opposée au principe du vaccin, reste freinée par la peur des aiguilles, les effets secondaires perçus ou une expérience désagréable avec une précédente injection. La voie nasale, plus douce et sans piqûre, peut lever ces réticences et favoriser l'adhésion.

- **Les enfants et adolescents**

Chez les plus jeunes, la tolérance à la vaccination par injection est souvent limitée. Le spray nasal constitue une alternative plus acceptable, notamment en contexte scolaire ou familial. Il permet aussi une administration simple, rapide et sans stress.

- **Les personnes âgées ou dépendantes**

En EHPAD ou à domicile, la réalisation d'un vaccin injectable peut être source d'inconfort, voire d'effets indésirables (douleur, hématome). La voie nasale, plus douce et sans préparation complexe, facilite l'administration sans perturber le rythme de soin habituel.

- **Les patients anticoagulés ou à risque de saignement**

Chez les personnes sous anticoagulants ou souffrant de troubles de la coagulation, les injections intramusculaires peuvent poser un risque. Le vaccin nasal élimine cette contrainte et constitue une alternative plus sûre.

- **Les structures collectives et établissements médico-sociaux**

Dans les EHPADs, centres pour personnes en situation de handicap ou structures d'accueil, la simplicité d'administration d'un vaccin nasal est un réel atout. Elle permet de vacciner efficacement sans mobiliser des moyens médicaux lourds, tout en limitant les risques liés à la manipulation de seringues.

- **Les professionnels de santé de terrain**

Médecins généralistes, pédiatres, pharmaciens ou infirmiers libéraux : tous peuvent être concernés par cette innovation, en tant que prescripteurs ou utilisateurs. Le vaccin nasal peut également renforcer leur rôle dans l'éducation et la sensibilisation vaccinale, en proposant une alternative adaptée à certains patients.

- **Les zones géographiques à contraintes logistiques**

Que ce soit dans certaines zones rurales, dans les DOM-TOM ou à l'échelle internationale dans des pays à ressources limitées, la facilité de transport, de conservation et d'administration d'un vaccin sans aiguille peut faire une vraie différence. Cela ouvre la voie à un déploiement plus large, y compris hors des circuits hospitaliers classiques.

- **Les institutions de santé publique et acteurs du financement**

Le profil du LVT-001 répond à plusieurs attentes institutionnelles actuelles : diversification des outils de lutte contre les virus respiratoires, recherche de solutions acceptables à long terme, simplification logistique. Cela en fait une innovation à suivre pour les agences sanitaires, mais aussi pour les bailleurs publics ou privés investis dans la santé mondiale.

3. Outils d'analyse stratégique

A. PESTEL

Afin de mieux comprendre l'environnement global dans lequel évolue le vaccin LVT-001, il est essentiel d'identifier les facteurs externes, politiques, économiques, sociétaux, technologiques, environnementaux et légaux, susceptibles d'influencer son développement, son positionnement et sa mise sur le marché.

Politique

Le LVT-001 s'inscrit dans un secteur fortement influencé par des décisions politiques et des arbitrages étatiques. La vaccination, en particulier contre la COVID-19, ne relève pas uniquement d'un choix médical ou individuel : elle est aussi largement structurée par les politiques publiques de santé, les programmes nationaux, et les priorités budgétaires des États.

Les campagnes de vaccination dépendent directement :

- Des agences de régulation (EMA pour l'UE, HAS pour la France),
- Des recommandations de Santé publique France,
- Et, plus largement, du cadre défini par le ministère de la Santé.

Sans recommandation officielle, un vaccin reste en marge du circuit principal, ce qui limite fortement sa diffusion. Il est donc indispensable que le LVT-001 obtienne une reconnaissance formelle, non seulement d'un point de vue réglementaire, mais aussi en termes de pertinence de santé publique.

Dans un contexte post-COVID marqué par des tensions sur les chaînes d'approvisionnement mondiales, la volonté politique de relocaliser la production de médicaments et vaccins en Europe est également réaffirmée.

Le LVT-001, développé par une biotech française, peut s'inscrire dans cette dynamique :

- Il coche les cases de l'innovation souveraine, issue de la recherche publique.
- Il peut bénéficier d'un soutien politique et financier, en particulier via France 2030, Bpifrance, ou les Régions.

Cependant, depuis la sortie progressive de la crise sanitaire, la COVID-19 est moins présente dans les discours publics. Les autorités se tournent vers d'autres sujets : vieillissement, santé mentale, urgence hospitalière...

Le risque est donc que les financements dédiés à la vaccination COVID se réduisent, et que la voie nasale ne soit pas perçue comme prioritaire, sauf en démontrant son utilité pour d'autres virus respiratoires ou dans des contextes spécifiques (pédiatrie, EHPAD...).

À l'échelle mondiale, les politiques vaccinales ne sont pas uniquement sanitaires. Elles répondent aussi à des enjeux géopolitiques :

- Réduction des inégalités d'accès au vaccin (Afrique, Asie du Sud-Est...),
- Soutien aux campagnes de l'OMS, Gavi, CEPI...
- Positionnement de la France comme acteur global en santé publique.

Si Lovaltech parvient à démontrer que le LVT-001 est plus facilement déployable dans des pays à faible infrastructure, cela peut ouvrir des portes diplomatiques et commerciales via les canaux internationaux.

Économique

Le développement du LVT-001 intervient dans un contexte post-crise sanitaire où les équilibres économiques du marché vaccinal ont évolué. L'attention portée aux coûts, la nature des acheteurs et les arbitrages budgétaires exercent une influence directe sur le potentiel de diffusion du produit.

Pendant la pandémie, les gouvernements ont financé l'achat de vaccins en grande quantité, souvent sans discussion tarifaire. Ce n'est plus le cas aujourd'hui. Les campagnes de rappel sont ciblées, les volumes commandés sont réduits, et les **marges de négociation plus serrées**.

Pour Lovaltech, cela signifie que chaque euro investi devra être **justifié par une valeur ajoutée claire**, en termes de différenciation clinique, logistique ou sociétale. Les institutions ne paieront plus "à n'importe quel prix".

Les établissements hospitaliers et les collectivités territoriales font également face à des **contraintes budgétaires fortes**. Même si le LVT-001 n'est pas destiné à être distribué uniquement en hôpital, il devra démontrer qu'il **répond à une logique de coût-efficacité** :

- Réduction du besoin en personnel soignant,
- Évitement d'hospitalisations si le vaccin protège mieux de l'infection,
- Moins de matériel jetable (seringues, aiguilles, collecteurs...).

Ces économies potentielles doivent être **objectivées** pour peser dans les décisions d'achat.

L'un des principaux leviers économiques du LVT-001 réside dans sa **logistique simplifiée** :

- Pas d'aiguille = moins de déchets, moins de contraintes réglementaires pour la gestion du matériel piquant/coupant.

- Chaîne du froid probablement moins rigide que celle des vaccins à ARNm, ce qui facilite le transport et le stockage, notamment dans les zones rurales ou les pays à infrastructure limitée.

C'est un avantage **concret**, qui peut faire la différence sur certains marchés à condition qu'il soit bien chiffré.

Enfin, comme toute biotech en développement clinique, Lovaltech est confrontée à une réalité simple : **le coût d'un essai clinique est élevé**, et les retours sur investissement sont encore lointains.

Il faudra convaincre des investisseurs, publics ou privés, que le LVT-001 ne s'inscrit pas seulement dans un "projet COVID" mais dans une **logique de plateforme à plus long terme**, capable d'être adaptée à d'autres pathogènes.

Plus le positionnement sera perçu comme pérenne et stratégique, plus les financements seront accessibles.

Socioculturel

Le succès d'un vaccin ne dépend pas uniquement de son efficacité ou de sa technologie. Il repose aussi sur la manière dont il est perçu, compris et accepté par la population. Dans le cas du LVT-001, plusieurs dimensions socioculturelles entrent en jeu.

D'abord, la relation au vaccin elle-même a changé depuis la pandémie. Si une partie de la population a renforcé sa confiance dans la science et la prévention, une autre s'en est éloignée. La défiance ne concerne pas uniquement le contenu du vaccin, mais aussi le geste lui-même : se faire vacciner, c'est accepter une intervention sur son corps, parfois vécue comme intrusive, voire inutile en dehors d'un contexte de crise. Ce recul partiel de l'adhésion vaccinale est une réalité que le LVT-001 devra affronter, en particulier s'il vise un usage en dehors d'une période d'urgence.

C'est là que la voie nasale prend tout son sens. Elle casse les codes habituels du vaccin : pas d'aiguille, pas de douleur, pas d'acte médical anxiogène.

Pour certains patients, cela change tout. Enfants, adolescents, personnes phobiques ou tout simplement fatiguées par les rappels successifs : une alternative plus douce, plus simple, peut susciter une meilleure acceptabilité. Cela ne garantit pas l'adhésion, mais crée au moins une ouverture de dialogue différente. Le LVT-001 peut ainsi répondre à un besoin non exprimé mais bien réel : celui de ne plus vivre la vaccination comme une contrainte.

En parallèle, les professionnels de santé jouent un rôle fondamental dans la perception du produit. Ils sont à la fois prescripteurs, médiateurs et garants de la confiance. S'ils comprennent l'intérêt du LVT-001 et perçoivent sa facilité d'usage, ils peuvent en devenir les premiers ambassadeurs, notamment auprès des publics les plus difficiles à toucher.

Enfin, sur le plan sociétal, la question de la vaccination collective reste centrale. Le souvenir de la pandémie a laissé une trace : on sait que protéger les autres passe aussi par sa propre protection. Si le LVT-001 permet non seulement d'éviter les formes graves mais aussi de limiter la transmission grâce à son action locale au niveau de la muqueuse alors son bénéfice s'inscrit dans une logique solidaire, ce qui peut renforcer son acceptabilité dans certaines communautés ou groupes à risque.

Technologique

Le LVT-001 s'appuie sur une combinaison technologique qui le distingue clairement des vaccins actuellement disponibles. D'un côté, une plateforme à base de protéine recombinante, bien connue dans le monde vaccinal, déjà utilisée pour d'autres pathogènes, avec un bon profil de tolérance. De l'autre, une voie d'administration nasale, encore peu exploitée dans le contexte de la COVID-19, mais prometteuse sur le plan immunologique. C'est cette double singularité de formulation et du mode d'administration qui constitue la vraie valeur technologique du produit.

L'intérêt principal de la voie nasale repose sur la capacité à induire une immunité muqueuse, c'est-à-dire au niveau même de la porte d'entrée du virus. Contrairement aux vaccins injectables qui agissent surtout de manière systémique, un vaccin nasal pourrait limiter la transmission en bloquant le virus dès sa tentative de colonisation des muqueuses. Sur le papier, l'idée est forte. En pratique, elle reste encore à prouver cliniquement de manière robuste, notamment selon les standards réglementaires européens, qui sont plus exigeants que dans d'autres régions du monde. Mais si cette démonstration est faite, elle constituerait une avancée réelle dans la stratégie vaccinale.

Cette approche impose cependant des exigences techniques précises. La qualité de la pulvérisation, la taille des particules, la répartition dans les cavités nasales, ou encore la tolérance locale sont autant de paramètres à maîtriser pour garantir une efficacité reproductible. Le dispositif d'administration devient alors un élément central du produit, au même titre que l'antigène lui-même. Il ne s'agit pas simplement d'un contenant, mais d'un composant actif de la stratégie thérapeutique. Cela implique une attention particulière au choix du spray, à sa reproductibilité, et à sa compatibilité avec les exigences des autorités sanitaires.

À plus long terme, le caractère modulaire de la technologie utilisée par Lovaltech constitue un autre atout. La plateforme sur laquelle repose le LVT-001 peut être réadaptée pour d'autres virus respiratoires : grippe saisonnière, VRS, voire de futures menaces pandémiques. Cela élargit son potentiel bien au-delà du seul cas du SARS-CoV-2 et inscrit le projet dans une logique de plateforme technologique évolutive, ce qui peut séduire les investisseurs comme les partenaires industriels.

Environnemental

L'impact environnemental d'un vaccin n'est pas, à première vue, un critère de décision majeur dans les politiques de santé publique. Pourtant, à mesure que les préoccupations écologiques s'intègrent dans les politiques d'achat et les stratégies RSE des institutions, cette dimension prend de plus en plus de place, en particulier dans les appels d'offres publics ou les programmes financés par des bailleurs internationaux.

Dans ce contexte, le LVT-001 pourrait bénéficier d'un profil environnemental plus favorable que certains vaccins injectables. D'abord parce qu'il ne nécessite ni seringue, ni aiguille, ni collecteurs de déchets piquants. Cela réduit immédiatement le volume de déchets à risque infectieux (DASRI), qui sont coûteux à collecter, transporter, incinérer. À l'échelle d'une campagne de masse, la différence peut devenir significative.

Ensuite, selon sa formulation finale, le vaccin nasal pourrait être moins dépendant d'une chaîne du froid extrême. Contrairement aux vaccins à ARNm qui nécessitent parfois un stockage à -80°C, les formulations protéiques ont souvent une stabilité plus souple. Cela a un double intérêt : moins de consommation énergétique pour le transport et la conservation, et surtout une logistique plus légère dans les zones reculées ou à faible infrastructure. Moins de transports spécialisés, moins de pertes liées à des ruptures de température, donc un bilan carbone potentiellement plus bas.

Enfin, la compacité du dispositif, si le flacon unidose est bien optimisé, pourrait permettre un gain en matière de packaging, de volume transporté, et donc d'empreinte logistique globale. Ces éléments ne seront probablement pas décisifs à eux seuls, mais ils peuvent renforcer un positionnement éthique du vaccin, notamment dans les démarches d'achat public responsable ou de coopération sanitaire internationale.

Légal / Réglementaire

Comme tout produit de santé, et surtout un vaccin, le LVT-001 devra passer par un cadre réglementaire strict, qui conditionnera son accès au marché autant que sa crédibilité scientifique. À ce stade, la réglementation n'est pas un simple obstacle administratif : elle structure le développement clinique, influence le calendrier, oriente la stratégie de preuve, et conditionne l'inscription du produit dans les politiques de santé publique.

La première exigence concerne bien entendu l'autorisation de mise sur le marché (AMM), délivrée en Europe par l'EMA. Pour l'obtenir, Lovaltech devra apporter des données robustes en matière de qualité pharmaceutique, de sécurité, et d'efficacité. Mais dans le cas du LVT-001, la particularité de la voie nasale complexifie légèrement le cadre. Il ne s'agit pas simplement de démontrer une réponse immunitaire systémique comme avec les vaccins injectables mais de prouver une immunité mucoale, encore peu standardisée dans les essais cliniques. Les autorités exigent donc une méthodologie rigoureuse, des marqueurs d'efficacité bien définis, et, si possible, une corrélation avec la réduction de la transmission.

Le dispositif d'administration entre également dans le périmètre réglementaire. Il doit répondre aux exigences applicables aux dispositifs médicaux associés à un médicament, ce qui implique des tests de performance, de reproductibilité, et de compatibilité avec le produit final. Cela suppose un travail étroit entre les équipes galéniques, cliniques et réglementaires dès les phases de développement.

Au niveau français, l'avis de la HAS sera déterminant pour l'inscription au remboursement, l'intégration dans les campagnes publiques ou la recommandation chez certaines populations cibles. Il faudra démontrer la valeur ajoutée du LVT-001 face aux alternatives existantes, en particulier les vaccins injectables à ARNm, déjà bien installés.

Enfin, les perspectives de déploiement à l'international impliqueront de naviguer dans des cadres réglementaires hétérogènes, parfois plus souples (certains pays d'Amérique latine ou d'Asie), parfois plus politiques (comme dans les pays du Golfe ou d'Afrique centrale). Une stratégie réglementaire internationale devra donc être anticipée, en lien avec des partenaires locaux ou via des procédures centralisées OMS/GAVI lorsque c'est possible.

B. Analyse de Porter (5 forces)

Après avoir analysé l'environnement macro-économique global via le PESTEL, il est nécessaire d'observer plus précisément les dynamiques concurrentielles spécifiques au secteur des vaccins, et en particulier à celui des vaccins COVID-19 par voie nasale. Le modèle des cinq forces de Porter permet ainsi de mieux cerner le niveau d'attractivité de ce marché, les leviers à disposition de Lovaltech, et les menaces potentielles qui pourraient freiner l'essor du LVT-001.

a. Intensité de la concurrence

Le marché des vaccins COVID-19 est occupé par des acteurs bien établis, qui bénéficient de plusieurs avantages :

- Une autorisation de mise sur le marché déjà acquise ;
- Une expérience en production industrielle à très grande échelle ;
- Une notoriété forte auprès des professionnels de santé et du grand public.

Les vaccins à ARNm (Pfizer-BioNTech, Moderna) restent largement utilisés, notamment pour les rappels, et leur efficacité ainsi que leur tolérance sont bien documentées. Sanofi-GSK, Novavax ou encore Valneva complètent cette offre avec des technologies plus classiques (protéiques ou inactivées), ce qui renforce la densité du marché.

Cependant, aucun de ces produits n'est administré par voie nasale, ce qui constitue le point d'entrée stratégique du LVT-001. À ce jour, très peu de vaccins mucosaux ont franchi les étapes réglementaires dans les pays occidentaux. Cela crée un espace de différenciation encore peu exploité, à condition de documenter rigoureusement les bénéfices cliniques.

Il convient aussi de noter que la pression concurrentielle dépendra du niveau d'acceptation du vaccin nasal par les décideurs et les patients. Si le marché valide cette nouvelle approche, la concurrence directe pourrait rapidement s'intensifier (entrée de grands acteurs, copies technologiques, etc.).

b. Menace des produits de substitution

La principale alternative au LVT-001 reste la solution vaccinale elle-même, mais sous une autre forme. Aujourd'hui, la quasi-totalité des vaccins COVID autorisés sont injectables, et cette voie d'administration reste la norme médicale. Ces produits, déjà connus du corps médical, disponibles à grande échelle, et intégrés dans les calendriers de rappel, constituent une substitution directe en termes d'indication.

Mais plusieurs limites leur sont reconnues, notamment :

- Une acceptabilité variable selon les profils (phobies, enfants, patients fragiles),
- Une immunité essentiellement systémique, moins efficace sur la transmission,
- Une logistique parfois contraignante (chaîne du froid, injection réalisée uniquement par un professionnel de santé).

À cela s'ajoutent d'autres formes de substitution, moins évidentes mais présentes :

- Les traitements antiviraux (Paxlovid, molnupiravir) : ils n'empêchent pas la contamination mais réduisent la sévérité. Ils ne remplacent pas la prévention, mais peuvent réduire la perception du besoin vaccinal chez certains patients ou décideurs.
- Les mesures non pharmacologiques (tests, masques, gestes barrières, filtres d'air) peuvent aussi, dans certains contextes (écoles, EHPAD), être préférées à une stratégie vaccinale.

Enfin, une menace plus silencieuse mais réelle vient du désengagement général autour de la prévention COVID. La "fatigue pandémique", combinée à une perception du virus comme "moins dangereux", peut pousser à substituer l'inaction à la prévention, y compris dans les populations à risque. Cette forme d'abstention n'est pas un produit concurrent, mais elle agit comme un frein à l'adoption du LVT-001.

c. Pouvoir de négociation des clients

Dans le secteur des vaccins, les clients finaux ne sont pas toujours les payeurs directs. En réalité, le marché est majoritairement tiré par des acheteurs institutionnels :

- États, agences sanitaires (Ministère de la Santé, ARS, Santé Publique France)
- Institutions européennes ou internationales (EMA, ECDC, OMS, Gavi...)
- Collectivités locales dans le cadre de campagnes ciblées
- Et, plus ponctuellement, les établissements de santé ou les chaînes de pharmacies

Ces acteurs concentrent l'essentiel de la demande et disposent donc d'un pouvoir de négociation élevé, à plusieurs niveaux :

- Le prix : la pression budgétaire post-COVID a renforcé l'attention portée au coût par dose, surtout dans un contexte où les volumes à venir sont incertains.
- Une exigence de preuves cliniques car pour figurer dans les campagnes nationales, le vaccin doit présenter des résultats solides, à la fois sur l'efficacité immunitaire et sur l'intérêt différenciant (ex. : prévention de la transmission, logistique allégée).
- Orientation des recommandations : sans inscription dans les recommandations officielles ou sans soutien institutionnel, la commercialisation reste très marginale.

En parallèle, les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers) jouent un rôle indirect mais stratégique : ce sont eux qui prescrivent, expliquent, rassurent. Leur acceptation et leur confiance dans le LVT-001 conditionneront fortement sa diffusion.

Enfin, certains marchés internationaux et en particulier les pays à revenu intermédiaire ou les systèmes de santé décentralisés peuvent présenter une plus grande flexibilité en matière d'adoption, notamment si le produit est accessible en coût et facile à déployer. Mais là encore, les autorités locales gardent un rôle central.

d. Pouvoir de négociation des fournisseurs

Le développement et la mise sur le marché d'un vaccin comme le LVT-001 reposent sur un écosystème de partenaires spécialisés. Lovaltech ne possède pas encore ses propres capacités industrielles, et s'appuie donc sur des fournisseurs clés à plusieurs niveaux du processus :

- Production de la protéine recombinante, aujourd'hui confiée à des partenaires comme GTP Bioways.

- Formulation et conditionnement (remplissage, stérilisation, flaconnage), qui nécessitent des lignes certifiées GMP.
- Fourniture du dispositif nasal via Aptar Pharma, élément central du produit final, dont la qualité influence directement l'efficacité du vaccin.

Dans ce contexte, les fournisseurs disposent d'un pouvoir de négociation important, en particulier :

- En amont de la validation clinique : Lovaltech reste encore dépendant de volumes modestes, ce qui limite sa capacité à négocier des conditions avantageuses.
- Sur les délais : la complexité des chaînes de production pharmaceutique et les goulots d'étranglement post-COVID peuvent ralentir le time-to-market.
- Sur la propriété intellectuelle de certains composants ou dispositifs (brevets liés à la pulvérisation, à la stabilité, etc.), ce qui peut ajouter une couche de dépendance juridique.

À moyen terme, ce pouvoir peut être atténué si Lovaltech :

- Sécurise des accords stratégiques de long terme avec ses partenaires industriels.
- Monte en échelle de production en cas de succès clinique, ce qui améliorerait sa position dans les négociations.
- Ou envisage des capacités de fabrication partiellement internalisées ou mutualisées, par exemple via un consortium industriel ou un CDMO exclusif.

e. Menace de nouveaux entrants

À première vue, le secteur du vaccin peut sembler difficile d'accès pour de nouveaux acteurs. En réalité, plusieurs éléments viennent moduler cette barrière à l'entrée.

Sur le plan réglementaire, la mise au point d'un vaccin reste un processus long, coûteux et fortement encadré. Il faut :

- Un dossier préclinique complet,
- Plusieurs phases d'essais cliniques,
- Une autorisation de mise sur le marché (AMM),
- Et, dans le cas du COVID-19, une reconnaissance par les autorités de santé publique (HAS, EMA, OMS...).

Cela freine l'arrivée de nouveaux entrants non structurés. Mais du côté des biotech, la donne est différente. Plusieurs startups travaillent déjà sur des vaccins mucosaux, y compris par voie nasale, et pourraient émerger dans les prochaines années.

Par ailleurs, les grands laboratoires déjà installés sur le marché (Sanofi, AstraZeneca, GSK, Moderna, etc.) disposent de la capacité de :

- Réorienter une partie de leur R&D sur la voie nasale,
- Intégrer des plateformes mucosales à leur pipeline,
- Ou racheter des biotech plus avancées (comme Lovaltech) pour sécuriser une innovation sans partir de zéro.

La menace ne vient donc pas d'acteurs inconnus, mais plutôt d'acteurs déjà bien positionnés, qui pourraient pivoter rapidement s'ils identifient un intérêt stratégique ou commercial à cette voie d'administration.

À cela s'ajoute la possibilité de concurrence future sur d'autres indications (grippe, VRS, coqueluche), où la voie nasale pourrait aussi devenir un levier différenciant. Lovaltech devra donc sécuriser rapidement sa légitimité sur ce segment pour garder une longueur d'avance.

C. Analyse SWOT

Forces

Le LVT-001 bénéficie de plusieurs atouts qui le distinguent des vaccins actuellement disponibles sur le marché. Le premier repose sur la voie d'administration nasale, qui représente à la fois une innovation technologique et une réponse concrète à certains freins rencontrés lors des campagnes précédentes. En supprimant l'aiguille, on supprime aussi une partie de l'angoisse associée à l'acte vaccinal, en particulier chez les enfants, les personnes phobiques ou celles qui ont mal vécu les précédentes injections. Cette accessibilité accrue pourrait jouer un rôle décisif dans l'adhésion.

Autre force majeure : la cible immunologique du vaccin. Contrairement aux formulations injectables qui agissent principalement sur l'immunité systémique, le LVT-001 vise directement la muqueuse nasale. Cela ouvre la voie à une protection plus complète, en agissant à la source de la transmission. Si cette efficacité locale est démontrée cliniquement, elle pourrait justifier à elle seule une place dans les stratégies de prévention.

Le projet s'appuie également sur une technologie bien connue, la protéine Spike, déjà utilisée dans d'autres vaccins. Ce choix offre un bon compromis entre innovation et sécurité perçue, notamment pour les patients réticents face aux plateformes à ARNm. En parallèle, le produit est porté par une startup française, ce qui, dans le contexte actuel, peut être vu comme un avantage stratégique. Il existe une volonté politique réelle de soutenir la souveraineté sanitaire et les projets issus de la recherche nationale. Cela joue sur l'image du produit et peut faciliter certaines démarches institutionnelles.

Enfin, la modularité de la plateforme ouvre des perspectives intéressantes au-delà de la COVID-19. La possibilité de réutiliser le même socle technologique pour d'autres

pathogènes respiratoires (grippe, VRS...) est un argument fort, aussi bien pour des partenaires industriels que pour des financeurs publics.

Faiblesses

Malgré ses atouts, le LVT-001 fait face à plusieurs limites structurelles, qui tiennent autant à son stade de développement qu'à la nature même du produit. La première, et sans doute la plus immédiate, est l'absence de données cliniques complètes à ce jour. Le vaccin est encore en phase d'évaluation, et s'il existe des résultats précliniques prometteurs, rien ne remplace les résultats d'essais sur l'homme. L'efficacité de l'immunité mucosale, en particulier, devra être rigoureusement démontrée. C'est un champ encore peu standardisé, et les attentes des agences réglementaires sur ce point peuvent être élevées, voire incertaines.

Une autre faiblesse vient de la voie nasale elle-même. Si elle représente un atout en termes d'acceptabilité, elle soulève également des enjeux techniques très concrets : l'anatomie nasale varie d'un individu à l'autre, l'état des muqueuses peut influencer la diffusion du produit, et la précision du dispositif d'administration devient déterminante. Une pulvérisation imparfaite peut compromettre l'efficacité du vaccin, ce qui impose un niveau d'exigence élevé sur la galénique et l'ergonomie.

Sur le plan technologique, la protéine recombinante utilisée en l'occurrence, la protéine Spike du SARS-CoV-2 est une solution connue et éprouvée, mais qui ne suscite pas, à elle seule, l'enthousiasme associé à des plateformes plus récentes comme l'ARN messenger. Elle est rassurante, mais moins perçue comme innovante, ce qui peut constituer un frein à la médiatisation ou à l'attractivité pour certains partenaires industriels.

Enfin, la taille et la jeunesse de Lovaltech, bien qu'elles soient synonymes d'agilité, limitent aujourd'hui sa capacité de production, sa visibilité à l'international et sa force de frappe commerciale. Sans partenaires solides ou soutiens institutionnels forts, il sera difficile d'imposer rapidement ce vaccin sur des marchés déjà saturés ou politiquement verrouillés.

Opportunités

Le LVT-001 arrive sur un marché où l'environnement post-pandémique évolue rapidement, et c'est précisément dans ces zones de transition que résident ses meilleures opportunités.

La première, sans doute la plus stratégique, concerne la diversification des outils de prévention. Aujourd'hui, la majorité des vaccins COVID encore utilisés sont injectables, à base d'ARN ou de virus inactivé. La voie nasale offre une approche complémentaire, voire alternative, dans certaines populations. Si Lovaltech parvient à prouver que cette méthode réduit non seulement les formes graves mais aussi la transmission, elle pourrait

devenir un atout décisif pour la gestion future de l'épidémie, notamment en période de recrudescence saisonnière.

Il existe également une fenêtre d'innovation en santé publique, notamment auprès des acteurs institutionnels et des financeurs internationaux. Des organisations comme Gavi, l'OMS ou certaines agences européennes cherchent activement des solutions plus accessibles, faciles à déployer, et mieux acceptées. Un vaccin nasal, sans aiguille, stable et simple à administrer peut trouver sa place dans les programmes destinés aux zones rurales, aux pays à faible infrastructure, ou dans des contextes de vaccination rapide (écoles, EHPAD, milieux carcéraux, etc.).

Sur le plan industriel, le fait que le LVT-001 repose sur une technologie protéique modulaire offre des perspectives claires au-delà du COVID-19. Si la plateforme est validée, elle pourra être adaptée pour d'autres virus respiratoires comme la grippe, le VRS ou même de futures menaces émergentes. Cela donne au projet une profondeur stratégique qui dépasse largement le simple enjeu conjoncturel lié au SARS-CoV-2.

Enfin, le contexte politique joue aussi en faveur de Lovaltech. Il existe en France et plus largement en Europe une volonté affirmée de soutenir les biotechs locales, surtout lorsqu'elles proposent des solutions innovantes et souveraines. Ce soutien peut se traduire par des financements, des relais d'influence, ou un accompagnement réglementaire plus réactif.

Menaces

Malgré un positionnement original, le LVT-001 devra faire face à plusieurs menaces externes qui pourraient freiner son développement, sa reconnaissance ou sa commercialisation.

La première est liée à l'évolution de la perception du COVID-19. Aujourd'hui, dans une large partie de la population, la pandémie est considérée comme derrière nous. Le virus circule toujours mais il n'occupe plus la même place dans les priorités sanitaires ou politiques. Cette baisse d'attention s'accompagne souvent d'un recul de la demande vaccinale, notamment hors des populations à risque. Cela complique la justification d'un nouvel investissement public massif, surtout dans un climat budgétaire tendu.

Une autre menace concerne la concurrence technologique. Même si aucun vaccin nasal n'a encore été largement autorisé en Europe ou aux États-Unis, plusieurs projets sont déjà bien avancés, portés par des industriels puissants. Si l'un d'entre eux parvient à obtenir une AMM avant Lovaltech, avec des résultats cliniques solides, il pourrait occuper rapidement l'espace en crédibilité comme en parts de marché.

Sur le plan réglementaire, la voie nasale reste peu familière aux agences sanitaires. Les critères de validation de l'immunité mucoale ne sont pas encore pleinement harmonisés, ce qui peut entraîner des retards d'évaluation, des demandes

complémentaires imprévues, voire une réticence à valider une approche jugée encore trop expérimentale.

Le LVT-001 est aussi vulnérable à la pression industrielle indirecte. Les grands laboratoires déjà présents sur le marché disposent d'équipes commerciales, de réseaux d'influence et d'une capacité de négociation avec les États que les biotechs n'ont pas. Dans un contexte d'achats publics de plus en plus rationalisés, il sera difficile d'exister sans un relais solide, que ce soit via un partenariat industriel ou un soutien institutionnel clair.

Enfin, il faut évoquer le risque de déséquilibre entre attentes et résultats. La promesse d'un vaccin nasal est forte, mais si les données cliniques n'apportent pas une démonstration convaincante (en particulier sur la transmission), il y a un risque de déception du marché ou des financeurs. Dans un environnement où la confiance est fragile, une promesse non tenue peut entraîner des conséquences durables.

4. Enjeux d'accès au marché et industrialisation

A. Besoins en essais cliniques

À ce stade de développement, le LVT-001 ne pourra accéder au marché qu'à la condition de fournir des résultats cliniques robustes, à la fois sur l'efficacité, la sécurité, mais aussi et c'est spécifique ici sur l'immunité mucoale, encore peu évaluée dans les cadres réglementaires classiques.

Contrairement aux vaccins injectables, où les critères de jugement sont bien connus (taux d'anticorps IgG, prévention des formes graves, etc.), un vaccin nasal devra prouver qu'il induit une réponse locale significative (IgA notamment), ce qui n'est ni évident à mesurer, ni toujours accepté comme critère suffisant. Cela nécessite une conception d'essai clinique adaptée, avec des marqueurs validés, des comparateurs pertinents et une cohorte suffisamment large pour convaincre.

Il faudra également démontrer que cette immunité locale se traduit par un bénéfice réel en termes de transmission, un point qui pourrait être déterminant pour convaincre les autorités sanitaires d'intégrer le vaccin dans des campagnes collectives. Ce volet transmission, rarement intégré dans les premiers essais, pourrait faire l'objet d'un essai spécifique post-AMM, ce qui allonge les délais de reconnaissance institutionnelle.

Enfin, la voie nasale impose une évaluation fine de la tolérance locale (inflammation, congestion, irritation...), avec des critères qui ne sont pas toujours standards mais qui seront scrutés de près. Le programme clinique devra donc être construit avec précision, en intégrant les attentes des agences dès les premières phases.

A. AMM, industrialisation, distribution

L'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) représente un jalon décisif pour tout candidat vaccin. Dans le cas d'une biotech comme Lovaltech, qui ne dispose pas d'antécédents dans l'enregistrement de vaccins, cette étape constitue à la fois un défi réglementaire et un test de crédibilité.

Le processus d'évaluation en Europe est conduit par l'EMA via une procédure centralisée implique une revue approfondie du dossier qualité, non seulement sur le produit final, mais aussi sur la totalité de la chaîne de fabrication : production de la protéine recombinante, formulation, conditionnement et, ici, dispositif nasal inclus. Chaque élément est inspecté comme une brique à part entière du médicament, ce qui exige une coordination étroite entre les partenaires industriels impliqués.

La voie nasale ajoute une complexité supplémentaire. Le spray devient un composant critique du médicament. Il doit démontrer sa fiabilité, sa reproductibilité et son adéquation avec le type de muqueuse ciblée. La moindre variabilité dans le dispositif peut avoir un impact sur la dose administrée, et donc sur l'efficacité du vaccin. Ce point sera examiné de très près par les autorités, d'autant que la voie nasale reste marginale pour les vaccins en Europe. Ce dispositif sera soumis au marquage CE, la démarche sera menée par Aptar Pharma.

Sur le plan de l'industrialisation, Lovaltech devra démontrer sa capacité à passer à l'échelle. Même si la production du principe actif est externalisée (par exemple avec GTP Bioways), le conditionnement, la stérilisation et le remplissage sont des étapes critiques. Il faudra garantir une conformité GMP (Bonnes Pratiques de Fabrication) sur l'ensemble de la ligne, ce qui nécessite soit des partenariats solides, soit un accompagnement d'un CDMO expérimenté. Dans tous les cas, l'anticipation de ces étapes est indispensable, car le goulot d'étranglement industriel est fréquent en post-essais cliniques.

Enfin, vient la question de la distribution. Si le produit obtient une AMM, il faut qu'il soit ensuite acheté, distribué et administré. Cela suppose d'avoir anticipé les circuits logistiques, la traçabilité, et le lien avec les systèmes de déclaration de pharmacovigilance. En parallèle, la stratégie de commercialisation devra s'adapter à des circuits mixtes : commandes publiques, partenariats avec des structures de soins, voire intégration dans des campagnes pilotées par les collectivités locales.

B. Logistique

La logistique autour d'un vaccin est toujours sensible. Elle pèse sur les coûts, sur les délais, sur la facilité de déploiement, mais aussi sur l'adhésion des professionnels de santé. Dans le cas du LVT-001, plusieurs éléments logistiques pourraient représenter un avantage compétitif, à condition qu'ils soient confirmés par les données de stabilité et validés en conditions réelles.

D'abord, le mode d'administration nasal change les contraintes habituelles. En supprimant l'aiguille, on simplifie la distribution : il n'y a plus besoin de collecteurs DASRI, ni de matériel d'injection. Cela réduit les risques liés aux blessures, à la contamination ou aux erreurs de manipulation. Pour les équipes sur le terrain, cela signifie moins de préparation, moins de gestes techniques, et donc potentiellement plus de doses administrées par heure, en particulier dans les campagnes de masse.

Ensuite, le LVT-001 pourrait bénéficier d'une chaîne du froid plus souple que celle des vaccins à ARNm. Si la stabilité est confirmée à température positive, cela ouvre des perspectives concrètes pour des campagnes en milieu rural, en milieu scolaire ou en entreprise. Ce type de logistique est aussi mieux adapté à des pays à infrastructure limitée, où le transport sous température contrôlée constitue souvent un frein majeur.

Le conditionnement jouera également un rôle central. La présentation en unidose, si elle est retenue, facilite la traçabilité, évite les contaminations croisées et simplifie la gestion en points de vaccination mobile. En revanche, elle peut générer plus de déchets et des coûts logistiques supérieurs. Un équilibre devra donc être trouvé entre simplicité d'usage et rationalité économique, selon les marchés ciblés.

Enfin, la formation des utilisateurs devra être anticipée. Même si l'administration nasale semble plus intuitive, elle n'est pas anodine. La pression sur le spray, la position de la tête, la fréquence de pulvérisation : tous ces éléments doivent être maîtrisés pour garantir une efficacité homogène. Une mauvaise administration peut potentiellement réduire la quantité d'antigène déposée sur la muqueuse, donc son effet.

VI. Etude terrain : perception et acceptabilité des professionnels de santé

1. Méthodologie de l'enquête

A. Objectifs

L'objectif principal de cette enquête était de mieux comprendre la perception et le niveau d'acceptabilité d'un vaccin nasal comme le LVT-001 auprès des professionnels de santé et des patients. Dans un contexte où la couverture vaccinale stagne, et où la confiance envers les innovations vaccinales fluctue, il devenait nécessaire d'identifier les leviers d'adhésion mais aussi les freins potentiels du côté de ceux qui sont en première ligne du conseil, de la prescription ou de l'administration ainsi que de ceux qui vont recevoir ces vaccins.

Deux questionnaires ont été élaborés dans cette optique : l'un à destination des patients, l'autre à destination des professionnels de santé. Cette double approche avait pour ambition de croiser les points de vue et de mieux cerner l'interface entre ce que les patients attendent et ce que les soignants anticipent ou redoutent.

Il ne s'agissait pas uniquement de recueillir un avis général sur la vaccination, mais de cibler spécifiquement l'opinion sur la voie nasale, son intérêt perçu en pratique, les éventuelles réserves liées à son efficacité, à sa manipulation, ou à sa réception par les patients.

Un autre objectif clair de l'enquête consistait à recueillir les représentations autour des effets indésirables, des avantages et des limites de cette nouvelle approche. Le format nasal est encore peu connu du grand public comme de certains soignants : il importait donc d'identifier les a priori (positifs comme négatifs) qui pourraient influencer son acceptabilité.

En parallèle, cette enquête visait aussi à mesurer le niveau de connaissance préalable des professionnels vis-à-vis de cette technologie. En effet, si l'innovation peut susciter de la curiosité, elle génère aussi parfois de la méfiance, en particulier si les données scientifiques sont encore limitées ou mal diffusées.

Enfin, au-delà des représentations individuelles, l'étude avait pour but de faire émerger des éventuelles tendances de fond.

B. Élaboration des questionnaires

Dans le cadre de cette étude terrain, deux questionnaires distincts ont été élaborés afin de recueillir des données à la fois du côté des **professionnels de santé** et des **patients**. Cette double approche visait à croiser les perceptions, les connaissances et les freins potentiels autour de la vaccination nasale contre la COVID-19, en particulier dans le contexte du développement du vaccin LVT-001 par la société Lovaltech.

c. Questionnaire patient

Afin de comprendre la réception potentielle d'un vaccin administré par voie nasale dans la population générale, un **questionnaire structuré a été conçu à destination des patients**. Cette enquête s'inscrit dans une démarche exploratoire visant à documenter, au-delà des simples intentions vaccinales, l'ensemble des représentations, des freins et des leviers associés à cette innovation technologique.

Le questionnaire a été élaboré à partir d'un cadre conceptuel fondé sur l'analyse du comportement de santé, les modèles d'acceptabilité des innovations biomédicales, et les enjeux spécifiques à l'auto-administration de vaccins. Il se compose de **plusieurs sections thématiques complémentaires**, organisées de manière logique pour favoriser la compréhension du répondant et la fluidité de ses réponses. Chaque section poursuit un objectif distinct, avec des questions ciblées permettant de recueillir des données tant quantitatives que qualitatives.

- Le profil sociodémographique

Cette première partie vise à recueillir des informations générales sur les participants (âge, sexe, profession, niveau d'études, situation géographique, antécédents vaccinaux contre la COVID-19, etc.). Ces données permettent ensuite de **mettre en relation les variables sociodémographiques avec les opinions exprimées**, afin de mieux identifier les groupes plus ou moins favorables à la vaccination nasale.

- La connaissance de la vaccination par voie nasale

Cette section explore le **niveau de connaissance spontanée ou construite** que les patients possèdent sur les vaccins administrés par voie nasale. Les questions portent sur leur exposition antérieure (ex. : vaccins contre la grippe hors Europe) ; leur capacité à identifier des vaccins existants utilisant cette voie ; les sources d'information mobilisées (professionnels, médias, entourage) et leur perception des bénéfices/inconvénients de cette voie.

Elle permet ainsi de dresser un état des lieux de la visibilité de cette technologie auprès du grand public.

- La perception et l'acceptabilité

Cette partie constitue le **noyau central du questionnaire**, en explorant les représentations, les émotions et les intentions déclarées des patients face à cette innovation. Elle comprend des questions sur le confort, la praticité et la sécurité perçue d'un vaccin nasal ; des comparaisons implicites ou explicites avec les injections classiques ; l'expression de préférences personnelles en cas de choix entre plusieurs voies d'administration ; l'intention de recevoir un vaccin nasal si celui-ci devenait disponible.

Ces éléments sont cruciaux pour anticiper **le taux d'acceptation** potentiel d'un vaccin tel que le LVT-001.

- Le rapport à l'autonomie et à l'auto-administration

La possibilité d'**auto-administration** constitue l'un des points différenciants majeurs de la vaccination nasale. Cette section du questionnaire permet d'explorer la disposition des patients à se vacciner eux-mêmes, sans l'intervention d'un professionnel, les conditions dans lesquelles ils s'en sentiraient capables (notice, vidéo explicative, supervision initiale...), les freins potentiels (peur de mal faire, doute sur l'efficacité, nécessité de validation médicale).

Les réponses recueillies offrent un éclairage précieux sur les modalités de distribution et d'accompagnement qui pourraient être nécessaires dans une stratégie de déploiement.

- Le rapport à l'innovation et à l'information

Enfin, une dernière série de questions permet d'évaluer le niveau d'ouverture des répondants à l'innovation vaccinale, leur degré de confiance envers les autorités sanitaires, ainsi que leurs canaux privilégiés pour s'informer. Ces éléments sont

essentiels pour construire des messages de communication adaptés, favoriser l'adhésion, et limiter les résistances.

L'ensemble du questionnaire a été pensé dans une logique d'accessibilité, de clarté et de neutralité. Les questions ont été rédigées dans un langage simple, avec des échelles de réponse graduées pour affiner l'analyse statistique. En couvrant successivement les aspects cognitifs (connaissance), affectifs (perception), pratiques (autonomie), et culturels (innovation), ce questionnaire fournit une cartographie complète de la réception d'un vaccin nasal par le public, et constitue une base précieuse pour alimenter la stratégie de positionnement et de communication du produit LVT-001.

D. Questionnaire soignant

Dans le prolongement du questionnaire destiné aux patients, un second outil d'enquête a été conçu à destination des professionnels de santé. L'objectif était ici d'explorer en profondeur leur perception de la vaccination par voie nasale, en tant qu'acteurs de terrain, prescripteurs, accompagnants ou prescripteurs indirects de la politique vaccinale. Cette cible est en effet doublement stratégique : elle représente à la fois une interface de confiance avec les patients, et une force de légitimation de l'innovation thérapeutique.

Le questionnaire a été construit autour de cinq grands axes de réflexion, permettant de croiser leur connaissance, leur expérience, leur opinion et leur posture professionnelle vis-à-vis de cette nouvelle technologie. Il repose sur des questions majoritairement fermées, facilitant le traitement statistique, tout en laissant parfois une place à des réponses ouvertes pour saisir les nuances des discours.

- Le profil professionnel

Cette première section vise à collecter les données descriptives essentielles (profession exercée, secteur d'activité – ville/hôpital, région, années d'expérience, implication dans la vaccination COVID-19). Ces variables permettent de repérer d'éventuelles différences de perception selon le métier (pharmacien, médecin, infirmier, etc.), le type de structure ou le niveau d'exposition au vaccin.

- La connaissance et le niveau d'exposition à la vaccination nasale

Cette partie permet d'apprécier leur degré de connaissance théorique de la vaccination nasale (indications connues, vaccins existants), leur expérience pratique (ont-ils déjà vu/administré un vaccin nasal, dans quel contexte), leurs sources d'information (revues scientifiques, formations, communication institutionnelle).

Cette section est importante pour identifier le niveau de formation initiale ou continue autour de cette technologie, et pour repérer d'éventuels besoins pédagogiques.

- La perception et l'acceptabilité

Cette section centrale explore les représentations cliniques, éthiques et pratiques de cette voie. Elle aborde notamment la comparaison entre voie nasale et voie injectable en termes d'efficacité perçue, d'observance, d'effets secondaires, la confiance dans cette innovation, la disposition à recommander un vaccin nasal à leurs patients, notamment dans le contexte post-COVID.

Les réponses permettent de jauger le niveau d'acceptation clinique et la capacité des soignants à jouer un rôle moteur dans sa diffusion.

- L'auto-administration par les patient et l'organisation des soins

La spécificité d'un vaccin nasal réside aussi dans la possibilité d'être auto-administré à domicile, en dehors des circuits de soins classiques. Cette partie explore leur opinion sur la pertinence et les limites de cette auto-administration (en fonction de l'âge, des compétences, des risques...), les conditions qui leur semblent nécessaires (formation, dispositif de traçabilité, supervision possible) et l'impact pressenti sur leur pratique (désengorgement des centres de vaccination, coordination ville-hôpital, responsabilité médicale).

Elle permet d'anticiper les freins systémiques et les leviers organisationnels à la diffusion d'un vaccin nasal.

1. Participation à l'enquête

A. Participation

a. Modes de diffusion

Ces deux questionnaires ont été diffusés grâce à plusieurs modes :

- Les réseaux sociaux ont permis de cibler un entourage jeune, à la fois étudiant soignant et personnes non soignantes
- LinkedIn a permis de cibler un publique professionnel, plutôt orienté sur les professions type cadre et le personnel d'industrie pharmaceutique
- Le bouche à oreille et le contact en officine a permis de cibler une population générale assez diversifiée
- Enfin, les secrétariats des Universités et écoles ont permis de diffuser massivement les questionnaires à travers les réseaux de mail étudiant, à la fois dans les universités de santé mais également dans d'autres

b. Profil des répondants

Le questionnaire patient a permis de récolter 417 réponses et le questionnaire soignant 227 réponses, amenant le total de réponses dans le cadre de cette thèse à 644 réponses.

Parmi la population de patients, voici les données récoltées quant à leur profil :

- Âge :

TABLEAU 3 : ÂGE DES PARTICIPANTS AU QUESTIONNAIRE PATIENT

Âge (années)	18-25	25-35	35-45	45-55	55-65	Plus de 65
Participation (%)	71	10,8	7,4	5,8	4,1	1

- Sexe : 70% de femmes, 29,5% d'hommes et 0,5% autre
- Catégorie socio-professionnelle :

TABLEAU 4 : CATEGORIE SOCIO-PROFESSIONNELLE DES PARTICIPANTS AU QUESTIONNAIRE PATIENT

CSP	Etudiant	Cadre	Employé	Profession intermédiaire	Retraité
Participation (%)	72	15,2	5,1	4,6	1,2

Les autres populations étant inférieures à 1%, elles ne sont pas incluses dans ce tableau.

- La provenance géographique, celle-ci permettait notamment de faire un lien avec la proximité géographique avec Lovaltech, 64,7% des répondants résident en région Centre-Val-de-Loire
- La vaccination contre la COVID : 79,1% sont totalement vaccinés, 14,6% partiellement et 6,2% ne se sont pas fait vacciner.

De côté du questionnaire soignant, parmi les 227 réponses, voici les données concernant leur profil :

- Profession :

TABLEAU 5 : PROFESSION DES PARTICIPANTS AU QUESTIONNAIRE SOIGNANT

Profession	Etudiant	Cadre industriel	Pharmacien d'officine	Médecin spécialiste	Médecin généraliste	IDE, AS, Préparateur	Autres
Participation (%)	65,2	7	5,7	5,7	5,2	3,1	8,1

- Années d'expérience professionnelle dans la santé :

TABLEAU 6 : EXPERIENCE DES PARTICIPANTS AU QUESTIONNAIRE SOIGNANT

Années	Etudiant	Moins de 2	2 à 5	6 à 10	Plus de 10
Participation (%)	61,2	7,5	17,2	4	10,1

A noter que certains ont eu une expérience professionnelle médicale avant de se replonger dans de nouvelles études médicales.

- La région d'exercice permettait d'étudier la proximité géographique avec Lovaltech, chez les soignants, 72,2% des participants exerçaient en région Centre-Val-de-Loire.

B. Acceptabilité et critiques

Cette étude a initialement deux buts. Recueillir des données à la fois qualitatives sur les freins, les motivations, les avantages et inconvénients perçus ainsi que quantitative sur la proportion de participants tenant une position ou une autre.

Cet objectif quantitatif, pour être réaliste, se doit d'être plus ou moins représentatif de la population générale. Or, dans cette étude, la participation étudiante a très largement dépassé les objectifs initiaux, les résultats sont ainsi biaisés, ils ne sont plus représentatifs de la population générale ni soignante. Cela a également décuplé la participation en région Centre, introduisant un biais de proximité géographique avec Lovaltech, la start-up étant souvent relayée par les médias locaux.

Ainsi, dans le cadre de cette étude, nous allons majoritairement analyser et utiliser les résultats quantitatifs.

De plus, d'autres biais sont également à prendre en compte :

- Le biais d'auto-sélection

Les personnes qui ont choisi de répondre au questionnaire sont potentiellement plus intéressées par les questions de santé ou de vaccination que la population générale. Cela peut induire une surreprésentation des opinions favorables à l'innovation vaccinale ou à la prévention en général.

- Le biais de désirabilité sociale

Certains répondants ont pu exprimer des opinions perçues comme socialement attendues ou valorisantes (ex. : être favorable à la vaccination ou à l'innovation), même si leur comportement réel pourrait différer.

- Biais temporel

Le recueil des données a été réalisé dans un contexte particulier (ex. : en période post-pandémique, ou pendant une campagne médiatique sur les vaccins), ce qui peut influencer la perception de la vaccination nasale à ce moment précis.

Cependant, malgré ces limites, les données recueillies sont assez riches pour mener une analyse exploratoire solide, notamment sur les freins et les leviers.

2. Analyse des résultats

A. Résultats du questionnaire patients

a. Niveau de connaissance sur la vaccination nasale

L'objectif de cette première section était d'évaluer la familiarité des patients avec la vaccination par voie nasale, tant sur le plan de la connaissance que de l'expérience directe. Les résultats mettent en lumière une méconnaissance encore marquée de cette technologie au sein de la population interrogée.

À la question « *Avez-vous déjà entendu parler de vaccins administrés par le nez sous forme de spray nasal ?* », seuls 27,8 % des répondants déclarent en avoir entendu parler, contre 72,2 % qui n'en avaient jamais eu connaissance avant ce questionnaire. Ce chiffre illustre une visibilité encore faible de cette voie d'administration au sein du grand public, malgré les avancées récentes en recherche clinique et les autorisations obtenues à l'étranger.

Il faut ici prendre en compte la forte proximité géographique de Lovaltech ainsi que mon propre entourage qui ont entendu parler du projet via la startup ou via ce sujet de thèse. Ce chiffre ne représente donc pas la connaissance réelle de la vaccination nasale dans la population générale. Il souligne cependant que cette technologie est assez méconnue. On peut supposer que la connaissance réelle serait bien inférieure sans ce biais.

Par ailleurs, lorsqu'il est demandé si les participants ont déjà reçu un vaccin nasal, 100 % ont répondu non, ce qui confirme le caractère inédit de cette expérience vaccinale pour les répondants. Cela peut s'expliquer par l'absence de déploiement de ce type de vaccin en France à ce jour malgré les recommandations, mais également par une faible couverture médiatique ou éducative sur le sujet.

Enfin, lorsque les répondants sont invités à donner leur avis comparatif sur l'efficacité potentielle d'un vaccin nasal par rapport à un vaccin injectable, 63,1 % estiment qu'il pourrait être aussi efficace, contre 36,9 % qui en doutent. Ces chiffres traduisent une certaine ouverture conceptuelle à l'égard de cette voie, malgré le manque de connaissance et d'expérience. Cette dissociation entre méconnaissance pratique et acceptabilité théorique suggère qu'un travail pédagogique clair pourrait suffire à faire évoluer les représentations sur la base d'études cliniques.

Ces premiers résultats mettent en évidence un important besoin d'information sur la vaccination nasale. Bien que la majorité des répondants n'ait jamais été exposée à cette technologie, une proportion significative est disposée à la considérer comme efficace. Ce paradoxe est riche d'enseignements pour l'élaboration future de campagnes de sensibilisation.

b. Perception et acceptabilité

Cette section visait à évaluer dans quelle mesure un vaccin nasal contre la COVID-19 serait accepté par les patients, en comparaison avec la voie injectable traditionnelle. L'objectif était également de cerner les préférences personnelles, les projections vers d'autres maladies, ainsi que le confort perçu si ce type de vaccination était proposé à des proches.

À la question : « *Si un vaccin nasal à efficacité égale aux vaccins injectables était proposé pour la COVID-19, seriez-vous prêt(e) à l'accepter ?* », 82,7 % des répondants ont déclaré qu'ils accepteraient cette option. Ce chiffre élevé témoigne d'une ouverture majoritaire à la vaccination nasale, en tout cas en intention déclarée.

Toutefois, ce taux doit être interprété avec prudence. Plusieurs biais méthodologiques peuvent en effet avoir amplifié l'adhésion perçue :

- Une part importante des répondants sont des étudiants, souvent sensibilisés à la santé publique et plus enclins à soutenir l'innovation médicale.
- Plus de 64 % des participants résident en région Centre-Val de Loire, territoire d'origine de la startup Lovaltech, ce qui peut avoir induit un biais de proximité (effet de familiarité ou de loyauté régionale).
- Certains répondants appartiennent à mon entourage professionnel ou personnel, ce qui peut générer un biais de désirabilité sociale.

Lorsque la même question est posée dans le contexte d'autres maladies (grippe, bronchiolite, rappels obligatoires...), le taux d'acceptation monte encore à 90,4 %. Ce résultat suggère que la vaccination nasale est perçue comme une option crédible au-delà de la seule COVID-19, notamment pour des maladies à tropisme respiratoire ou dans le cadre de rappels répétés, où la simplicité d'administration devient un argument de poids. Le taux plus élevé pour la COVID-19 peut relever d'une certaine méfiance envers les innovations vaccinales autour de la COVID-19, le développement accéléré a pu, dans l'imaginaire commun, suggérer une qualité moindre et un risque associé aux effets indésirables accrus.

Interrogés sur leur niveau de confort si un proche (enfant ou parent âgé) devait recevoir un vaccin nasal, 60,9 % des répondants se déclarent à l'aise à cette idée, tandis que 35,3 % l'acceptent sans problème. Cela montre une confiance relativement élevée, y compris lorsque l'enjeu concerne la santé de proches perçus comme vulnérables. Cette question a été posée dans l'idée que l'on est généralement plus protecteur envers ses proches qu'envers soi-même, ce qui est démontré par la différence de résultat, on constate une plus grande prudence vis-à-vis du vaccin lorsque cela concerne ses proches.

Parmi les 17,3 % de répondants qui refuseraient un vaccin nasal, plusieurs motifs sont mentionnés :

- Doute sur l'efficacité réelle de cette voie.

- Manque de recul ou de preuves scientifiques.
- Méfiance face à l'innovation récente.
- Peur que le vaccin « reste dans les sinus » ou soit mal administré.
- Préférence pour une voie perçue comme plus « sûre » car conventionnelle.

Ces retours montrent que l'absence d'expérience préalable avec cette technologie peut générer de l'appréhension, même si l'intention globale reste très favorable.

Une donnée particulièrement intéressante concerne les expériences antérieures des participants avec les injections médicales. En effet, 35,7 % des répondants déclarent avoir déjà vécu une mauvaise expérience avec une injection, contre 64,3 % qui n'en ont jamais eu. Ce taux n'est pas négligeable, et vient nourrir l'hypothèse selon laquelle la vaccination nasale pourrait bénéficier d'un effet de préférence chez les personnes phobiques des aiguilles, anxieuses, ou ayant eu des complications (douleurs, effets secondaires, réactions locales...).

Parmi les motivations à privilégier une alternative sans aiguille, on retrouve donc potentiellement des expériences négatives passées qui influencent le comportement vaccinal futur. Cela constitue un levier argumentatif fort pour la communication autour du vaccin nasal.

L'analyse révèle que près de 89,7 % des répondants ont déjà utilisé un spray nasal, un chiffre très élevé qui témoigne d'une bonne familiarité avec ce type de dispositif. Cette donnée est cruciale, car elle indique que, même si le vaccin nasal est encore méconnu en tant que tel, la forme galénique spray nasal est bien intégrée dans les usages de santé courants, notamment en automédication (décongestionnants, corticoïdes, etc.).

En revanche, 5,5 % des répondants déclarent avoir déjà rencontré des problèmes lors de l'utilisation de sprays nasaux, et 8,4 % indiquent ne jamais en avoir utilisé. Parmi les difficultés mentionnées dans les réponses ouvertes, on retrouve :

- Des problèmes mécaniques (poussoir, suintements, blocage de la pompe).
- Des sensations désagréables (picotements, écoulement dans la gorge).
- Un doute sur la bonne administration du produit.

Ces éléments sont importants à considérer dans la phase de design du dispositif de vaccination, car ils peuvent altérer la confiance dans l'auto-administration. Il sera donc essentiel de fournir des sprays ergonomiques, fiables et faciles à utiliser, accompagnés d'un mode d'emploi clair et rassurant.

En croisant ces données avec l'acceptabilité théorique précédemment analysée, on peut conclure que les répondants expriment une forte appétence pour une vaccination nasale, à condition que celle-ci soit efficace, sécurisée et simple d'usage. La familiarité avec les sprays joue ici un rôle facilitateur. Toutefois, l'existence d'expériences négatives

passées avec des injections ou des sprays justifie la mise en place d'outils pédagogiques adaptés pour accompagner la transition vers une nouvelle modalité vaccinale.

c. Attitude vis-à-vis de l'auto-administration

L'une des spécificités majeures de la vaccination nasale, notamment dans le cas du candidat vaccin LVT-001, réside dans la possibilité d'une auto-administration par le patient lui-même, en dehors de tout cadre médicalisé. Cette perspective, bien qu'innovante, interroge les représentations sur la sécurité, la responsabilité et la capacité individuelle à se vacciner seul.

À la question : « *Pensez-vous qu'il est possible de s'auto-administrer un vaccin nasal ?* », 56,8 % des répondants ont répondu « Oui, sous certaines conditions », tandis que 14,9 % estiment que cela est tout à fait possible sans contrainte. À l'inverse, 28,3 % estiment que cela doit être réalisé exclusivement par un professionnel de santé.

Ces résultats traduisent une majorité favorable à l'idée d'une auto-administration, sous réserve que certaines conditions soient réunies (bon état de santé, compréhension des consignes, simplicité du dispositif). Toutefois, un tiers du panel exprime encore une réticence, souvent fondée sur une préférence pour la supervision médicale, ou une crainte d'erreur de manipulation.

Quand on élargit la réflexion à l'idée de pouvoir se vacciner seul à domicile, les réponses se répartissent de manière plus nuancée :

- 65,5 % considèrent cela facile à faire contre 10,1% pour qui cela paraît compliqué.
- 17,3 % jugent cela rassurant contre 47,7% pour qui cela est peu rassurant
- 24,9% considèrent que cela serait efficace contre 27,1% pour qui cela semble peu efficace.

Cette ambivalence révèle que l'auto-administration n'est pas rejetée, mais qu'elle suppose une stratégie pédagogique rigoureuse pour lever les inquiétudes (notice, tutoriels, hotlines, démonstration initiale...). Bien que d'apparence facile, ce geste en totale autonomie paraît cependant peu rassurant et potentiellement peu efficace en dehors d'un cadre médical, suggérant que la pharmacie, le cabinet ou les centres de vaccination resteraient des lieux de vaccination privilégiés.

Dans les verbatims recueillis, les répondants favorables à l'auto-administration évoquent :

- la simplicité perçue du geste (analogie avec les sprays classiques) ;
- le gain de temps et la liberté ;
- le souhait d'éviter les centres de vaccination.

À l'inverse, les plus réticents pointent :

- la crainte d'un mauvais usage ;
- la nécessité d'une confirmation médicale ;
- le manque de confiance en leur propre capacité à réaliser ce geste correctement.

Parmi les conditions jugées nécessaires pour se sentir à l'aise avec l'auto-administration, on retrouve systématiquement :

- la disponibilité d'instructions claires ;
- la présence de supports visuels (vidéo explicative, infographie) ;
- la simplicité mécanique du dispositif ;
- pour certains, la possibilité de recevoir une validation ou un encadrement initial.

d. Rapport à l'innovation et à la communication

La vaccination nasale, bien qu'encore peu connue, s'inscrit dans un mouvement plus large d'innovation thérapeutique dans le domaine de la vaccination. Dans cette dernière section, l'enquête visait à mieux comprendre la réceptivité des patients à l'innovation médicale, leur niveau de confiance, ainsi que leurs attentes en matière d'information.

À la question « *En général, êtes-vous curieux(se) des innovations en santé ?* », les réponses s'agrégent majoritairement sur les valeurs hautes de l'échelle. En effet :

- 38,8 % ont attribué la note maximale (5/5) à leur curiosité ;
- 36,9 % une note de 4/5 ;
- 17,7% une note moyenne de 3/5
- Seuls 6,5 % ont exprimé une curiosité faible (notes de 1 ou 2).

Cela traduit un intérêt marqué pour les innovations médicales dans la population interrogée, ce qui peut partiellement expliquer l'acceptabilité élevée observée dans les parties précédentes. Ce résultat est cohérent avec le biais de sélection évoqué précédemment : les répondants sont, pour beaucoup, des étudiants ou jeunes actifs sensibilisés au domaine de la santé et de l'innovation en général, et plus enclins à s'informer sur les nouvelles approches thérapeutiques.

Les participants ont également été invités à préciser les sources qu'ils jugent fiables pour obtenir des informations médicales. Les réponses les plus fréquentes (question à choix multiples) incluent :

- Les professionnels de santé (médecins, pharmaciens) ;
- Les organismes publics (HAS, Ministère de la Santé, OMS) ;

- Les revues scientifiques vulgarisées ;
- Les médias spécialisés ou la presse généraliste de qualité.

À l'inverse, les réseaux sociaux sont moins fréquemment cités comme canaux fiables, même s'ils peuvent jouer un rôle dans la première diffusion d'une information (à confirmer par d'autres canaux). Ces résultats sont importants pour orienter la stratégie de communication autour du LVT-001, en s'appuyant sur les figures de confiance les plus reconnues.

Les formats préférés pour comprendre un nouveau vaccin sont variés, mais certaines tendances se dégagent :

- Les infographies pédagogiques sont très appréciées pour leur clarté visuelle ;
- Les vidéos explicatives courtes (type motion design) sont souvent citées pour leur accessibilité ;
- Les témoignages de professionnels de santé sont jugés rassurants ;
- Les études synthétisées avec des graphiques permettent d'allier rigueur et lisibilité.

Ces attentes plaident en faveur d'une communication scientifique vulgarisée, fondée sur la clarté, la transparence et l'accessibilité. Les documents longs ou très techniques sont rarement plébiscités par le grand public, même curieux.

e. Conclusion

L'analyse des réponses issues du questionnaire patient met en lumière une attitude globalement favorable à l'égard de la vaccination nasale, malgré une méconnaissance initiale marquée de cette technologie. Seuls 27,8 % des répondants déclaraient avoir déjà entendu parler de vaccins nasaux, et aucun n'en avait reçu. Ce déficit de connaissance s'accompagne cependant d'une curiosité manifeste et d'une acceptabilité théorique élevée : plus de 8 participants sur 10 accepteraient un vaccin nasal contre la COVID-19, et 9 sur 10 l'envisageraient pour d'autres maladies.

Cette ouverture repose en grande partie sur la bonne familiarité avec le spray nasal comme forme galénique (près de 90 % des participants l'ont déjà utilisé) et sur le souhait de disposer de solutions alternatives à l'injection, notamment chez ceux ayant déjà vécu une mauvaise expérience (35,7 %). La possibilité d'éviter les aiguilles, de gagner du temps, et de faciliter les rappels constitue un levier d'adhésion puissant.

L'étude met également en évidence une acceptation conditionnelle de l'auto-administration. Si plus de 70 % des répondants jugent envisageable de se vacciner eux-mêmes par voie nasale (totalement ou sous conditions), ils expriment des besoins clairs : instructions précises, fiabilité du dispositif, et parfois validation initiale par un professionnel. La sécurité perçue reste un point sensible à encadrer.

Enfin, les résultats témoignent d'un rapport positif à l'innovation en santé : près de 75 % des répondants se disent curieux ou très curieux des nouvelles technologies médicales. Toutefois, la confiance reste fortement conditionnée par la source d'information. Les professionnels de santé, les institutions publiques et les formats vulgarisés sont perçus comme les meilleurs garants de la fiabilité.

Malgré plusieurs biais identifiés (surreprésentation étudiante, biais de proximité géographique, auto-sélection de répondants sensibilisés), cette enquête fournit une photographie riche et exploitable de la perception des patients vis-à-vis d'un vaccin nasal. Elle met en lumière des freins modérés mais réels, et surtout de nombreux leviers qu'il conviendra d'activer dans la stratégie de communication de Lovaltech : pédagogie, simplicité d'usage, accompagnement à l'autonomie, et validation par des figures de confiance.

B. Résultats du questionnaire soignants

Dans un contexte où les professionnels de santé jouent un rôle central dans la légitimation et la diffusion des innovations médicales, l'objectif de ce volet de l'étude était d'explorer la perception, la connaissance et l'acceptabilité d'un vaccin administré par voie nasale par les soignants eux-mêmes. Médecins, pharmaciens, infirmiers ou cadres de santé ont été sollicités à travers un questionnaire ciblé, afin de recueillir leur point de vue sur l'efficacité perçue, les avantages et inconvénients, la pertinence clinique, ainsi que leur ouverture à l'innovation et à l'auto-administration par les patients.

Un total de 227 professionnels de santé a répondu à l'enquête, ce qui constitue un panel intéressant pour une analyse exploratoire. Toutefois, comme évoqué précédemment, l'échantillon est fortement marqué par une surreprésentation d'étudiants et de répondants de la région Centre-Val de Loire, ce qui limite la représentativité nationale, mais offre une photographie utile d'une population jeune, formée ou en formation, potentiellement préfigurative de la future génération de prescripteurs.

a. Connaissance et exposition professionnelle à la vaccination nasale

L'un des objectifs majeurs de cette enquête auprès des professionnels de santé était d'évaluer leur niveau de connaissance théorique et pratique vis-à-vis de la vaccination par voie nasale, technologie encore peu intégrée dans les protocoles de soins en France.

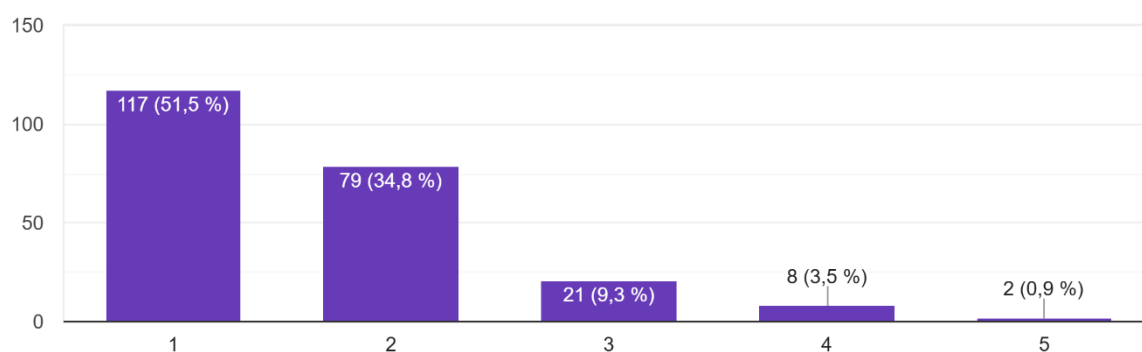
À la question « *Avez-vous déjà entendu parler de vaccins administrés par voie nasale ?* », 78 % des répondants ont répondu oui. Ce taux élevé témoigne d'une certaine sensibilisation à cette voie d'administration au sein de la communauté soignante, bien que cette exposition reste largement théorique. En effet, seules 2 personnes déclarent

avoir déjà recommandé ou administré un vaccin nasal dans leur pratique, ce qui confirme la rareté de son usage réel dans le contexte professionnel français.

Le niveau de connaissance a été auto-évalué sur une échelle de 1 à 5. Les réponses se répartissent comme suit :

4. Comment évaluez-vous votre niveau de connaissance sur les vaccins par voie nasale ?

227 réponses



GRAPHIQUE 4 : AUTO EVALUATION DU NIVEAU DE CONNAISSANCE DES VACCINS NASaux PAR LES PROFESSIONNELS DE SANTE

Ces chiffres montrent que la majorité des professionnels interrogés ne se sentent pas informés sur la vaccination nasale, malgré une certaine familiarité du nom. Cette dissociation entre reconnaissance du concept et connaissance réelle confirme la nécessité d'une communication ciblée et pédagogique, particulièrement à destination des prescripteurs.

Ce déficit de connaissance est contrebalancé par un fort souhait d'approfondissement : plus de 90 % des répondants expriment le désir d'en savoir plus sur cette technologie. Cet intérêt manifeste pour un enrichissement de leurs compétences témoigne d'une ouverture à l'innovation, qui pourrait être exploitée dans les stratégies de formation continue, via des supports courts, didactiques et validés scientifiquement.

b. Acceptabilité clinique et intention de recommandation

Au-delà de la connaissance théorique des vaccins nasaux, cette section visait à interroger les professionnels de santé sur leur degré de confiance dans cette technologie, ainsi que leur disposition à la recommander à leurs patients, sous hypothèse d'une efficacité équivalente à celle des vaccins injectables.

Les données recueillies montrent une très forte confiance dans les vaccins injectables, avec :

- 67,4 % des professionnels attribuant une note maximale (5/5) à leur efficacité,
- Et 26 % une note de 4/5,
soit un total de plus de 93 % exprimant un niveau de confiance élevé.

À l'inverse, la confiance dans les vaccins nasaux est plus nuancée :

- 13,2 % attribuent la note maximale,
- 33,0 % une note de 4/5,
- Et 41,8 % se situent au niveau 3 (confiance modérée),
ce qui témoigne d'une posture plus prudente, sans rejet, mais en attente de preuves cliniques plus robustes. Ce différentiel de confiance est logique et reflète l'ancrage historique de l'injectable comme standard vaccinal, face à une innovation encore émergente.

Malgré cette prudence, les professionnels interrogés se montrent largement disposés à recommander un vaccin nasal, sous condition d'efficacité équivalente. Une écrasante majorité déclare qu'ils le recommanderaient :

- De manière systématique ou dans certains cas spécifiques, en particulier chez :
 - Les enfants (meilleure acceptabilité, moins de douleur) en très grande majorité,
 - Les patients phobiques des aiguilles en très grande majorité également,
 - Les rappels fréquents ou la vaccination de masse en plus faible proportion
 - Viennent ensuite certains cas particuliers comme les patients atteints de la maladie de Parkinson, les patients ayant une infection cutanée, un traitement anticoagulant ou une maigreur extrême

Ce résultat confirme que, dans une logique de substitution à efficacité égale, le vaccin nasal est perçu comme une alternative crédible, notamment pour améliorer le parcours vaccinal des profils sensibles.

Enfin, les professionnels de santé ont été invités à estimer dans quelle mesure un vaccin nasal pourrait améliorer le confort du patient :

- 49,3 % ont attribué la note maximale (5/5),
- 37,0 % la note 4/5,
ce qui traduit une perception très positive du bénéfice en termes d'expérience patient, avec une réduction attendue du stress, de la douleur, et des barrières psychologiques à la vaccination.

La question des effets indésirables représente un élément central dans la perception des technologies vaccinales, influençant à la fois la confiance clinique et la recommandation par les professionnels de santé. Dans cette enquête, les soignants étaient invités à lister

les effets secondaires qu'ils associent spontanément à chaque voie d'administration : injectable et nasale.

Les effets secondaires les plus fréquemment mentionnés pour les vaccins injectables sont :

- Douleur ou inflammation au point d'injection ;
- Fièvre et syndrome pseudo-grippal ;
- Réactions allergiques légères à modérées ;
- Fatigue transitoire ;
- Rougeurs ou induration locale.

Ces réponses correspondent aux profils classiques décrits dans la littérature scientifique, et confirment que les soignants ont une maîtrise clinique et conceptuelle bien ancrée des effets indésirables des vaccins injectables.

Pour les vaccins nasaux, les professionnels interrogés projettent une série d'effets spécifiques, principalement :

- Irritation, inflammation ou brûlure nasale locale ;
- Fièvre et syndrome pseudo-grippal ;
- Rhinorrhée ou écoulement nasal post-administration ;
- Toux, éternuements, picotements nasopharyngés ou une gêne respiratoire ;
- Perte temporaire d'odorat ou de goût (de façon anecdotique) ou à l'inverse, un goût prononcé en cas d'écoulement ;
- Réaction allergique
- Doute sur la régularité de l'absorption en cas de congestion nasale, de mauvaise manipulation ou de déformation de la cloison nasale.
- Céphalées, épistaxis, inflammation des ganglions

Il est intéressant de noter que plusieurs effets sont extrapolés depuis l'usage de sprays nasaux classiques (décongestionnants, corticoïdes intranasaux), ce qui reflète une transposition empirique plus qu'une base clinique avérée. Ces anticipations, bien que logiques, peuvent ainsi véhiculer des représentations plus anxiogènes que scientifiquement démontrées, notamment en l'absence d'études robustes publiées à grande échelle pour les vaccins COVID nasaux.

En comparant les deux voies, les effets indésirables perçus pour les vaccins injectables sont jugés mieux connus, mieux maîtrisés, et souvent tolérés car attendus. En revanche, ceux liés à la voie nasale suscitent davantage d'incertitudes et d'interrogations, notamment en raison de :

- L'absence de recul clinique ;
- La variabilité anatomique des patients ;
- Le manque d'habitude dans la pratique quotidienne.

Cela suggère un besoin manifeste de formation médicale et de communication ciblée pour accompagner la diffusion du vaccin LVT-001. Il faudra notamment rassurer sur :

- La sécurité locale (tolérance nasale) ;
- La biodisponibilité systémique réelle ;
- Les essais cliniques documentant les effets indésirables spécifiques à cette voie

c. Auto-administration et organisation des soins

L'un des aspects les plus différenciants d'un vaccin nasal tel que le LVT-001 réside dans la possibilité pour les patients de se l'auto-administrer, sans intervention directe d'un professionnel de santé. Ce changement de paradigme dans la pratique vaccinale soulève des enjeux à la fois pratiques, organisationnels et éthiques, qu'il était important d'explorer auprès des professionnels de santé.

À la question « *Pensez-vous qu'un vaccin nasal pourrait être administré par les patients eux-mêmes, sans intervention d'un professionnel de santé ?* » :

- 61,7 % des répondants estiment que la présence d'un professionnel reste indispensable,
- 29,9 % considèrent cela possible sous certaines conditions,
- Et 8,4 % déclarent que cela est totalement envisageable.

Ces résultats indiquent une réserve nette de la part des soignants, sans rejet catégorique de l'auto-administration. La majorité semble préoccupée par les implications de sécurité, de responsabilité et de suivi, mais près de 40 % sont ouverts à cette modalité, à condition qu'elle soit encadrée.

Parmi les conditions les plus fréquemment citées pour accepter pleinement l'auto-administration, on retrouve :

- Un système de traçabilité ou de preuve d'administration,
- Le maintien d'un rôle de conseil ou d'accompagnement par le professionnel,
- Une formation initiale du patient à l'utilisation correcte du spray,
- La simplicité du dispositif et l'absence de risques d'erreur,
- Un protocole de suivi post-administration, notamment en cas de survenue d'effets indésirables.

Ces exigences témoignent d'un souci de rigueur professionnelle, et d'un intérêt pour une vaccination sécurisée même hors du champ médical classique. Elles traduisent également une volonté des soignants de conserver un rôle actif, même en cas de dispensation en pharmacie ou d'utilisation à domicile.

Les professionnels interrogés ont également partagé leur vision sur l'impact potentiel d'une automédication vaccinale :

- Certains y voient un désengorgement des structures de soins (centres de vaccination, cabinets, officines),
- D'autres redoutent une perte de contrôle sur le parcours vaccinal, voire une dévalorisation du rôle médical,
- Plusieurs soulignent l'intérêt d'un nouveau modèle de coordination ville-patient, basé sur la responsabilisation des usagers et l'innovation en santé publique.

Cette diversité de perceptions montre que l'auto-administration pourrait être un atout organisationnel, à condition de l'intégrer dans un parcours encadré, traçable et accompagné.

Au-delà des aspects cliniques et organisationnels, l'auto-administration soulève une problématique centrale de santé publique : celle de la traçabilité du geste vaccinal et du suivi du carnet vaccinal.

En l'absence d'un professionnel de santé pour attester de l'injection, comment s'assurer que :

- Le vaccin a bien été administré ?
- Il l'a été dans les bonnes conditions ?
- Il n'y a pas eu de falsification de la déclaration pour obtenir un justificatif ou un droit (ex. : accès à un voyage, à une structure) ?

Ces questions sont d'autant plus sensibles dans un contexte post-pandémique où la preuve de vaccination a été érigée en outil réglementaire, comme ce fut le cas avec le pass sanitaire durant la crise de la COVID-19. Ce précédent a mis en évidence la fragilité des systèmes déclaratifs et les dérives potentielles en l'absence de contrôle structuré.

De nombreux professionnels interrogés ont ainsi souligné le risque de rupture dans le suivi du schéma vaccinal, si aucun mécanisme de traçabilité n'est mis en place. Cela pourrait impacter :

- La qualité de la couverture vaccinale nationale,
- La capacité à rappeler les patients aux échéances,
- Ou encore la fiabilité des données de pharmacovigilance.

Pour répondre à ces préoccupations, plusieurs pistes pourraient être utilisées :

- Un enregistrement obligatoire du lot et de la date via une application mobile ou une carte numérique de santé ;
- Un QR code apposé sur le flacon, à scanner pour validation ;
- Une interconnexion avec le DMP (Dossier Médical Partagé) ou le système SI Vaccin Covid, déjà utilisé par les autorités françaises ;
- L'émission automatique d'un certificat numérique horodaté, après validation d'un auto-questionnaire ou d'un tutoriel suivi.

Cette problématique montre que l'innovation technologique devra aller de pair avec une innovation organisationnelle. L'acceptabilité de l'auto-administration par les professionnels de santé est conditionnée non seulement à la sécurité du geste, mais aussi à la sécurité des données et à la capacité du système à intégrer les pratiques hors circuit médical.

Toutefois, si des solutions techniques peuvent encadrer la traçabilité, une part de confiance envers la bonne foi du patient reste incontournable. Dans un contexte où certains individus, notamment issus de mouvements antivaccins, pourraient simuler la prise du vaccin sans réelle administration, la sécurisation du dispositif devra conjuguer contrôle raisonnable et responsabilité individuelle.

d. Attitude face à l'innovation et critère d'adoption

La dernière section du questionnaire visait à explorer la réceptivité des professionnels de santé à l'innovation thérapeutique, ainsi que leurs préférences en matière de formes vaccinales émergentes et leurs critères d'adhésion à une nouvelle technologie, tels que le vaccin nasal.

À la question « *Vous considérez-vous comme un(e) professionnel(le) de santé ouvert(e) à l'innovation thérapeutique ?* », plus de 92 % des répondants se déclarent favorables à l'innovation, en attribuant une note de 4 ou 5 sur 5 à leur propre ouverture d'esprit. Ce résultat témoigne d'une attitude largement positive, qui contraste avec les freins exprimés par ailleurs concernant l'auto-administration ou les incertitudes sur les effets indésirables.

Cette posture d'ouverture constitue un levier majeur pour l'introduction d'un vaccin innovant comme le LVT-001, à condition que les professionnels soient accompagnés dans leur montée en compétence sur le sujet.

Lorsqu'on leur propose plusieurs formes galéniques innovantes, les professionnels placent en tête :

1. La voie nasale, plébiscitée comme la plus prometteuse avec 187 citations,
2. La voie orale avec 141 citations,

3. Les patchs transdermiques avec 70 citations,

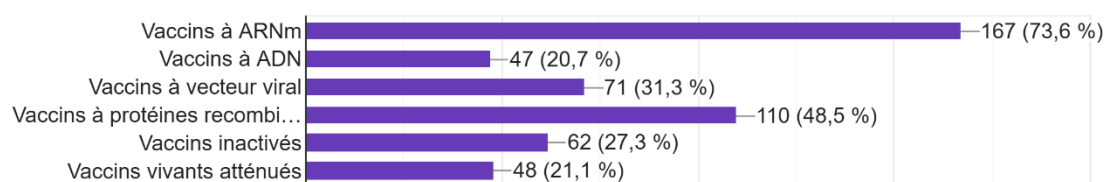
Ce classement montre que la préférence va aux formes perçues comme non invasives, accessibles, et autonomes, dans la continuité des tendances sociétales actuelles (autonomie du patient, simplification des soins).

En parallèle, les technologies vaccinales jugées les plus prometteuses par les répondants incluent dans l'ordre décroissant :

- Les vaccins à ARNm très largement en tête,
- Les vaccins à protéine recombinante, dans lesquels s'inscrit le vaccin de Lovaltech,
- Les vaccins à vecteur viral
- Les vaccins inactivés
- Les vaccins vivants atténués,
- Les vaccins à ADN

3. Parmi les technologies suivantes, lesquelles vous semblent les plus prometteuses ? (3 réponses maximum)

227 réponses



GRAPHIQUE 5 : TECHNOLOGIES VACCINALES PROMETTEUSES POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTE

Pour accompagner efficacement l'introduction d'une technologie innovante, encore faut-il utiliser les bons canaux et les bons formats de communication. Le questionnaire interrogeait donc les professionnels de santé sur les sources d'information qu'ils jugent les plus fiables et sur leurs formats préférés pour découvrir une nouvelle voie d'administration vaccinale.

Sources d'information les plus influentes

Deux grandes catégories dominent très nettement :

1. Les recommandations d'autorité (HAS, ministère, agences sanitaires), citées 183 fois ;
2. Les publications scientifiques, également citées 180 fois, confirmant l'exigence d'une validation académique rigoureuse ;
3. Les congrès médicaux, avec 91 mentions, perçus comme des lieux de rencontre et de légitimation des innovations par les pairs.

Suivent ensuite les réseaux professionnels (66 mentions), qui peuvent jouer un rôle de caisse de résonance, notamment via des relais comme les syndicats ou associations scientifiques.

Les médias spécialisés, les réseaux sociaux et les représentants de l'industrie pharmaceutique arrivent ensuite avec 36, 24 et 22 mentions seulement.

D'après les résultats du questionnaire (n=224), les formats les plus appréciés sont :

1. Données chiffrées et études scientifiques : 150 répondants (67,0 %)
2. Infographies claires et synthétiques : 149 répondants (66,5 %)
3. Vidéos explicatives : 113 répondants (50,4 %)
4. Webinaires ou conférences : 81 répondants (36,2 %)
5. Témoignage d'un pair : 44 répondants (19,6 %)
6. Article LinkedIn : 14 répondants (6,3 %)

Ces résultats illustrent une préférence marquée pour l'information visuelle, concise et fondée sur des données probantes. Contrairement aux idées reçues, les formats courts et visuels (infographies, vidéos) sont largement plébiscités, à condition qu'ils soient associés à des contenus chiffrés solides et validés. Les formats exclusivement narratifs ou promotionnels (témoignages isolés, publications sur LinkedIn) sont en revanche nettement moins valorisés par les répondants.

Ce constat doit guider la stratégie de communication autour du vaccin nasal LVT-001 : il sera pertinent de privilégier des infographies pédagogiques intégrant des chiffres clés, de courtes vidéos explicatives validées par des données cliniques, et de les intégrer à des formats interactifs (webinaires, modules de formation, congrès), pour répondre aux attentes de rigueur et de clarté des soignants.

e. Conclusion

L'étude menée auprès de 227 professionnels de santé permet de dresser un état des lieux nuancé et instructif de la perception d'un vaccin nasal tel que le LVT-001. Bien que ce mode d'administration reste encore peu connu en pratique, les soignants interrogés se montrent globalement ouverts à son développement, à condition qu'il s'inscrive dans un cadre rigoureux, scientifiquement validé et intégré au parcours de soins.

Le niveau de connaissance théorique sur la vaccination nasale reste limité, mais s'accompagne d'un fort désir de formation, illustrant une curiosité professionnelle qui constitue un terreau favorable à l'acceptation future. Les répondants reconnaissent volontiers le potentiel du vaccin nasal en termes de confort pour le patient, en particulier pour les populations sensibles : enfants, patients phobiques des aiguilles, ou porteurs de contre-indications locales à l'injection.

Toutefois, cette ouverture est modérée par une demande claire de preuves cliniques robustes. La confiance dans les vaccins injectables reste dominante, tandis que les vaccins nasaux suscitent encore des interrogations sur leur efficacité, leurs effets indésirables, et leur tolérance. La dimension empirique de certaines anticipations (irritation, perte d'odorat, gêne respiratoire) montre l'importance de documents cliniques vulgarisés pour objectiver ces représentations.

La question de l'auto-administration est au cœur des réflexions. Si une minorité de soignants s'y oppose formellement, la majorité accepte son principe à condition que soient réunies des garanties de traçabilité, de formation et de supervision initiale. Le souvenir du pass sanitaire a ravivé les inquiétudes autour de la fiabilité des déclarations vaccinales ; les professionnels réclament donc une innovation technique ET organisationnelle pour sécuriser le suivi vaccinal hors du cadre médical classique.

Enfin, cette étude révèle que les professionnels de santé sont largement ouverts à l'innovation, à condition qu'elle soit accompagnée de preuves, de recommandations officielles et de formats d'information adaptés. Les données chiffrées, les infographies pédagogiques et les supports validés par des autorités sanitaires ou scientifiques sont clairement privilégiés, bien devant les supports à visée promotionnelle ou informelle.

Ainsi, pour favoriser l'adoption du LVT-001, il ne suffira pas de mettre en avant ses bénéfices théoriques : il faudra construire une relation de confiance avec les soignants, fondée sur la transparence scientifique, la simplicité d'usage, et l'intégration harmonieuse dans leur pratique professionnelle.

VII. Construction de la stratégie de communication et marketing

1. Définition des cibles prioritaires (personas)

Dans le cadre du développement du vaccin nasal LVT-001 par Lovaltech, la définition d'une stratégie de communication ne peut s'envisager de manière générique. L'innovation thérapeutique, surtout lorsqu'elle implique une nouvelle voie d'administration et une potentielle auto-administration, impose de segmenter les messages et d'adapter les discours selon les profils d'interlocuteurs. La communication doit ainsi répondre à des attentes différenciées, parfois opposées, entre les usagers, les professionnels de santé et les partenaires financiers.

C'est dans cette optique qu'a été construite une série de trois personas stratégiques représentant les principales cibles actuelles et futures de la startup : l'investisseur en capital-risque, le professionnel de santé en activité, et l'utilisateur final (patient ou parent). Ces personas ont été définis à partir d'une double démarche : une analyse qualitative des retours issus de l'étude terrain (questionnaires auprès de soignants et de patients), et une approche marketing inspirée des outils de design de l'expérience utilisateur ou UX.

Ils ne constituent pas des portraits figés, mais des archétypes fonctionnels, destinés à guider la conception des messages, le choix des canaux de diffusion, et la priorisation des contenus.

La formalisation de ces profils permet de concentrer la stratégie de communication sur les leviers pertinents, tout en anticipant les freins spécifiques à chaque type de cible. Ce travail de segmentation est d'autant plus important que Lovaltech se trouve dans une phase intermédiaire de développement : encore en amont de la mise sur le marché, mais déjà en phase de visibilité scientifique, de recherche de financements, et de préparation de l'acceptabilité sociale de son produit. À cette étape critique, il est essentiel de s'adresser aux bons interlocuteurs, avec les bons arguments, dans les bons formats.

Ainsi, trois personas ont été construits et seront détaillés dans les sections suivantes :

- Vincent, investisseur en biotechnologies, attentif à la preuve scientifique, à la maturité du projet et à sa scalabilité industrielle ;
- Claire, médecin généraliste, prescriptrice exigeante et relais de confiance pour les patients, attentive à la sécurité, à l'ergonomie du produit et aux recommandations officielles ;
- Julie, patiente-usager ou parent, motivée par le confort, l'autonomie et la clarté du discours, mais nécessitant d'être rassurée sur l'efficacité et la légitimité du vaccin.

A. Persona Investisseur : Vincent

Dans le contexte du développement d'un vaccin innovant à visée préventive, l'une des cibles stratégiques incontournables est celle des investisseurs en biotechnologies, et plus spécifiquement des fonds de capital-risque spécialisés en santé. Le projet LVT-001, par son positionnement technologique de rupture (vaccin muqueux, voie nasale, sans aiguille), implique un niveau de risque perçu élevé, tant en matière de validation scientifique que de faisabilité industrielle. Il devient donc essentiel d'identifier les attentes spécifiques de ce public expert, et de concevoir des outils de communication adaptés à leur profil.

Le persona élaboré à cet effet s'intitule Vincent. Il représente un investisseur VC (Venture Capital) spécialisé dans les biotechnologies et les dispositifs médicaux à fort potentiel d'innovation. Vincent évolue dans un environnement très concurrentiel, exposé à un flux continu d'opportunités, qu'il doit trier selon une grille d'évaluation rigoureuse mêlant maturité technologique, clarté du business model, scalabilité, time-to-market, et solidité de l'équipe fondatrice.

Vincent est peu sensible aux arguments émotionnels. Ce qu'il recherche avant tout, ce sont des projets différenciants, capables de démontrer une barrière technologique ou

clinique solide, de répondre à un besoin médical identifié, et de générer une valorisation rapide à moyen terme, par une AMM, une mise sur le marché, ou un partenariat industriel.

Dans le cas de Lovaltech, Vincent pourrait être séduit par plusieurs éléments :

- L'originalité de la voie d'administration, en phase avec une tendance de fond vers les formes non invasives et autoportantes ;
- L'immunité muqueuse, encore peu exploitée mais très pertinente contre les virus respiratoires ;
- Le format protéique recombiné, compatible avec des enjeux de stabilité, de transport, et de coût de production ;
- Et le potentiel d'extension vers d'autres pathogènes ou rappels.

Mais cette curiosité ne se traduira en intérêt que si plusieurs conditions sont remplies. Vincent attend de la startup :

- Une trajectoire réglementaire clairement balisée (études précliniques, design des essais, interactions avec les autorités) ;
- Une propriété intellectuelle sécurisée et étendue, protégeant à la fois la molécule et le mode d'administration ;
- Une vision industrielle réaliste, incluant la fabrication à l'échelle, les partenaires contractuels et les projections de coût de revient ;
- Et un dossier scientifique clair et rigoureux, publié ou à défaut évalué par des pairs reconnus.

Son processus de décision repose sur une analyse comparative rapide mais structurée. Il privilégiera les projets présentés dans un format synthétique, visuel, avec des données clés sur les jalons franchis, le plan de développement à 18-24 mois, et le besoin d'investissement (montant, calendrier, affectation des fonds).

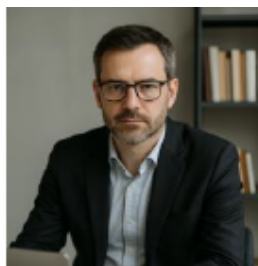
En termes de communication, cela implique :

- Un pitch deck structuré, avec une ligne graphique claire, des chiffres validés, et un message fort dès les premières diapositives ;
- Une présentation orale maîtrisée, axée sur la réponse au besoin médical, les points différenciants, et la crédibilité du plan de développement ;
- Et des documents complémentaires téléchargeables (fiche scientifique, infographie réglementaire, revue de la concurrence) accessibles via le site internet ou envoyés en amont d'un rendez-vous.

Vincent est également sensible à la capacité de l'équipe dirigeante à faire preuve de transparence, de vision stratégique, et de réalisme économique. Il n'attend pas des promesses, mais une trajectoire structurée, avec des marges de manœuvre assumées, des partenariats cohérents, et une logique d'impact en santé publique bien documentée.

L'un des enjeux sera aussi d'ancrer Lovaltech dans un écosystème de références crédibles : incubateurs publics, institutions académiques, collaborations industrielles, ou événements spécialisés, choses que Lovaltech a jusque-là assez bien réussi.

En somme, Vincent représente une cible à la fois exigeante et accessible : il ne demande pas d'être convaincu par l'émotion ou la mission, mais par la solidité d'un projet biotech capable de devenir un produit de santé légitime, différenciant et rentable à moyen terme. C'est en ce sens qu'il devra être adressé, à travers une stratégie de communication data-driven, graphique, structurée et proactive.



Sexe : Homme
Âge : 43 ans
Revenu : 200 000€/an
Situation maritale : marié, 2 enfants

Je veux voir la roadmap réglementaire

Quelle est votre barrière à l'entrée ?

Ce produit doit être défendable devant un comité d'investissement.

Investisseur spécialisé dans les technologies de santé, Vincent s'intéresse aux projets à fort potentiel d'impact, différenciants technologiquement, mais également capables de franchir les étapes réglementaires jusqu'au marché. Il a déjà investi dans plusieurs projets deeptech et suit de près les innovations vaccinales depuis la crise COVID-19.

Analytique, rationnel, prudent mais curieux
Attentif aux signaux de marché et à la crédibilité scientifique
Peu sensible à l'émotionnel mais très sensible à la capacité d'exécution

Ingénieur, MBA finance santé, ancien consultant ou analyste biotech

Vincent

Investisseur early-stage en biotechnologies / santé

Critères importants



Objectifs (principales et secondaires)

- Identifier des projets différenciants avec potentiel de valorisation >10x
- Réduire le risque technologique en misant sur des plateformes solides
- S'inscrire dans des solutions à impact en santé publique

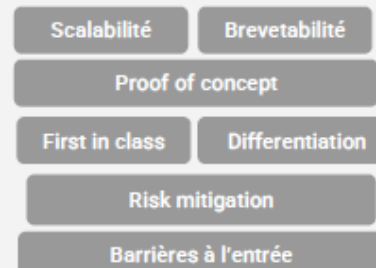
Problématiques (principales et secondaires)

- Technologies trop précoces ou non transposables industriellement
- Difficulté à évaluer l'intérêt marché réel pour des solutions non injectables
- Manque de clarté sur le time-to-market et les jalons réglementaires

Sources d'information et types de format

- Etudes de marché, données d'efficacité / publications scientifiques
- Pitch deck avec données chiffrées, timeline, milestones
- Rendez-vous physiques, congrès, réseaux d'entrepreneurs

Keywords



Elevator pitch

Lovaltech développe un vaccin nasal à base de protéine recombinante contre la COVID-19, capable d'induire une immunité muqueuse, avec un mode d'administration sans aiguille, auto-administrable, stable à température ambiante. La techno est brevetée, soutenue par l'État et vise une AMM d'ici 2 ans. Nous construisons une alternative scalable, pratique et différenciante aux vaccins actuels.

Marques SOFINNOVA PARTNERS FOR LIFE

AdBio partners



Profile DISC



Stable

Apprécie la cohérence. Il s'applique à être sérieux et fiable. Il ne répond pas facilement à l'ambiguïté ou à une structure impersonnelle.

Comment pouvons nous l'aider ?

- Montrer une vraie rupture : voie d'administration différenciante + immunité muqueuse
- Présenter un plan d'accès au marché crédible (AMM, industrialisation, distribution)
- Apporter des données cliniques claires ou des jalons solides précliniques

Objections récurrentes (pourquoi ne pas acheter)

- Les vaccins nasaux n'ont pas encore jamais percé en Europe
- Trop de dépendant à un seul usage (COVID)
- Comment démontrer l'efficacité face à un vaccin injectable éprouvé ?

Canaux de communication

- LinkedIn professionnel
- Newsletters investisseurs / incubateurs
- Congrès et salons spécialisés (WVC, Bio-Europe...)

FIGURE 19 : PERSONA INVESTISSEUR INCARNE PAR VINCENT

B. Persona Soignant : Claire

Parmi les parties prenantes essentielles à considérer dans la stratégie de communication d'un vaccin innovant tel que le LVT-001, les professionnels de santé occupent une position centrale. À la fois prescripteurs, conseillers, et garants de la légitimité médicale, ils agissent comme interface entre la technologie vaccinale et les attentes de la population. Leur adhésion constitue un levier de confiance majeur pour les usagers, mais elle ne saurait être acquise sans une communication adaptée à leurs exigences cliniques, réglementaires et pratiques.

Le persona défini pour représenter cette cible s'intitule Claire. Médecin généraliste en exercice libéral, Claire incarne un profil professionnel expérimenté, ancré dans le quotidien des soins primaires. Elle est confrontée à une patientèle variée, incluant des enfants, des adultes à risque, et des personnes réticentes à la vaccination. Elle suit de près les recommandations des autorités de santé, participe à des formations médicales continues et s'informe via des sources professionnelles (revues, webinaires, congrès). Son regard sur l'innovation est pragmatique : elle est prête à intégrer de nouvelles solutions, à condition qu'elles soient validées, pratiques, bien tolérées, et intégrables à sa pratique.

Claire est sensible aux enjeux de santé publique, notamment à la stagnation de la couverture vaccinale, mais elle est aussi lucide sur les limites de son temps, la surcharge administrative, et la complexité croissante des dispositifs de soins. Elle attend d'un nouveau vaccin qu'il s'insère naturellement dans son exercice quotidien, qu'il réponde à une vraie problématique terrain, et qu'il soit soutenu par des preuves cliniques tangibles, validées par les institutions.

Concernant la vaccination par voie nasale, Claire fait partie des professionnels encore peu exposés à cette technologie. Si le nom lui est familier, la connaissance pratique est souvent absente. Les résultats de l'étude menée montrent que la majorité des professionnels interrogés n'ont jamais vu ni administré de vaccin nasal, bien que plus de 90 % se déclarent intéressés par un approfondissement du sujet. Cette posture témoigne d'un climat d'ouverture, mais aussi de prudence, dans un contexte où l'injectable demeure la norme clinique, et où les innovations galéniques doivent faire leurs preuves.

Claire identifie néanmoins plusieurs avantages à la voie nasale, notamment pour certains profils de patients :

- Les enfants, pour lesquels l'absence d'aiguille constitue un facteur de confort et d'acceptabilité ;
- Les patients phobiques, anxieux ou réfractaires à l'acte injectable ;

- Les situations de vaccination de masse, où la simplicité et la rapidité d'administration sont un atout.

Elle n'exclut donc pas de recommander un vaccin nasal, à condition que l'efficacité soit équivalente à celle des vaccins injectables, et que les effets indésirables soient bien documentés. Toutefois, elle exprime également des inquiétudes légitimes : incertitude sur la tolérance locale, manque d'expérience, interrogation sur la traçabilité, ou encore difficulté à évaluer la qualité d'administration en l'absence de professionnel. L'auto-administration, bien que mentionnée dans le questionnaire, ne constitue pas à ce stade un point d'adhésion. Elle suscite davantage de réserves que d'enthousiasme, et devra faire l'objet d'un travail pédagogique spécifique dans un second temps.

Pour susciter l'adhésion de Claire, la communication devra s'appuyer sur plusieurs leviers :

- Des données scientifiques claires, avec des synthèses visuelles validées ;
- Une mise en contexte clinique (cas d'usage, bénéfices pour le patient) ;
- Des formats adaptés à son temps disponible (infographies, fiches de synthèse, vidéos courtes) ;
- Et la légitimation du vaccin par les recommandations officielles ou des pairs.

La diffusion de l'information pourra s'appuyer sur les canaux qu'elle privilégie : revues professionnelles (Le Généraliste, Prescrire), plateformes de formations médicales continues, newsletters médicales, ou événements scientifiques. Elle pourra également être sensible aux témoignages de confrères, à condition qu'ils soient argumentés et crédibles.

Enfin, Claire attend que la communication respecte un ton neutre, rigoureux, non promotionnel, et qu'elle soit structurée de façon à l'aider dans sa prise de décision médicale, et non à l'influencer artificiellement. C'est en cela qu'elle constitue une cible prioritaire : parce qu'elle incarne une forme de rationalité clinique exigeante, mais accessible, dès lors que l'innovation s'inscrit dans un cadre de soins légitime, sécurisé, et utile à ses patients.



Claire

Médecin généraliste en exercice libéral

Critères importants



Objectifs (principales et secondaires)

- Proposer des alternatives vaccinales sûres et acceptées
- Faciliter le parcours vaccinal, en particulier pour les enfants ou phobiques
- Éviter la surcharge de travail en cabinet (vaccination et paperasse)

Problématiques (principales et secondaires)

- Méfiance croissante des patients envers les vaccins
- Manque de clarté sur les effets indésirables des nouvelles voies
- Gestion complexe de la traçabilité ou de l'auto-administration hors cabinet

Sources d'information et types de format

- Revues médicales (Le Généraliste, Prescrire...)
- Infographies cliniques synthétiques
- Vidéos explicatives courtes
- Présentations congrès, fiches de synthèse FMC
- Webinaires avec pairs + exemples concrets

Keywords

- Tolérance
- Praticité
- Recommandation HAS
- Education patient

Elevator pitch

Le LVT-001 est un vaccin nasal sans aiguille, basé sur une protéine recombinante, bien toléré localement, auto-administrable ou administrable en cabinet, pensé pour renforcer l'immunité muqueuse. Il offre une alternative idéale pour les enfants, les phobiques, et les rappels. Des données cliniques progressives sont disponibles, accompagnées d'outils pédagogiques pour les médecins comme pour les patients.

Marques



Profile DISC



Conscientieuse

Recherche la rigueur, la cohérence et l'efficacité clinique. Elle rejette les approches peu documentées ou incomplètes.

Comment pouvons nous l'aider ?

- Proposer une synthèse claire (infographie, fiche) avec données d'efficacité et tolérance
- Fournir un outil de recommandation adapté (poster, plaquette, module DPC)
- Mettre en avant les bénéfices patients (enfants, peur aiguilles, simplification)

Objections récurrentes (pourquoi ne pas acheter)

- Je ne connais pas assez cette voie pour la recommander
- Je n'ai jamais vu de données solides sur cette technologie, comment la recommander ?
- J'ai besoin d'un document officiel ou d'une recommandation claire
- Un vaccin par le nez ? Les patients ne vont pas y croire

Canaux de communication

- Email pro, newsletters scientifiques
- Plateformes de FMC (DPC, Webikeo, Medscape)
- Webinaires professionnels
- Documents distribués en officine ou via la CPAM
- LinkedIn

Sexe : Femme
Âge : 38 ans
Revenu : 80 000€/an
Situation maritale : mariée, 1 enfant

Ce vaccin est-il dans le calendrier vaccinal ?

Je le recommanderai s'il est simple à expliquer à mes patients

Je veux des preuves, pas un discours marketing

Claire est médecin généraliste dans une ville moyenne. Elle suit des patients de tous âges, administre ou recommande les vaccins, et reste attentive aux innovations si elles sont validées et intégrées aux recommandations. Elle a vu les effets de la crise COVID sur la vaccination et le scepticisme des patients. Elle est ouverte à la nouveauté mais exige des preuves scientifiques claires et des bénéfices patients tangibles.

Pragmatique, bienveillante, factuelle
Sensible à l'efficacité réelle et à l'organisation de son cabinet
Peu disponible, allergique aux « effets d'annonce »

Médecine générale, thèse soutenue il y a environ 10 ans. Formation continue via FMC, revues médicales, webinaires

FIGURE 20 : PERSONA SOIGNANT INCARNE PAR CLAIRE

C. Persona Patient : Julie

Dans une stratégie de communication dédiée à un vaccin innovant, le grand public représente à la fois une cible finale, un récepteur des messages de santé publique, et un acteur du parcours vaccinal. Comprendre ses représentations, ses leviers d'adhésion et ses freins perçus est donc indispensable à toute stratégie de diffusion future. Parmi les profils les plus représentatifs des attentes actuelles vis-à-vis de la vaccination, le persona défini sous le nom de Julie permet d'incarner une patiente-usager moderne, engagée dans la prévention mais sensible à la simplicité, au confort et à la légitimité du geste médical.

Julie a une trentaine d'années, est mère de deux enfants, et accorde une importance réelle à la santé, tant pour elle-même que pour sa famille. Elle ne se positionne pas comme militante, ni comme anti-vaccin, mais se définit comme une usagère informée, soucieuse de faire des choix éclairés, à condition de disposer d'une information claire, accessible et rassurante. Son rapport à la vaccination est globalement positif, mais non aveugle : elle questionne, compare, et consulte les professionnels de santé pour valider ses décisions. Elle est également influencée par des canaux mixtes : pharmacies de proximité, médecins traitants, réseaux sociaux, bouche-à-oreille, sites de vulgarisation médicale.

L'étude menée auprès des usagers montre que Julie n'est pas un cas isolé. De nombreux répondants, tout en se déclarant favorables à la vaccination, expriment une demande croissante de confort, de simplicité d'accès, et de réduction du stress, en particulier pour leurs enfants. Le geste vaccinal reste associé, pour beaucoup, à un moment désagréable, voire anxiogène. C'est dans ce contexte que la voie nasale est perçue comme une alternative potentiellement mieux tolérée, moins intrusive, et donc plus acceptable sur le plan émotionnel.

Julie ne connaît pas encore bien la vaccination nasale. Comme la majorité des participants à l'enquête, elle en a entendu parler sans en maîtriser les spécificités. Toutefois, une fois la technologie expliquée, elle se montre majoritairement ouverte à son usage, notamment si celle-ci est administrée par un professionnel en pharmacie ou en cabinet, avec un discours clair et rassurant. L'argument du "sans aiguille" est particulièrement puissant dans sa perception : il évoque l'absence de douleur, la facilité du geste, et la possibilité d'une expérience vaccinale plus douce, notamment pour les enfants.

Contrairement à ce qui aurait pu être envisagé dans un scénario d'auto-administration à domicile, Julie n'est pas positionnée ici comme actrice du geste vaccinal. Elle n'en exprime d'ailleurs pas le besoin, ni même l'envie. Ce qu'elle recherche avant tout, c'est une vaccination encadrée, simplifiée, rapide, qui ne nécessite pas de se rendre dans un centre éloigné ni de prendre un jour de congé. Elle souhaite que ses enfants soient protégés sans pleurs, sans appréhension, et dans un cadre de confiance.

Ses principales interrogations portent sur :

- L'efficacité réelle d'un vaccin nasal par rapport à une injection ;
- Les effets indésirables potentiels liés à une administration nasale ;
- Et la reconnaissance institutionnelle du vaccin (est-il recommandé ? validé ? fiable ?).

Pour y répondre, la communication destinée à Julie devra :

- Privilégier les formats visuels et pédagogiques (infographies, vidéos courtes) ;
- Être relayée via des canaux de proximité (officine, médecin traitant, plateformes d'information santé) ;
- S'appuyer sur des témoignages de parents ou de soignants partageant des expériences positives ;
- Insister sur les bénéfices immédiats (pas de douleur, gain de temps, simplicité du geste) ;
- Tout en maintenant une posture rassurante et factuelle sur les données cliniques et la sécurité.

Julie ne cherche pas une révolution, mais une évolution du soin qui respecte son rythme de vie, sa charge mentale, et ses attentes affectives. Elle incarne ainsi une cible accessible mais exigeante, dont l'adhésion reposera moins sur la nouveauté que sur la cohérence du message, la validation médicale, et la qualité de l'expérience proposée.



FIGURE 21 : PERSONA PATIENT INCARNE PAR JULIE

D. Tableau comparatif

Afin de faciliter la mise en œuvre opérationnelle de la stratégie de communication, les trois personas précédemment décrits peuvent être synthétisés dans un tableau comparatif. Celui-ci permet de visualiser rapidement les attentes spécifiques, freins identifiés, leviers de communication et canaux préférentiels de chaque cible. Cette mise en parallèle aide à définir des messages différenciés, mais cohérents, et à prioriser les supports selon leur efficacité prévisible.

TABEAU 7 : RECAPITULATIF DES DIFFERENTES CARACTERISTIQUES DES TROIS PERSONAS

Critères	Vincent (Investisseur)	Claire (Médecin généraliste)	Julie (Patient / Usager)
Objectifs	Rentabilité, scalabilité, innovation défendable	Efficacité clinique, sécurité, intégration au soin	Simplicité, confort, protection des enfants
Principaux freins	Risque technologique, AMM incertaine, marché émergent	Manque de recul, auto-administration, incertitudes cliniques	Inconnu de la voie nasale, crainte des effets dans le nez
Facteurs déclencheurs	Données solides, roadmap réglementaire claire, IP forte	Recommandations officielles, preuves de tolérance et d'efficacité	Absence d'aiguille, témoignages rassurants, rassurant
Sources d'information	Pitch deck, publications, rendez-vous, congrès	Revue médicale, FMC, webinaire, fiches synthétiques	Pharmacie, médecin, réseaux sociaux, vidéos
Formats privilégiés	Slides chiffrés, infographie réglementaire, dossier invest.	Infographies validées, vidéos cliniques courtes	Vidéos courtes, illustrations, témoignages parentaux
Langage à privilégier	Technique, structuré, orienté ROI	Médical, rigoureux, contextualisé	Simple, rassurant, incarné
Canaux de diffusion	LinkedIn pro, email ciblé, événement d'investissement	Mail pro, plateformes médicales, congrès, syndicats	Officine, réseaux sociaux, bouche-à-oreille, site d'info
Posture attendue	Crédible, ambitieuse, réaliste	Rassurante, factuelle, pédagogique	Bienveillante, accessible, légitime
Type de contenu attendu	Preuves scientifiques,	Cas cliniques d'usage, recommandations, données de tolérance	Mise en situation, bénéfices

	comparatif de positionnement		concrets, effet immédiat
Vision du vaccin nasal	Opportunité différenciante si bien positionnée	Alternative crédible si encadrée et validée	Solution innovante si simple et soutenue par les soignants

2. Argumentaires et éléments de langage par cible

A. Argumentaire business

Dans une perspective d'investissement en capital-risque, l'innovation technologique portée par Lovaltech ne suffit pas à elle seule à convaincre. Ce que recherche l'investisseur, au-delà de la nouveauté, c'est un projet industrialisable, structuré, scalable, capable de générer une traction commerciale et de garantir à moyen terme un retour sur investissement. Le vaccin LVT-001, administré par voie nasale, doit donc être présenté dans une logique business claire, adossée à un positionnement stratégique, des perspectives de marché réelles, des barrières protectrices, et un usage raisonné des fonds sollicités.

a. Un besoin médical réel et persistant

La stagnation de la couverture vaccinale contre la COVID-19, observée en France comme dans de nombreux pays à revenu élevé, met en lumière l'existence d'un besoin médical non satisfait. Ce recul progressif de l'adhésion vaccinale s'inscrit dans un contexte de fatigue collective vis-à-vis des campagnes conventionnelles, souvent perçues comme répétitives, invasives ou contraignantes. La forme injectable, historiquement dominante, reste associée à un certain inconfort et à des réticences émotionnelles, en particulier chez les individus phobiques des aiguilles, les patients pédiatriques ou encore les personnes peu enclines à consulter pour une simple dose de rappel.

C'est dans ce cadre que le LVT-001 se positionne, non comme un vaccin de complément, mais comme une alternative complète aux vaccins injectables, en remplaçant l'aiguille par une administration nasale non invasive, mieux acceptée et potentiellement plus accessible. Cette proposition de valeur répond à une attente croissante des patients et des professionnels de santé : celle d'un vaccin qui conjugue efficacité, confort et simplicité logistique. Elle s'inscrit dans une dynamique de transformation du modèle vaccinal, qui ne peut plus se satisfaire uniquement de preuves cliniques, mais doit également intégrer l'expérience utilisateur et les logiques d'adhésion dans la durée. Le LVT-001 vise ainsi à réconcilier innovation et accessibilité, en repensant la vaccination comme un acte de santé publique mieux intégré aux pratiques du quotidien.

b. Une solution différenciante dans un marché encombré

Le marché des vaccins contre la COVID-19, bien qu'ayant connu une forte concentration initiale autour de quelques technologies dominantes, reste marqué par une uniformité perçue des offres injectables. Ces dernières, largement fondées sur des plateformes ARN ou à vecteurs viraux, tendent à devenir interchangeables aux yeux des décideurs comme des patients, limitant leur capacité à réactiver l'adhésion vaccinale sur le long terme. Le LVT-001, en tant que vaccin administré par voie nasale, propose une différenciation claire et lisible, à la fois sur le plan médical, logistique et industriel.

La voie nasale offre un confort d'administration accru, sans douleur ni injection, limitant le matériel jetable, et sans nécessité d'un personnel spécifiquement formé pour réaliser l'acte. Elle permet d'envisager des schémas de vaccination plus souples, notamment en pharmacie d'officine ou en cabinet de ville, tout en réduisant la pression sur les structures hospitalières. La formulation du LVT-001, stable dans des conditions de réfrigération standard, facilite sa distribution hors chaîne du froid complexe, un atout décisif pour la logistique vaccinale, notamment en période de tensions sur les approvisionnements. Enfin, la plateforme technologique utilisée – une protéine recombinante purifiée – est non seulement maîtrisée sur le plan industriel, mais également transposable à d'autres pathogènes respiratoires tels que le virus respiratoire syncytial (VRS), le virus de la grippe ou les agents responsables de la bronchiolite.

Ce positionnement distinctif est renforcé par des barrières à l'entrée stratégiques, telles qu'une propriété intellectuelle bien déposée, couvrant à la fois la molécule, le procédé et le dispositif, ainsi qu'un accès réglementaire optimisé via des procédures accélérées envisageables au niveau européen. Des partenariats industriels déjà amorcés, notamment avec GTP Bioways pour la production du principe actif, consolident la faisabilité du projet et sécurisent la montée en échelle. Ensemble, ces éléments contribuent à faire du LVT-001 une offre vaccinale singulière, crédible et positionnée sur un segment peu exploité à ce jour, capable de redessiner les contours de la prévention en santé publique.

c. Une industrialisation envisageable à moyen terme

Le développement du LVT-001 s'inscrit dans une dynamique industrielle structurée, portée par une trajectoire de maturation avancée, en ligne avec les standards du secteur biopharmaceutique. Après une phase préclinique menée à bien, le projet est désormais engagé dans une première évaluation clinique, à travers l'essai MUCOBOOST, marquant une étape décisive dans la validation du produit chez l'homme. Parallèlement, la formulation galénique a été optimisée pour garantir sa stabilité, sa reproductibilité

industrielle et sa compatibilité avec une administration intranasale simple, adaptée à une large diffusion.

La capacité à industrialiser le produit repose sur des fondations solides. Un partenariat stratégique a été établi avec GTP Bioways pour la production de la molécule en conditions GMP, permettant de sécuriser les étapes critiques du transfert technologique et de la montée en échelle. Le ciblage géographique initial se concentre sur le marché européen, avec une priorité donnée à la France, où le cadre réglementaire et l'environnement hospitalo-universitaire facilitent les démarches d'enregistrement et de déploiement clinique.

Les investissements recherchés à ce stade visent à soutenir la poursuite des phases cliniques, à renforcer les capacités de production, et à structurer l'équipe projet en vue de l'entrée en phase réglementaire active. Cette structuration comprend notamment le développement du plan qualité, la consolidation du dossier technique, et l'élaboration d'une stratégie de go-to-market intégrant les canaux de distribution de ville comme les officines. À moyen terme, le modèle prévoit une industrialisation modulaire, adaptée à une montée en charge progressive, permettant de répondre à la fois aux besoins saisonniers (grippe, COVID) et à des opportunités de marché plus larges.

L'avancée clinique déjà engagée, combinée à une vision claire de l'industrialisation et à des partenariats déjà en place, fait du LVT-001 un projet concret, crédible et inscrit dans des délais réalistes. Il offre ainsi à l'investisseur une visibilité sur des jalons de valorisation clairs, et la perspective d'un retour structuré dans un horizon maîtrisé, via des leviers de co-développement, de licence ou de distribution.

d. Un modèle économique intelligent et économe

Le modèle économique du LVT-001 repose sur des choix technologiques et logistiques stratégiques, qui visent à concilier simplicité industrielle, accessibilité logistique et viabilité commerciale à long terme. Contrairement aux vaccins fondés sur des plateformes à ARN ou sur des technologies géniques plus coûteuses à produire, le LVT-001 s'appuie sur une protéine recombinante purifiée, issue d'un procédé bien maîtrisé, standardisé et reproductible à l'échelle industrielle. Ce choix permet d'envisager une production à coûts maîtrisés, dans le respect des normes pharmaceutiques européennes, tout en réduisant la dépendance à des procédés complexes ou brevetés par de grands acteurs internationaux.

Sur le plan logistique, la voie nasale permet de réduire la charge matérielle associée à la vaccination. Si le dispositif de spray reste à usage unique garantissant ainsi la sécurité et la reproductibilité de l'administration, son usage ne nécessite ni seringue, ni aiguille, ni désinfection, ni personnel médical spécifiquement formé, ce qui allège l'organisation de l'acte vaccinal. Cette configuration ouvre la voie à une distribution hors circuit

hospitalier, notamment via le réseau officinal, élargissant ainsi les canaux d'accès au produit, tout en réduisant les coûts indirects liés à l'administration.

Ce modèle autorise une structure de coût compétitive, propice à une marge brute élevée, même sur des volumes modérés. Il offre également une souplesse stratégique en matière de positionnement, avec la possibilité d'adopter une stratégie premium sur les marchés européens, ou à l'inverse, de cibler les pays à ressources limitées via des modèles différenciés de tarification ou de partenariat public-privé. En misant sur une logique d'efficacité, tant sur le plan industriel qu'organisationnel, le LVT-001 s'inscrit dans une perspective de prévention durable et soutenable, capable de répondre à des enjeux de santé publique tout en assurant une rentabilité attendue par les investisseurs

B. Argumentaire scientifique

L'acceptabilité d'un vaccin innovant repose avant tout sur sa crédibilité scientifique. Cela implique d'apporter des preuves tangibles, ou à défaut des éléments fondés sur des données précliniques robustes, une cohérence immunologique, et une expérience indirecte issue d'autres usages vaccinaux. Le vaccin LVT-001, développé par Lovaltech, s'inscrit dans cette logique : une technologie connue administrée par une voie innovante et visant une cible immunitaire spécifique.

a. Un rationnel immunologique cohérent

La voie nasale représente une cible stratégique de la vaccination, car elle constitue la principale porte d'entrée des agents pathogènes respiratoires, notamment les coronavirus. L'administration d'un vaccin à ce niveau vise à induire une réponse immunitaire locale, fondée sur la stimulation des IgA sécrétoires, premières effectrices de la protection muqueuse. Ces immunoglobulines, produites directement au niveau des muqueuses, jouent un rôle central dans la neutralisation précoce du virus, limitant sa fixation, sa réplication initiale et, par conséquent, la survenue de l'infection systémique. Cette réponse muqueuse, largement absente après une vaccination intramusculaire, permet non seulement de renforcer la protection individuelle, mais aussi de réduire le portage et la transmission interhumaine, enjeu majeur dans la lutte contre la diffusion communautaire des virus respiratoires. Contrairement à une idée répandue, cette réponse n'est pas simplement complémentaire à l'immunité systémique : elle la prolonge et la complète à un autre niveau du système immunitaire, en agissant sur le lieu même de l'exposition initiale. Dans cette perspective, la voie nasale ne constitue pas une voie alternative, mais une approche vaccinale à part entière, dotée d'un rationnel immunologique solide, justifiant pleinement son développement comme substitut potentiel à l'injection intramusculaire, en particulier dans le contexte des infections respiratoires épidémiques ou pandémiques.

b. Une plateforme vaccinale connue et tolérée

Le LVT-001 repose sur l'utilisation d'une protéine recombinante purifiée, une technologie vaccinale éprouvée, largement utilisée depuis plusieurs décennies dans des vaccins de référence tels que ceux contre l'hépatite B ou le papillomavirus humain. Ce choix technologique confère au candidat vaccin une maîtrise industrielle élevée du procédé de fabrication, avec des étapes bien définies et reproductibles, compatibles avec les exigences de production à grande échelle. À la différence des plateformes à vecteurs viraux ou à ARN messager, la technologie recombinante ne fait intervenir ni matériel génétique, ni mécanisme de réplication, ce qui en améliore le profil de tolérance, tout en réduisant les incertitudes perçues par une partie des prescripteurs et du grand public. Cette approche permet également une stabilité accrue du produit fini, limitant la dépendance à une chaîne du froid stricte et facilitant la logistique, notamment dans des contextes de vaccination de proximité. Enfin, elle s'inscrit dans les standards de qualité pharmaceutique européens, tant sur le plan des exigences réglementaires que de la traçabilité. L'utilisation d'une protéine recombinante pour une administration nasale constitue ainsi une innovation mesurée, à la fois sécurisante pour les autorités et différenciante sur le marché, venant légitimement concurrencer les approches injectables actuelles.

c. Sécurité et tolérance perçue

L'enquête menée auprès des professionnels de santé révèle un intérêt manifeste pour la vaccination par voie nasale, avec plus de 90 % des répondants déclarant souhaiter approfondir leurs connaissances sur cette technologie. Cependant, cette curiosité s'accompagne d'une forme de prudence, liée à une méconnaissance des effets indésirables spécifiques à cette voie d'administration. À ce stade, la voie nasale est encore peu pratiquée dans les protocoles vaccinaux français, ce qui explique une certaine réserve. Les soignants interrogés associent spontanément cette modalité à des effets secondaires tels que des irritations locales, une gêne nasopharyngée, des éternuements ou une rhinorrhée, souvent par analogie avec d'autres traitements intranasaux. Cette perception, bien que compréhensible, souligne la nécessité d'un effort de pédagogie et de transparence dans la communication scientifique.

Pour favoriser l'acceptabilité de cette innovation, il sera essentiel de produire et diffuser des données claires sur la tolérance locale, issues des essais précliniques puis cliniques, en veillant à les comparer aux effets habituels des vaccins injectables, mieux connus et mieux tolérés culturellement. La sécurité du LVT-001 devra ainsi être documentée de manière rigoureuse, tant en ce qui concerne la réactogénicité locale que la tolérance systémique. La légitimation du produit passera également par l'adossement aux recommandations institutionnelles, qui rassureront les prescripteurs sur le plan

réglementaire et médico-légal. En ce sens, la voie nasale ne devra pas seulement être présentée comme plus confortable ou plus acceptable : elle devra aussi être perçue comme aussi sûre, voire mieux tolérée, que la voie injectable qu'elle ambitionne de remplacer.

d. Une innovation galénique à fort potentiel

L'innovation portée par le LVT-001 ne réside pas uniquement dans l'usage de la voie nasale, mais dans l'ensemble de ses caractéristiques galéniques, qui le distinguent nettement des vaccins injectables traditionnels. Le produit a été conçu pour répondre aux contraintes logistiques et sanitaires contemporaines, avec une formulation stable à température réfrigérée (proche de 0 °C), ne nécessitant pas de conservation en ultra-froid. Cette stabilité accrue permet d'envisager une distribution plus souple, y compris dans des zones à infrastructure limitée, tout en réduisant les coûts de transport et de stockage.

Son mode d'administration, entièrement sans aiguille, constitue un avantage déterminant à la fois en termes de confort pour le patient, de réduction du stress associé à l'acte vaccinal, et de diminution des déchets biomédicaux. En évitant l'usage de seringues et d'aiguilles, le LVT-001 s'inscrit dans une démarche à la fois pratique, écologique et rassurante. Il peut ainsi être proposé dans des environnements variés, notamment en pharmacie d'officine, dans le cadre de campagnes de vaccination de proximité.

Le dispositif développé est par ailleurs compact et simple à manipuler, ce qui facilite son intégration dans les circuits de soin habituels, tout en répondant aux standards industriels de qualité. Ce positionnement galénique ouvre des perspectives d'utilisation bien au-delà du seul contexte COVID-19. Le LVT-001 pourrait servir de base à des vaccins combinés (par exemple associant la grippe et le COVID), à des campagnes de prophylaxie saisonnière, ou encore à des stratégies de vaccination pédiatrique, auprès d'enfants traditionnellement réfractaires à l'injection. Par sa flexibilité, sa simplicité et son acceptabilité, cette innovation galénique porte ainsi un potentiel de transformation durable du paysage vaccinal, en rendant la prévention plus accessible, plus acceptable et plus adaptée aux attentes sociétales actuelles.

C. Argumentaire émotionnel (peur des aiguilles, confort, simplification)

Si l'efficacité et la sécurité constituent les piliers de l'adhésion médicale à une innovation vaccinale, l'acceptabilité par les usagers repose tout autant sur des dimensions émotionnelles, sensorielles et symboliques. Loin d'être anecdotiques, ces facteurs influencent directement l'intention de se faire vacciner, en particulier dans un contexte post-crise où la saturation, la fatigue vaccinale et la quête de confort prennent une place centrale dans les représentations du soin.

a. Absence d'aiguille et réduction de l'anxiété

L'un des leviers émotionnels les plus puissants identifiés lors de l'étude menée auprès de la population générale réside dans l'absence d'aiguille. Pour de nombreux patients, l'injection reste associée à une expérience désagréable, voire traumatique, notamment chez les enfants ou les adultes présentant une phobie des piqûres. Le simple fait de proposer une alternative sans aiguille transforme le rapport au geste vaccinal. Il ne s'agit pas uniquement d'éviter la douleur physique, c'est tout l'univers mental de la vaccination : anticipation anxieuse, crispation ou encore refus qui est désamorcé. Cette dimension émotionnelle touche aussi bien l'individu que l'entourage familial. Un parent qui n'a pas à gérer la peur ou les pleurs de son enfant au moment du vaccin est plus enclin à initier le parcours vaccinal.

b. Confort d'administration et perception d'un soin plus doux

Le vaccin nasal est spontanément perçu comme un acte plus doux, plus rapide, plus acceptable. Son administration par spray ou goutte nasale évoque des gestes déjà connus, proches de certains traitements courants (décongestionnants, corticoïdes). Cette familiarité contribue à rassurer. Les patients ont besoin de percevoir la baisse de la pénibilité de l'acte vaccinal. L'absence de trace visible (pas de rougeur, pas de point d'injection, pas de pansement), le caractère non invasif du geste et sa durée très brève nourrissent cette perception positive. Il s'agit d'un soin plus discret, plus fluide, moins intimidant.

c. Simplification du parcours vaccinal

Une autre attente forte exprimée est celle de la réduction de la complexité logistique. Les patients interrogés se disent lassés de devoir prendre des rendez-vous à l'avance, se

déplacer en centre, attendre parfois longuement pour un geste de quelques secondes. L'idée qu'un vaccin puisse être proposé dans des lieux de proximité comme l'officine ou le cabinet médical dans un format rapide, est très bien accueillie. Elle renforce l'image d'un vaccin moderne, en phase avec les contraintes de la vie quotidienne. Le vaccin nasal devient alors un facilitateur de prévention, et non une contrainte médicale supplémentaire.

d. Acceptabilité pédiatrique et parentalité

Les réponses ouvertes du questionnaire soulignent de manière récurrente la souffrance ressentie par les parents lors des vaccinations infantiles. Les pleurs, l'incompréhension de l'enfant, voire le refus, génèrent un inconfort moral chez l'adulte prescripteur du soin. Pour ces parents, un vaccin nasal représenterait une solution éthique et émotionnelle : protéger sans douleur, soigner sans contraindre. Cette dimension peut devenir un axe fort de communication : proposer un vaccin « plus doux pour les enfants, plus serein pour les parents ».

e. Réassurance face aux inquiétudes spécifiques

Certaines appréhensions liées à la voie nasale sont également apparues. Elles concernent principalement les effets locaux perçus ou le manque de recul sur cette technologie. Ces craintes doivent être reconnues et adressées. Il est essentiel d'accompagner la communication d'éléments concrets, comme des retours d'expérience positifs, des comparaisons avec des traitements nasaux existants, ou des messages clairs sur la tolérance observée en préclinique. La réassurance passe par la clarté et par la validation par un professionnel de santé, plus que par une simple promesse de confort.

f. Une innovation perçue positivement si elle est bien expliquée

L'innovation suscite à la fois de la curiosité et de la réserve. Certains répondants voient dans la voie nasale une nouveauté bienvenue, un progrès vers une vaccination moins contraignante. D'autres expriment une méfiance face à ce qui leur est encore inconnu. Il est donc fondamental d'adopter un discours pédagogique, accessible et incarné. L'innovation doit être expliquée, contextualisée, humanisée. Elle ne doit pas être imposée, mais proposée, à travers des formats courts, visuels, clairs, qui la rendent tangible.

3. Stratégie digitale multicanale de communication

A. Le levier LinkedIn : construire une image experte et engagée

a. Optimisation du profil LinkedIn d'une startup

L'optimisation du profil LinkedIn d'une entreprise constitue une étape stratégique pour accroître la visibilité et l'attractivité de la marque auprès de partenaires, de clients potentiels et de talents. Il est essentiel que la page soit entièrement renseignée et structurée autour de plusieurs éléments : une image de profil professionnelle, généralement le logo, une bannière reflétant l'identité ou l'activité, une description claire des missions, des valeurs et des produits proposés, ainsi que le secteur d'activité précis. L'usage de mots-clés pertinents, en lien avec le domaine ou l'offre de l'entreprise, renforce le référencement auprès de l'algorithme de LinkedIn, augmentant ainsi les chances d'être découvert lors des recherches par d'autres utilisateurs. Nous pourrions utiliser dans le cas de Lovaltech des mots clés tels que :

- Biotechnologie
- Vaccin nasal
- Immunité mucoale
- COVID-19
- Innovation thérapeutique
- Deeptech...

Si l'on prend l'actuelle page LinkedIn de Lovaltech en juillet 2025, elle nécessiterait deux importantes :

- Actuellement, la bannière met en avant la participation au World Vaccine Congress, elle pourrait être remplacée par un visuel sur la vaccination nasal afin que la mission de Lovaltech soit claire dès le premier coup d'œil à la page
- La description actuelle est « For a pandemic-free world », bien que reflétant la vision de Lovaltech, celle-ci manque de précision, elle pourrait être remplacée par une version plus complète :

« Lovaltech est une startup française de biotechnologie engagée dans le développement d'un vaccin nasal innovant contre la COVID-19, fondé sur l'immunité mucoale.

Notre objectif : prévenir la transmission virale à la source grâce à une solution non invasive, accessible et économiquement soutenable.

Spécialisée en **R&D vaccinale, immunologie des muqueuses et prévention des infections respiratoires**, Lovaltech propose une réponse concrète aux limites des stratégies vaccinales systémiques classiques. Notre technologie repose sur une administration nasale, permettant une immunisation locale rapide, efficace et sans injection.

En tant que **biotech deeptech** à fort impact sociétal, nous sommes activement engagés dans la **recherche clinique**, le **transfert de technologie** et la **valorisation scientifique**,

en lien étroit avec les professionnels de santé, les institutions et les investisseurs.
Notre ambition : faire de la **santé publique** une réalité accessible, partout dans le monde. »

Cette nouvelle version permettrait d'intégrer de nombreux mots clés, ici en gras, améliorant ainsi le référencement de Lovaltech grâce à l'algorithme de recherche LinkedIn et ainsi, renforçant sa visibilité.

Le claim « For a pandemic-free world » est quant à lui assez fort et porte la mission de Lovaltech, il peut servir de slogan à Lovaltech. Il pourrait être inclus dans une nouvelle bannière et participer à l'identité de la marque.

b. Recommandations éditoriales

b.1. Le rythme

Avec le nouvel algorithme LinkedIn de 2024, la réussite d'une stratégie de contenu sur LinkedIn repose sur la qualité, la régularité et la pertinence des publications. Les études récentes recommandent de publier entre deux et cinq fois par semaine, ce rythme permet d'assurer une présence continue sans risquer de saturer l'audience. Pour une startup comme Lovaltech, les sujets à valeur ajoutée sont plus rares que pour un compte personnel, assurer une à deux publications par semaine serait un bon compromis adapté au secteur des biotech

Les meilleures plages horaires se situent en général en semaine, notamment le mardi, mercredi et jeudi, le matin entre 8h et 10h, qui sont les moments où l'engagement est le plus élevé ; les lundis et vendredis tendent à être moins performants. De même pour les week-ends et jours fériés(183,184).

Le planning idéal de Lovaltech serait donc une publication le mercredi à 8h pour une semaine à un seul post prévu, ou une publication le mardi et le jeudi à 8h pour les semaines à 2 posts.

b.2. Le format

Les performances d'une stratégie LinkedIn reposent largement sur la maîtrise et l'alternance des différents formats de publication, ainsi que sur l'utilisation de formes narratives adaptées à la sphère professionnelle.

- **Les carrousels**

Parmi ces formats, on retrouve les carrousels, c'est-à-dire des documents PDF défilables (5 à 12 slides optimisés mobile) intégrés en publication, s'imposent très nettement comme le format le plus engageant. En 2025, ils génèrent entre 278% et 303% d'engagement en plus par rapport aux vidéos et images, et jusqu'à 596% de plus que les posts purement textuels. Sur les panels analysés, ils offrent en moyenne :

- Un taux d'engagement compris entre 8% et 10% ;

- Des impressions 25 à 40% supérieures à une publication textuelle équivalente ;
- Une portée multipliée par 1,6 par rapport à la moyenne des autres formats.

Leur efficacité s'explique par leur capacité à délivrer un storytelling visuel et pédagogique, parfait pour des contenus explicatifs ou à forte valeur scientifique. Pour Lovaltech, il faut privilégier des carrousels conçus autour d'études, d'avancées R&D, d'explications technologiques ou de synthèses cliniques, avec une narration claire et attractive dès la première slide. Il est démontré que ce format maximise aussi les partages et les enregistrements, indicateurs-clés de viralité et de mémorisation.

- **Les vidéos**

La vidéo native quant à elle, notamment de courte durée (1 à 2 minutes), continue de progresser mais se positionne en seconde place en termes d'efficacité en 2025. Les vidéos génèrent :

- 7% d'engagement en plus que les images, et 84% de plus qu'un post textuel ;
- Un taux d'engagement moyen de 6%, dépendant fortement de la qualité visuelle et du ciblage du sujet ;
- Une augmentation d'environ 25% de la portée par rapport aux images seules.

Les meilleures performances sont observées avec des formats verticaux, sous-titrés et munis d'un « hook » percutant dès les trois premières secondes, essentiels pour capter l'attention dans le fil LinkedIn. Pour Lovaltech, l'utilisation de vidéos pédagogiques est tout indiquée, notamment pour humaniser la marque et illustrer les bénéfices cliniques ou technologiques

- **Les images**

Enfin, les images seules demeurent un pilier efficace, générant 72% d'engagement supplémentaire par rapport aux post textuels, avec une portée environ 15% supérieure. Elles sont particulièrement performantes lorsqu'elles sont authentiques, émotionnelles ou infographiques, c'est-à-dire lorsqu'elles servent à vulgariser une information scientifique ou illustrer un résultat clé. Les infographies, intégrées sous forme d'images ou de carrousels, valorisent l'expertise de Lovaltech tout en assurant une mémorisation optimale grâce à la visualisation de données complexes(185–189).

- **Les formats narratifs**

Les formats narratifs sur LinkedIn, qui englobent principalement les témoignages, les contenus dévoilant les coulisses et le storytelling, jouent également un rôle essentiel dans la construction d'une relation authentique et engagée avec l'audience. Ces formats se distinguent par leur capacité à humaniser l'entreprise, créer une connexion émotionnelle forte et renforcer la mémorisation des messages clés.

Les témoignages, qu'ils soient d'experts, de collaborateurs, de clients ou de partenaires, apportent une preuve sociale concrète et crédible de la valeur de l'entreprise. Sur

LinkedIn, les posts intégrant des témoignages, surtout sous forme vidéo ou narrative succincte, augmentent significativement l'engagement, car ils favorisent la confiance et la reconnaissance. Ils permettent aussi de valoriser les succès concrets, les innovations ou les bénéfices cliniques dans un langage accessible et authentique, souvent perçu comme moins promotionnel et plus sincère.

Dévoiler les coulisses, comme les étapes de la R&D, le quotidien des équipes, les choix stratégiques ou encore les événements internes, participe à une stratégie de transparence et d'authenticité très prisée sur LinkedIn en 2025. Ces contenus suscitent l'intérêt par leur dimension exclusive et immersive, donnant l'impression aux abonnés d'être « insiders ». Le storytelling autour des coulisses aide à rendre la biotech ou la technologie plus accessible et à humaniser les processus complexes.

Enfin, le storytelling est quant à lui au cœur des formats narratifs. Il consiste à raconter une histoire authentique et impactante, souvent centrée sur des parcours humains, des défis surmontés ou des projets innovants. Cette pratique, validée par des études récentes, appelle à une écriture claire et émotionnelle, avec des formats courts à moyens (entre 220 et 300 mots selon la complexité du sujet). Elle met l'accent sur la valeur pédagogique et inspirante du récit, privilégiant l'authenticité à la perfection stylistique. Les posts avec storytelling engagent davantage lorsqu'ils incluent des accroches fortes, des prises de position claires, ou des appels à l'action invitant à interagir comme des commentaires ou des partages.

Une étude 2025 basée sur plus d'un million de publications LinkedIn montre que les posts narratifs génèrent jusqu'à 30% d'engagement en plus que les posts purement informatifs, notamment lorsqu'ils suscitent des émotions ou proposent un « récit dans lequel l'audience peut se reconnaître ». Les formats narratifs aident aussi à prolonger le temps de lecture et favorisent les interactions, ce qui est valorisé par l'algorithme LinkedIn.

Pour maximiser leur impact, il est conseillé de :

- Structurer les contenus narratifs avec une introduction captivante et un développement clair, entre 220 et 300 mots selon le sujet.
- Intégrer des éléments visuels complémentaires (images, vidéos, carrousels) pour renforcer la dimension immersive.
- Varier les angles narratifs : récit personnel professionnel, mini études de cas, témoignages croisés, anecdotes de terrain.
- Utiliser des formats engageants comme les « cliffhangers » ou les « open loops » pour maintenir l'attention et encourager la poursuite de la lecture ou la réaction.

Les formats narratifs sur LinkedIn en 2025 sont donc un autre levier incontournable pour Lovaltech afin d'incarner son expertise, humaniser sa communication et créer un lien

durable avec sa communauté professionnelle, notamment dans un domaine aussi technique et sensible que la biotech(189,190).

b.3. Hiérarchisation du contenu

L'élaboration d'une stratégie éditoriale efficace sur LinkedIn pour une startup biotech exige une structuration fine des thématiques de contenu, fondée sur leur capacité à générer engagement, crédibilité et notoriété au sein de la communauté scientifique, des partenaires et des investisseurs. En cas de conflit entre plusieurs sujets disponibles pour un créneau donné, ce classement permettrait d'avoir une base sur laquelle choisir le sujet du post.

1. Les posts à valeur scientifique, à innovation et à expertise technologique
La priorité doit être donnée aux contenus mettant en avant l'innovation scientifique, la différenciation technologique et la légitimité du projet. Ces publications démontrent la robustesse du projet, l'apport méthodologique de Lovaltech, et répondent à l'exigence d'expertise du réseau LinkedIn, particulièrement dans la sphère biotech. Ce socle éditorial contribue à la notoriété de la marque et fidélise un public de spécialistes, tout en représentant un fort levier d'engagement pour une startup à forte valeur ajoutée scientifique.
2. Les résultats cliniques, validations et jalons
Partager régulièrement les résultats des essais, les étapes de validation, ou les jalons atteints constitue le second axe stratégique. Les contenus de ce type rassurent les parties prenantes sur la progression concrète du projet, favorisent la transparence et contribuent à l'ancrage de Lovaltech comme acteur fiable et avancé. Cette rubrique doit, idéalement, être illustrée par des données visuelles (infographies, carrousels de résultats, synthèses graphiques), ce qui augmente la portée selon les analyses récentes.
3. L'éducation, la santé publique et la lutte contre la désinformation
Les contenus à visée pédagogique, de décodage scientifique, d'explication de concepts de santé publique ou de réponses à la désinformation doivent occuper la troisième place dans la hiérarchie. Cette dimension démontre l'engagement social et la responsabilité éthique de Lovaltech, tout en valorisant son utilité sociétale.
4. La vie d'équipe, les événements, la culture d'entreprise et les coulisses
Montrer l'envers du décor, valoriser les collaborateurs, les moments de vie d'équipe, les événements internes/externes et la culture d'entreprise font entrer Lovaltech dans une démarche d'humanisation, aujourd'hui incontournable pour la réputation employeur et la différenciation. Cela inclut également la

communication sur les recrutements ou les collaborations internes, qui sont de plus en plus intégrées aux stratégies éditoriales performantes. Lovaltech met déjà en avant l'intégration des nouveaux collaborateurs, ce qui représente un premier pas vers cet axe.

5. Partenariats, collaborations stratégiques et réseaux

Au-delà de la vie d'équipe, la valorisation de nouveaux partenariats, de participations à des consortiums ou de collaborations avec des institutions de recherche vient renforcer la crédibilité du projet et positionne Lovaltech dans un écosystème reconnu.

6. Appels à soutien : investisseurs, institutions, communauté

Enfin, les appels à soutien, qu'il s'agisse de levées de fonds, de recherche de partenaires, ou d'implication de la communauté dans des initiatives stratégiques, viennent conclure la hiérarchie. Ils sont à privilégier lorsqu'une base de confiance a été installée par les thématiques précédentes, sous peine de voir leur efficacité réduite ou d'altérer la perception de la startup.

B. Le site internet : pilier de réassurance et de conversion

Le socle technique d'un site internet repose sur plusieurs piliers essentiels qui garantissent une expérience utilisateur optimale, une bonne visibilité sur internet et la confiance des visiteurs. Pour une startup biotech, ces éléments sont encore plus cruciaux car ils participent directement à la crédibilité auprès des chercheurs, investisseurs ou partenaires.

a. Fondations techniques

a.1. L'ergonomie

L'ergonomie, entendue comme l'ensemble des principes visant à concevoir un site intuitivement utilisable, conditionne directement la satisfaction et l'engagement des visiteurs.

Il s'agit de simplifier la navigation par une architecture claire, structurée et cohérente, accessible dès la page d'accueil grâce à un menu explicite et à une hiérarchie visuelle rigoureuse.

Cette dernière repose notamment sur une organisation cohérente des titres (H1, H2...) et sur un usage judicieux des espaces blancs, couleurs et typographies, favorisant la lisibilité et limitant la surcharge cognitive. La synthèse des contenus doit être privilégiée, avec des paragraphes courts, un langage accessible sans sacrifier la rigueur scientifique, accompagnés de formats pédagogiques adaptés (listes à puces, schémas, vidéos).

Par ailleurs, la compatibilité mobile (responsive design) est aujourd'hui un standard incontournable. En effet, l'indexation mobile-first instaurée par Google valorise les sites affichant une expérience optimale sur smartphones et tablettes, ce qui est déterminant pour capter une audience large et diversifiée. Aujourd'hui, plus de la moitié des recherches internet et 73% des connections internet passent par un smartphone ou une tablette.

La rapidité de chargement constitue un autre facteur clé d'ergonomie et de rétention des visiteurs, avec un seuil critique à moins de trois secondes pour limiter les abandons.

Enfin, les appels à l'action (Call-to-Action, CTA) doivent être visibles, simples et directs, facilitant la conversion : ex. contacts rapides, téléchargements ou liens d'études.

Cette architecture centrée utilisateur engendre une expérience fluide, réduit le taux de rebond (pourcentage de visiteurs qui quittent le site après avoir consulté une seule page) et augmente les chances de contact qualifié, éléments essentiels dans une stratégie digitale professionnelle(191).

Dans le cas du site de Lovaltech : <https://www.lovalltechnology.com/>, nous pourrions émettre plusieurs recommandations sur l'ergonomie, celles-ci nécessiteraient l'intervention d'une personne experte en développement web.

- Une page d'accueil plus synthétique : celle-ci est actuellement très chargée avec de nombreux éléments pouvant être déplacés dans d'autres parties du site, on y retrouve un mélange de tout submergeant l'utilisateur sous beaucoup d'informations
- Synthétiser les textes : Beaucoup de textes sont sous formes de paragraphes pouvant être indigeste pour les utilisateurs, il est important de conserver le contenu et la rigueur scientifique tout en raccourcissant ces textes. Certains éléments peuvent être remplacé par des outils plus visuels (listes, schémas, vidéo...)
- Revoir la structure générale du site pour faciliter l'expérience utilisateur, que nous verrons peu après

a.2. Le référencement SEO

Le référencement naturel (SEO) joue un rôle central pour assurer la visibilité du site sur les moteurs de recherche tels que Google, générant ainsi un trafic organique ciblé et qualifié.

Le SEO repose sur une double approche technique et éditoriale. Sur le plan structurel, la mise en place d'un balisage HTML rigoureux, comprenant un titre principal unique (balise H1), des sous-titres hiérarchisés (H2, H3), ainsi que des URL courtes, lisibles et explicitement descriptives, facilite l'exploration du site par les robots d'indexation.

La production régulière de contenus riches, ciblés sur des mots-clés pertinents pour le secteur (par exemple « vaccin nasal », « immunité mucosale », « biotechnologie innovante ») est primordiale pour asseoir l'autorité du site et maintenir sa fraîcheur aux yeux des algorithmes.

Une stratégie d'enrichissement via des liens internes structurés améliore la navigation tout en consolidant le maillage sémantique de l'ensemble. L'intégration de balises sémantiques avancées (schema.org) permet la création d'extraits enrichis (rich snippets), augmentant la visibilité et l'attractivité des résultats affichés dans les moteurs.

Par ailleurs, l'optimisation mobile, la rapidité du site et la qualité du contenu sont des facteurs de classement désormais indissociables du SEO moderne. Un bon référencement est synonyme d'une meilleure portée, accroissant les opportunités d'engagement et la notoriété auprès d'une cible professionnelle ciblée(192).

Ici il conviendra de travailler directement avec un expert afin de faire l'état des lieux du site et voir comment améliorer le SEO. Cela sera particulièrement nécessaire si des modifications ergonomiques sont faites.

a.3. Gestion multilingue

La gestion des versions linguistiques sur un site web est un enjeu stratégique majeur, notamment pour une startup biotechnologique internationale comme Lovaltech, qui cible à la fois un public local francophone et une audience internationale anglophone. Actuellement, Lovaltech exploite deux sites distincts, l'un en français et l'autre en anglais. Si cette organisation peut sembler simple à première vue, plusieurs éléments incitent à s'interroger sur sa pertinence selon les critères d'expérience utilisateur et optimisation SEO.

A première vue, cela semble être un bon point puisque ce système permet d'adapter le contenu, les messages et les contextes culturels à différents publics sans compromis et de gérer indépendamment les mises à jours et contenus propres à chaque public. Cependant, plusieurs inconvénients sont à noter.

Il y a tout d'abord un risque double en référencement naturel, le référencement est alors réparti entre deux domaines distincts, ce qui dilue la notoriété globale du site, et complique le positionnement sur les moteurs de recherche. Le « PageRank » et autres signaux SEO ne se mutualisent pas spontanément, il faut donc multiplier les efforts et moyens pour chaque site.

De plus, deux sites impliquent plus de ressources techniques et éditoriales à mettre en place pour assurer les mises à jour, la sécurité et la cohérence des contenus.

Un utilisateur aura également plus de mal à passer d'une langue à l'autre sans être redirigé vers un autre site, cela peut engendrer des confusions, allonger le temps de chargement et augmenter le rebond.

Enfin, les moteurs de recherche privilégient les sites multilingues bien structurés, qui utilisent des balises hreflang spécifiques pour indiquer la langue et la région ciblée, ce qui favorise un meilleur ciblage et évite le contenu dupliqué.

Ainsi, la stratégie actuelle de gestion par deux sites distincts est sous-optimale au regard des critères SEO et d'expérience utilisateur. Cette approche divise les efforts, fragmente l'audience et peut nuire à la notoriété digitale globale. Pour une startup biotech en phase de développement international, il est préférable d'intégrer les versions linguistiques dans une seule plateforme numérique cohérente, respectant les standards techniques web modernes (usage d'URLs dédiées, balises hreflang, structure harmonisée). Cette consolidation permettra de maximiser la visibilité sur les moteurs, simplifier la gestion éditoriale et offrir une expérience utilisateur plus fluide, tout en renforçant l'image professionnelle et internationale de Lovaltech.

b. Proposition d'arborescence et parcours client

Voici une suggestion de nouvelle arborescence pour le site de Lovaltech, basé sur ce qui existe actuellement dans le milieu pharmaceutique, afin de renforcer l'image et la crédibilité scientifique, fluidifier l'expérience utilisateur et accroître la visibilité

1. Accueil

- Besoin d'une Hero image avec un slogan clair et fort
- 2-3 actualités qui défilent automatiquement afin de garder du dynamisme sans occuper trop de place avec un CTA vers « Actualités et médias »
- Mise en avant de la technologie avec quelques chiffres clés et un CTA vers « Notre technologie »
- Une citation forte d'un membre fondateur ou un témoignage récoltable lors des essais cliniques

2. Notre technologie

- Problématique à laquelle Lovaltech répond
- Mode d'action du vaccin nasal
- Avantages
- Données précliniques et cliniques avec un CTA vers « Articles scientifiques »

3. Développement

- Grandes étapes réglementaires
- Etat d'avancement : Phase I/II
- Timeline des essais cliniques
- Partenaires technologiques et cliniques
- CTA pour télécharger le dossier clinique

4. Actualités et Médias

- Communiqués de presse
- Articles scientifiques et publications
- Revue de presse
- CTA pour la prise de contact par la presse

5. L'équipe

- Photos et domaine d'expertise
- Parcours court pouvant apparaître avec un CTA « + »
- Lien LinkedIn
- CTA vers la page Carrière qui serait uniquement disponible lorsqu'une offre est à pouvoir, le cas contraire, masquer la page ou mettre une option de candidature spontanée

6. Investisseurs et partenaires

- Labellisations
- Chiffres de levées de fonds
- Vision long terme + objectif marché
- Logo partenaires
- CTA pour accéder au pitch deck ou prendre Rendez-Vous

Toute cette partie peut également être contenu dans un fichier PDF téléchargeable si on ne souhaite pas afficher directement ces informations sur le site

7. Contact

- Formulaire (Nom, Email, Objet, Message, plus ou moins pièce jointe)
- Coordonnées du siège social
- Lien vers LinkedIn
- Carte Google Maps

A long terme, il est également envisageable d'intégrer une session FAQ, tant pour les patients, les soignants, les scientifiques ou les investisseurs.

Cette nouvelle arborescence permettrait de structurer plusieurs parcours utilisateurs adaptés aux attentes de chaque cible, facilitant ainsi une navigation intuitive et orientée vers leurs besoins spécifiques :

- Le scientifique ou le professionnel de santé accèderait à la page d'accueil, puis se dirigerait naturellement vers les rubriques *Technologie*, *Données scientifiques*, et *Publications*. Il pourrait ensuite consulter la page *Contact* pour poser des questions ou demander des compléments. Son objectif principal est de comprendre le mécanisme d'action du vaccin, d'évaluer les preuves scientifiques disponibles et de valider la pertinence médicale du projet.
- L'investisseur, en recherche d'opportunités à fort potentiel, explorerait d'abord les pages *Investisseurs & Partenaires* et *Équipe*, avant de consulter la rubrique *Technologie* pour apprécier la différenciation du produit. Il pourrait également télécharger le *pitch deck* mis à disposition, puis initier un contact. Son objectif est de valider la crédibilité du projet, la qualité de l'équipe et d'analyser le potentiel de retour sur investissement.
- Le journaliste chercherait un accès rapide à l'essentiel. Depuis la page d'accueil, il se rendrait directement dans l'espace *Médias*, où il pourrait consulter et télécharger les *dossiers de presse*, puis utiliser les coordonnées disponibles pour prendre contact. Son objectif est de collecter rapidement les informations clés, vérifier les sources et éventuellement proposer une interview ou une collaboration éditoriale.

Le recrutement d'une personne spécialisée dans la communication et le marketing représenterait un levier stratégique majeur pour Lovaltech. En l'absence d'un pôle structuré à ce jour, ce poste serait à la fois fondateur, polyvalent et à fort impact, combinant responsabilités stratégiques et tâches opérationnelles.

Parmi les missions principales de ce profil, on retrouverait :

- La création et la mise en œuvre de la stratégie de communication, dans la continuité des recommandations de cette thèse. Cette personne adapterait les messages aux différentes cibles (investisseurs, professionnels de santé, grand public), définirait les piliers de l'identité de marque, et fixerait des objectifs clairs en matière de visibilité, de notoriété et d'engagement.
- La vulgarisation scientifique, en traduisant les données techniques en messages accessibles pour le grand public ou les parties prenantes non expertes. Elle rédigerait ou superviserait la création de contenus pédagogiques (infographies, vidéos, publications, brochures) et ferait le lien entre les chercheurs, les partenaires et les utilisateurs finaux.
- La création de supports et la gestion des canaux de communication, incluant la gestion du site Internet, de la page LinkedIn, et d'une éventuelle newsletter. Elle concevrait également les présentations investisseurs, les fiches produit et les kits média, tout en produisant des contenus adaptés aux salons, forums biotech et congrès médicaux.

- La coordination des relations presse et des partenariats, en mettant en place une stratégie média active (communiqués, relations presse, tribunes) et en identifiant des partenaires stratégiques tels que les écoles, CHU, institutions ou médias spécialisés. Elle assurerait également la veille de la e-réputation et le suivi des retombées médiatiques.
- La conduite de projets transverses, en contribuant à la préparation des levées de fonds (création de supports dédiés), en participant aux appels à projets et concours d'innovation, et en accompagnant les équipes dirigeantes ou scientifiques dans leurs interventions publiques (pitches, conférences, interviews).
- L'évaluation de la performance des actions de communication, à travers la mise en place d'indicateurs clés (trafic web, engagement, portée des publications, mentions presse). Cette analyse permettrait un pilotage agile des actions mises en place.
- L'ajustement continu de la stratégie, en fonction des retours des parties prenantes, de l'avancement des étapes réglementaires, et de l'évolution des priorités R&D, afin d'aligner la communication sur la dynamique scientifique et industrielle de Lovaltech.

C. Personnalisation des contenus : que dire à qui, et comment ?

a. Investisseurs

Les investisseurs, qu'ils soient publics ou privés, cherchent avant tout des garanties de rentabilité, de viabilité et de différenciation. Ils attendent une vision claire du positionnement concurrentiel, du potentiel de marché, de l'avancement réglementaire, et des perspectives de retour sur investissement à moyen et long terme. La solidité scientifique est un prérequis, mais elle ne suffit pas : ce public est sensible à la traction du projet, à l'équipe dirigeante, et à la stratégie de déploiement.

Voici les messages clés à délivrer :

- Le LVT-001 repose sur une technologie simple, économique, différenciante face aux vaccins injectables.
- Le modèle d'affaires permet un coût de production réduit et une distribution potentiellement large (via les officines).
- L'innovation réside autant dans la galénique que dans la cible immunitaire (immunité mucoale).
- Des résultats précliniques probants et un essai clinique déjà engagé (MUCOBOOST).
- Une stratégie de propriété intellectuelle maîtrisée.

- Une équipe scientifique et dirigeante experte et solide ainsi qu'un réseau de partenaires solides.

Il sera également intéressant de mettre en avant les projections financières à moyen et long terme, détailler les milestones déjà atteints et les prochaines étapes attendues

Concernant les formats et les canaux à adopter, il faut privilégier ceux-ci :

- Pitch deck synthétique et visuellement impactant (PDF, vidéo courte)
- Dossier investisseur détaillé (version confidentielle)
- LinkedIn (posts valorisant les milestones scientifiques et industriels)
- Participation à des forums biotech, salons d'innovation, webinaires investisseurs
- Présence sur des plateformes de financement ou d'appel à projets publics

b. Professionnels de santé

Les professionnels de santé cherchent avant tout des données fiables, un rationnel scientifique solide, et des éléments de comparaison avec les solutions existantes. Ils s'intéressent à l'efficacité, la sécurité, les effets indésirables, les modalités d'administration et le bénéfice pour leurs patients. Leur adhésion conditionne l'acceptabilité globale du vaccin.

Voici les messages clés à délivrer :

- Le LVT-001 induit une réponse immunitaire mucoale en première ligne, complémentaire à celle induite par les vaccins injectables.
- Administration nasale non invasive, sans aiguille, bien acceptée, rapide.
- Moins de consommables et une logistique simplifiée.
- Résultats encourageants sur la tolérance et l'efficacité (études précliniques + MUCOBOOST).
- Une solution pertinente dans un contexte de pandémie prolongée et de variants circulants.
- Intégration possible dans le parcours de soins en médecine de ville.
- Dans le futur, fournir les données comparatives avec les vaccins injectables : efficacité, effets indésirables, durée de protection, couverture des variants

Concernant les formats et les canaux à adopter, il faut privilégier ceux-ci :

- Fiches produit synthétiques et visuellement structurées
- Webinaires scientifiques (avec KOLs)

- Présence à des congrès médicaux (infectiologie, vaccinologie, ORL)
- Publications dans des revues professionnelles
- Outils d'aide à la prescription ou à la recommandation (print et digital)
- Présence sur des plateformes d'éducation médicale continue
- Mails ciblés, newsletters scientifiques, LinkedIn

c. Patients / grand public

Le grand public est sensible à la clarté, la pédagogie et à l'accessibilité du discours. Il cherche à comprendre pourquoi il devrait faire confiance à ce vaccin : est-il sûr, efficace, utile ? Son acceptabilité repose sur des arguments émotionnels autant que rationnels. Il est aussi influencé par l'entourage médical, les médias et les réseaux sociaux.

Voici les messages clés à délivrer :

- Un vaccin sans piqûre, facile à utiliser, et conçu pour protéger dès la porte d'entrée du virus.
- Une innovation française issue de la recherche publique.
- Bien toléré, testé rigoureusement et conforme aux standards réglementaires.
- Un outil de protection individuelle et collective contre le COVID-19.
- Particulièrement adapté aux personnes craignant les aiguilles ou en recherche d'alternatives.
- Permet une meilleure protection de son entourage

Concernant les formats et les canaux à adopter, il faut privilégier ceux-ci :

- Infographies pédagogiques, vidéos explicatives animées
- Témoignages de patients / soignants (formats courts)
- Foire aux questions (FAQ) sur le site internet
- Présence sur les réseaux sociaux (LinkedIn, Instagram, YouTube...)
- Campagnes presse (TV/radio/journaux santé grand public)
- Interventions vulgarisées dans les médias santé ou généralistes

Tous ces éléments seront mis à jour grâce aux différentes études menées par Lovaltech mais également par la communauté scientifique qui apporteront alors de nouveaux arguments possiblement en faveur de la vaccination nasale. Des résultats d'efficacité et de sécurité équivalent ou supérieur à la vaccination injectable seraient un argument clé pour les trois populations ciblées.

Conclusion

À l'issue de cette thèse, il apparaît clairement que le développement du LVT-001 par Lovaltech s'inscrit dans un contexte scientifique, médical et industriel porteur, en réponse à un besoin encore insuffisamment couvert : celui de vaccins capables d'induire une immunité mucoale durable contre le SARS-CoV-2 et ses variants. En s'appuyant sur une technologie vaccinale innovante, une voie d'administration nasale simple et une production économique, le projet Lovaltech bénéficie d'atouts différenciants majeurs, tant sur le plan clinique qu'économique.

La première partie a permis de poser les fondements scientifiques et médicaux nécessaires à la compréhension du projet vaccinal. Une revue approfondie a été menée sur l'anatomie et la physiologie des voies respiratoires supérieures, le fonctionnement du système immunitaire – en particulier mucoal – et les spécificités du SARS-CoV-2, de ses variants et de leur évolution génétique. Ce travail a été enrichi par une analyse de l'histoire des grandes campagnes vaccinales et de la dynamique sociologique de l'adhésion ou du rejet vaccinal au cours de la crise COVID-19. Cette partie apporte ainsi un éclairage essentiel sur la pertinence du choix de la voie nasale, à la fois du point de vue immunologique, technique et sociétal.

L'analyse du marché, la revue des technologies émergentes, ainsi que l'étude de la perception des parties prenantes ont permis de dégager une stratégie de communication multicanale ciblée, pensée pour maximiser l'adhésion, la visibilité et la légitimité du projet auprès de ses trois grands publics : les investisseurs, les professionnels de santé et le grand public. La construction de messages adaptés, la structuration des canaux numériques, ainsi que la préconisation d'un futur poste dédié à la communication constituent les premiers jalons d'une politique de communication robuste et évolutive, capable d'accompagner le déploiement futur du vaccin.

Toutefois, plusieurs questions restent ouvertes et mériteraient d'être explorées dans le cadre de travaux ultérieurs. L'une des plus significatives concerne la faisabilité et la sécurité de l'auto-administration du vaccin. Si cette modalité offrirait un avantage logistique considérable, notamment dans les contextes de crise sanitaire ou dans les pays à faible accès aux soins, elle soulève des enjeux en matière de formation, de traçabilité, et de responsabilité médicale.

D'autres perspectives de réflexion peuvent également être envisagées, notamment :

- L'évolution des comportements vaccinaux post-pandémie, et la place que pourraient occuper les vaccins nasaux dans le paysage vaccinal de demain ;
- L'adaptation du vaccin nasal à d'autres pathogènes respiratoires, comme le virus de la grippe, le VRS ou d'autres coronavirus émergents ;
- L'analyse du modèle économique à long terme, en intégrant les contraintes réglementaires, le remboursement, et la stratégie de pénétration internationale ;

- L'impact des vaccins alternatifs (oraux, transdermiques) sur le positionnement stratégique du LVT-001 à moyen terme.

En somme, cette thèse ne constitue pas une fin mais un point de départ pour une réflexion plus large sur l'innovation vaccinale, sa mise en valeur et son acceptabilité. Lovaltech, en tant qu'acteur émergent de la biotechnologie française, se trouve aujourd'hui à un tournant stratégique qui combine excellence scientifique, potentiel industriel et nécessité d'un discours clair, crédible et adapté à ses cibles. La réussite de ce projet ne dépendra pas seulement des résultats cliniques, mais aussi de la capacité à convaincre, à fédérer et à incarner une vision de la prévention tournée vers l'avenir.

Bibliographie

1. Les cas d'anxiété et de dépression sont en hausse de 25 % dans le monde en raison de la pandémie de COVID-19 [Internet]. [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>
2. Réanimation neurologique - MIR Neuro [Internet]. [cité 5 févr 2025]. COVID-19: Impact psychologique chez les soignants de la première vague. Disponible sur: <https://www.rea-neuro-psl.org/blog/1t5q1n0gste8ug6q1d84vxjdgaq1z4>
3. Nasal cavity. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 5 août 2025]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Nasal_cavity&oldid=1301147447
4. Bouche humaine. In: Wikipédia [Internet]. 2025 [cité 5 août 2025]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bouche_humaine&oldid=227305928
5. Mouth. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 5 août 2025]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Mouth&oldid=1287394133>
6. Pharynx. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 5 août 2025]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Pharynx&oldid=1302767641#Structure>
7. Paranasal sinuses. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 5 août 2025]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Paranasal_sinuses&oldid=1304272598
8. Respiratory epithelium. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 5 août 2025]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Respiratory_epithelium&oldid=1299009646
9. Mucus. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 5 août 2025]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Mucus&oldid=1301676524>
10. Tissu lymphoïde associé aux muqueuses. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 5 août 2025]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Tissu_lympho%C3%AFde_associ%C3%A9_aux_muqueuses&oldid=219342799
11. Nasal-associated lymphoid tissue. In: Wikipedia [Internet]. 2024 [cité 5 août 2025]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Nasal-associated_lymphoid_tissue&oldid=1209803181
12. Mucosa-associated lymphoid tissue. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 5 août 2025]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Mucosa-associated_lymphoid_tissue&oldid=1295298561
13. Cellule dendritique. In: Wikipédia [Internet]. 2025 [cité 5 août 2025]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cellule_dendritique&oldid=224472100

14. Macrophage. In: Wikipédia [Internet]. 2025 [cité 5 août 2025]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Macrophage&oldid=226169076>
15. Granulocyte. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 5 août 2025]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Granulocyte&oldid=197676830>
16. Lymphocyte T. In: Wikipédia [Internet]. 2025 [cité 5 août 2025]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Lymphocyte_T&oldid=224530674
17. Lymphocyte B. In: Wikipédia [Internet]. 2025 [cité 5 août 2025]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Lymphocyte_B&oldid=226848981
18. Plasmocyte. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 5 août 2025]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Plasmocyte&oldid=218577674>
19. Innate immune system. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 5 août 2025]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Innate_immune_system&oldid=1300839656
20. Mucosal immunology. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 5 août 2025]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Mucosal_immunology&oldid=1297721923
21. Woo PCY, De Groot RJ, Haagmans B, Lau SKP, Neuman BW, Perlman S, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Coronaviridae 2023: This article is part of the ICTV Virus Taxonomy Profiles collection. J Gen Virol [Internet]. 25 avr 2023 [cité 5 févr 2025];104(4). Disponible sur: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/jgv.0.001843>
22. Schoch CL, Ciufo S, Domrachev M, Hottel CL, Kannan S, Khovanskaya R, et al. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. Database. 1 janv 2020;2020:baaa062.
23. SARS-CoV-2 — Wikipédia [Internet]. [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/wiki/SARS-CoV-2>
24. Meirson T, Bomze D, Markel G. Structural basis of SARS-CoV-2 spike protein induced by ACE2. Bioinformatics. 17 mai 2021;37(7):929-36.
25. Molecular biology of the SARS-CoV-2 spike protein: A review of current knowledge - PMC [Internet]. [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8427004/>
26. Coronavirus. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Coronavirus&oldid=1271432400>
27. Coronavirus membrane protein. In: Wikipedia [Internet]. 2024 [cité 5 févr 2025]. Disponible sur:

https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Coronavirus_membrane_protein&oldid=1219678278

28. COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies | Cleveland Clinic Journal of Medicine [Internet]. [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ccmj.org/content/87/6/321>
29. Cycle de réplication du SARS-CoV-2. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cycle_de_r%C3%A9plication_du_SARS-CoV-2&oldid=211584230
30. Institut Pasteur [Internet]. 2020 [cité 5 févr 2025]. L'immunité innée et la fusion des cellules infectées par le SARS-CoV-2. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/immunit%C3%A9-inn%C3%A9e-et-fusion-cellules-infect%C3%A9es-par-le-sars-cov-2>?language=fr
31. La maladie à coronavirus (COVID-19) – Centre de collaboration nationale des maladies infectieuses [Internet]. [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: <https://ccnmi.ca/debrief/covid-19/>
32. l'Afrique O mondiale de la SB régional de. Prise en charge des cas graves et critiques de COVID-19 avec ventilation non invasive ou mécanique : données fondées sur les informations disponibles au 1er juin 2020. 2020 [cité 7 févr 2025]; Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/332342>
33. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421-4.
34. Boehmer TK. Association Between COVID-19 and Myocarditis Using Hospital-Based Administrative Data — United States, March 2020–January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 [cité 7 févr 2025];70. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7035e5.htm>
35. Burtey S, Sallée M. Les atteintes rénales de la COVID-19. *Nephrol Ther*. août 2021;17(4):203-7.
36. Kadi D, Hameg A, Fellahi F. Accident vasculaire cérébral ischémique post-COVID-19 : à propos de 16 cas. *J Med Vasc*. mars 2023;48:S45-6.
37. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(11):2221-30.
38. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 22 août 2022;5(8):e2228008.

39. Canada A de la santé publique du. COVID-19 pour les professionnels de la santé : Transmission [Internet]. 2021 [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/professionnels-sante/transmission.html>
40. Institut national de santé publique du Québec [Internet]. [cité 7 févr 2025]. COVID-19 : virus et transmission | INSPQ. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/sante-voyage/guide/immunisation/covid-19/virus-covid-19-sa-transmission>
41. Gouvernement du Québec [Internet]. [cité 7 févr 2025]. Symptômes, transmission et traitement (COVID-19). Disponible sur: <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/a-z/coronavirus-2019/symptomes-transmission-traitement>
42. SPF. Part des formes asymptomatiques et transmission du SARS-CoV-2 en phase pré-symptomatique. Synthèse rapide COVID-19. [Internet]. [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/part-des-formes-asymptomatiques-et-transmission-du-sars-cov-2-en-phase-pre-symptomatique.-synthese-rapide-covid-19>
43. Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19. *N Engl J Med*. 28 mai 2020;382(22):2158-60.
44. Post COVID-19 condition (Long COVID) [Internet]. [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>
45. Covid long, symptômes prolongés du Covid-19 chez l'adulte : de quoi parle-t-on ? [Internet]. [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/covid-19/covid-long-ou-symptomes-prolonges-du-covid-19/covid-long-symptomes-prolonges-covid-19>
46. Wong MCS, Huang J, Wong YY, Wong GLH, Yip TCF, Chan RNY, et al. Epidemiology, Symptomatology, and Risk Factors for Long COVID Symptoms: Population-Based, Multicenter Study. *JMIR Public Health Surveill*. 7 mars 2023;9:e42315.
47. Muriel D. Symptômes prolongés à la suite de la Covid-19 : état des lieux des mécanismes physiopathologiques.
48. Jordán B. Cadena SER. 2025 [cité 7 févr 2025]. La Rioja lidera un estudio pionero en el tratamiento del covid persistente. Disponible sur: <https://cadenaser.com/rioja/2025/02/02/la-rioja-lidera-un-estudio-pionero-en-el-tratamiento-del-covid-persistente-radio-rioja/>

49. fiche12_perte_odorat_covid-19.pdf [Internet]. [cité 10 févr 2025]. Disponible sur: https://www.santemonteregie.qc.ca/sites/default/files/2021/12/fiche12_perte_odorat_covid-19.pdf
50. Maaroufi H. Interactions of SARS-CoV-2 spike protein and transient receptor potential (TRP) cation channels could explain smell, taste, and/or chemesthesis disorders [Internet]. arXiv; 2021 [cité 10 févr 2025]. Disponible sur: <http://arxiv.org/abs/2101.06294>
51. VIDAL [Internet]. [cité 10 févr 2025]. Les troubles du goût et de l'odorat associés à la Covid19 s'amendent avec le temps. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30089-les-troubles-du-gout-et-de-l-odorat-associes-a-la-covid-19-s-amendent-avec-le-temps.html>
52. Covid-19 : une piste pour le traitement contre la perte d'odorat | INRAE [Internet]. [cité 10 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.inrae.fr/actualites/covid-19-piste-traitement-contre-perde-dodorat>
53. Statista [Internet]. [cité 10 févr 2025]. Coronavirus : morts par âge en France 2022. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/1104103/victimes-coronavirus-age-france/>
54. Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : comment se transmet la COVID-19 ? [Internet]. [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>
55. Pasquet-Cadre A, Nathan C, Pulik N. The Conversation. 2023 [cité 5 févr 2025]. Propagation du Covid, évolution du virus, vaccins... Le point sur les connaissances en 2023. Disponible sur: <http://theconversation.com/propagation-du-covid-evolution-du-virus-vaccins-le-point-sur-les-connaissances-en-2023-201348>
56. SARS-CoV-2 : actualités des variants et implications épidémiologiques et cliniques | HYGIENES [Internet]. [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.hygienes.net/publication-scientifique/sars-cov-2-actualites-des-variants-et-implications-epidemiologiques-et-cliniques>
57. SARS-CoV-2 : actualités des variants et implications épidémiologiques et cliniques | HYGIENES [Internet]. [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.hygienes.net/publication-scientifique/sars-cov-2-actualites-des-variants-et-implications-epidemiologiques-et-cliniques>
58. Magazine N, Zhang T, Wu Y, McGee MC, Veggiani G, Huang W. Mutations and Evolution of the SARS-CoV-2 Spike Protein. *Viruses*. 19 mars 2022;14(3):640.
59. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 20 août 2020;182(4):812-827.e19.

60. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape | Nature Reviews Microbiology [Internet]. [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41579-021-00573-0>
61. Jena D, Ghosh A, Jha A, Prasad P, Raghav SK. Impact of vaccination on SARS-CoV-2 evolution and immune escape variants. *Vaccine*. 30 août 2024;42(21):126153.
62. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol*. juill 2021;19(7):409-24.
63. McLean G, Kamil J, Lee B, Moore P, Schulz TF, Muik A, et al. The Impact of Evolving SARS-CoV-2 Mutations and Variants on COVID-19 Vaccines. *mBio*. 30 mars 2022;13(2):e02979-21.
64. Gómez CE, Perdiguero B, Esteban M. Emerging SARS-CoV-2 Variants and Impact in Global Vaccination Programs against SARS-CoV-2/COVID-19. *Vaccines*. mars 2021;9(3):243.
65. Ruiz S. Cadena SER. 2025 [cité 7 févr 2025]. Un fàrmac antitumoral evita l'expansió de la COVID i la bronquiolitis. Disponible sur: <https://cadenaser.com/cataluna/2025/02/07/un-farmac-antitumoral-evita-lexpansio-de-la-covid-i-la-bronquiolitis-sercat/>
66. Markov PV, Ghafari M, Beer M, Lythgoe K, Simmonds P, Stilianakis NI, et al. The evolution of SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. juin 2023;21(6):361-79.
67. Young M, Crook H, Scott J, Edison P. Covid-19: virology, variants, and vaccines. *BMJ Med* [Internet]. 11 avr 2022 [cité 7 févr 2025];1(1). Disponible sur: <https://bmjmedicine.bmj.com/content/1/1/e000040>
68. SARS-CoV-2 Alpha variant. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=SARS-CoV-2_Alpha_variant&oldid=1272486713
69. SARS-CoV-2 Beta variant. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=SARS-CoV-2_Beta_variant&oldid=1267911301
70. Farhud DD, Mojahed N. SARS-COV-2 Notable Mutations and Variants: A Review Article. *Iran J Public Health*. juill 2022;51(7):1494-501.
71. SARS-CoV-2 Gamma variant. In: Wikipedia [Internet]. 2024 [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=SARS-CoV-2_Gamma_variant&oldid=1245067678
72. SARS-CoV-2 Delta variant - Wikipedia [Internet]. [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/wiki/SARS-CoV-2_Delta_variant

73. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern [Internet]. [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)
74. Le Covid-19 continue de circuler en France, mais le dernier variant d'Omicron est peu virulent. 30 août 2024 [cité 5 févr 2025]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sciences/article/2024/08/30/le-dernier-variant-d-omicron-majoritaire-en-france-mais-peu-virulent_6299007_1650684.html
75. What to Know About the KP.3.1.1 Variant of COVID-19 | TIME [Internet]. [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: <https://time.com/7014374/new-covid-19-variant-kp311/>
76. Yale Medicine [Internet]. [cité 5 févr 2025]. 3 Things to Know About XEC, the Dominant COVID Strain. Disponible sur: <https://www.yalemedicine.org/news/3-things-to-know-about-xec-the-latest-covid-strain>
77. GoHealth Urgent Care [Internet]. [cité 5 févr 2025]. Uncovering the symptoms of COVID variant XEC: What you need to know. Disponible sur: <https://www.gohealthuc.com/library/new-covid-variant-symptoms>
78. What to Know About XEC, the New SARS-CoV-2 Variant Expected to Dominate Winter's COVID-19 Wave | Coronavirus (COVID-19) | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2827145>
79. 23052025_nb.1.8.1_ire.pdf [Internet]. [cité 5 août 2025]. Disponible sur: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/epp/tracking-sars-cov-2/23052025_nb.1.8.1_ire.pdf
80. Origines du VIH : la part des gorilles - AlloDocteurs [Internet]. [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.allodocteurs.fr/maladies-maladies-infectieuses-et-tropicales-sida-vih-origines-du-vih-la-part-des-gorilles-15731.html>
81. CNRS Le journal [Internet]. [cité 5 févr 2025]. « La question de l'origine du SARS-CoV-2 se pose sérieusement ». Disponible sur: <https://lejournel.cnrs.fr/articles/la-question-de-lorigine-du-sars-cov-2-se-pose-serieusement>
82. Origine du SARS-CoV-2 : les recherches se poursuivent | Institut Pasteur [Internet]. [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/origine-du-sars-cov-2-recherches-se-poursuivent>
83. Coronaviruses with a SARS-CoV-2-like receptor-binding domain allowing ACE2-mediated entry into human cells isolated from bats of Indochinese peninsula. <https://www.researchsquare.com/article/rs-871965/v1> [cité 5 févr 2025]; Disponible sur: <https://www.researchsquare.com>
84. Zhukova A, Blassel L, Lemoine F, Morel M, Voznica J, Gascuel O. Origin, evolution and global spread of SARS-CoV-2. *C R Biol.* 2021;344(1):57-75.

85. Clements R, Sodhi NS, Schilthuizen M, Ng PKL. Limestone Karsts of Southeast Asia: Imperiled Arks of Biodiversity. *BioScience*.
[https://academic.oup.com/bioscience/article/56/9/1262911/73356\(9\):733-42](https://academic.oup.com/bioscience/article/56/9/1262911/73356(9):733-42).
86. Freuling CM, Breithaupt A, Müller T, Sehl J, Balkema-Buschmann A, Rissmann M, et al. Susceptibility of Raccoon Dogs for Experimental SARS-CoV-2 Infection - Volume 26, Number 12—December 2020 - *Emerging Infectious Diseases journal* - CDC. [cité 5 févr 2025]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/12/20-3733_article
87. Zhao J, Cui W, Tian B ping. The Potential Intermediate Hosts for SARS-CoV-2. *Front Microbiol* [Internet]. 30 sept 2020 [cité 5 févr 2025];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2020.580137/full>
88. Liu K, Ai S, Song S, Zhu G, Tian F, Li H, et al. Population Movement, City Closure in Wuhan, and Geographical Expansion of the COVID-19 Infection in China in January 2020. *Clin Infect Dis*. 19 nov 2020;71(16):2045-51.
89. Chinese government response to COVID-19. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Chinese_government_response_to_COVID-19&oldid=1272573554
90. 2019–2020 COVID-19 outbreak in mainland China. In: Wikipedia [Internet]. 2024 [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=2019%E2%80%932020_COVID-19_outbreak_in_mainland_China&oldid=1244317541
91. Timeline of the COVID-19 pandemic in January 2020. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Timeline_of_the_COVID-19_pandemic_in_January_2020&oldid=1271039556
92. COVID-19 – Chronologie de l'action de l'OMS [Internet]. [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
93. Wong SYS, Kwok KO, Chan FKL. Que peuvent apprendre les pays de la réponse de Hong Kong à la pandémie de COVID-19? *CMAJ Can Med Assoc J*. 26 oct 2020;192(43):E1336-40.
94. Covid-19 pandemic is worsened without coordination » *Emerging Pathogens Institute* » University of Florida [Internet]. [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: <https://epi.ufl.edu/2020/11/10/covid-19-pandemic-is-worsened-without-coordination/>

95. L'Union européenne face à la pandémie de Covid-19 | vie-publique.fr [Internet]. 2021 [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/parole-dexpert/282804-lunion-europeenne-face-la-pandemie-de-covid-19>
96. Face aux pandémies, les États Membres s'engagent à une meilleure coordination et à garantir un accès équitable aux traitements | Couverture des réunions & communiqués de presse [Internet]. [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: <https://press.un.org/fr/2023/ag12533.doc.htm>
97. Ball P. The lightning-fast quest for COVID vaccines — and what it means for other diseases. *Nature*. 18 déc 2020;589(7840):16-8.
98. Covid-19 - Les raisons d'un vaccin en temps record - Actualité - UFC-Que Choisir [Internet]. 2020 [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/actualite-covid-19-les-raisons-d-un-vaccin-en-temps-record-n86767/>
99. Chronologie de l'action de l'OMS face à la COVID-19 [Internet]. [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
100. euronews [Internet]. 14:34:33 +02:00 [cité 7 févr 2025]. Coronavirus : les dates clés de la course au vaccin. Disponible sur: <https://fr.euronews.com/2020/06/30/coronavirus-les-dates-cles-de-la-course-au-vaccin>
101. Institut Pasteur [Internet]. 2020 [cité 7 févr 2025]. Covid-19 : le CEPI finance le développement d'un vaccin contre SARS-CoV-2, projet porté par le consortium de l'Institut Pasteur, de Themis et de l'université de Pittsburgh. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/covid-19-cepi-finance-developpement-vaccin-contre-sars-cov-2-projet-porte-consortium-institut>
102. Opération Warp Speed. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Op%C3%A9ration_Warp_Speed&oldid=220100634
103. Vaccination et Covid19, trois ans plus tard [Internet]. [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30187-vaccination-et-covid-19-trois-ans-plus-tard.html>
104. History of COVID-19 vaccine development. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=History_of_COVID-19_vaccine_development&oldid=1267443003
105. France 24 [Internet]. 2020 [cité 7 févr 2025]. Une infirmière new-yorkaise, première personne vaccinée contre le Covid-19 aux États-Unis. Disponible sur: <https://www.france24.com/fr/am%C3%A9riques/20201214-une-infirmi%C3%A8re->

new-yorkaise-premi%C3%A8re-personne-vaccin%C3%A9e-contre-le-covid-19-aux-%C3%A9tats-unis

106. COVID-19, des vaccins à la vitesse de l'éclair | médecine/sciences [Internet]. [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2021/07/msc200488/msc200488.html
107. Chronologie de l'action de l'OMS face à la COVID-19 [Internet]. [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
108. Vaccins d'hier à aujourd'hui [Internet]. 2023 [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Histoire-de-la-vaccination/Vaccins-d-hier-a-aujourd-hui>
109. Michel ML. Vaccination contre l'hépatite B - Succès et perspectives. médecine/sciences. 1 août 2016;32(8-9):739-45.
110. Montpellier CHU de. CHU de Montpellier : Site Internet. [cité 7 févr 2025]. La rougeole. Disponible sur: <https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemes-et-de-la-vaccination/la-rougeole>
111. SPF. COVID-19 en France. Point au 25 septembre 2024. [Internet]. [cité 10 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/covid-19/documents/bulletin-national/covid-19-en-france.-point-au-25-septembre-2024>
112. <https://www.dolist.com/> [Internet]. [cité 10 févr 2025]. Infographie | Les nouvelles habitudes de consommation des Français. Disponible sur: <https://www.dolist.com/blog/strategie-email-digitale/infographie-nouvelles-habitudes-consommation-francais/>
113. Amazon revient sur le télétravail, à contre-courant des entreprises françaises. 19 sept 2024 [cité 10 févr 2025]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/economie/article/2024/09/19/amazon-revient-sur-le-teletravail-a-contre-courant-des-entreprises-francaises_6324299_3234.html
114. info.gouv.fr [Internet]. [cité 10 févr 2025]. Alerte Covid. Disponible sur: <https://www.info.gouv.fr/alerte/covid-19>
115. Après les tracances, si vous vous mettiez au « vatrail » ? 25 août 2024 [cité 10 févr 2025]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/series-d-ete/article/2024/08/25/apres-les-tracances-si-vous-vous-mettiez-au-vatrail_6293855_3451060.html
116. COVAX. In: Wikipédia [Internet]. 2025 [cité 26 févr 2025]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=COVAX&oldid=222357989>

117. Chapitre 1 : Entreposage et manipulation des vaccins contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech.
118. Howard S, Krishna G. Public health in global south faces vaccine cold storage challenge. Financial Times [Internet]. 12 sept 2024 [cité 26 févr 2025]; Disponible sur: <https://www.ft.com/content/ad0b0e49-9813-4f10-92fa-d2317dd88c86>
119. Dix étapes pour préparer le déploiement du vaccin contre la COVID-19 en Afrique | OMS | Bureau régional pour l'Afrique [Internet]. 2025 [cité 26 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.afro.who.int/fr/news/dix-etapes-pour-preparer-le-deploiement-du-vaccin-contre-la-covid-19-en-afrique>
120. Vacciner le monde: entre promesses et réalités | EEAS [Internet]. [cité 26 févr 2025]. Disponible sur: https://www.eeas.europa.eu/eeas/vacciner-le-monde-entre-promesses-et-r%C3%A9alit%C3%A9s_fr
121. Sanofi mise sur une usine « révolutionnaire » pour répondre aux futures pandémies. 11 sept 2024 [cité 26 févr 2025]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/economie/article/2024/09/11/sanofi-mise-sur-une-usine-revolutionnaire-pour-repondre-aux-futures-pandemies_6312453_3234.html
122. WHO-2019-nCoV-SAGE_Framework-Allocation_and_prioritization-2020.1-fre.pdf [Internet]. [cité 26 févr 2025]. Disponible sur: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336541/WHO-2019-nCoV-SAGE_Framework-Allocation_and_prioritization-2020.1-fre.pdf?isAllowed=y&sequence=1
123. McAlister FA, Bushnik T, Leung AA, Saxinger L. Établir les priorités de la vaccination contre la COVID-19 en fonction de la prévalence des facteurs de risque chez les adultes au Canada. CMAJ Can Med Assoc J. 31 mai 2021;193(22):E823-8.
124. OPSIMSFPLCOVID-19210009_fre.pdf [Internet]. [cité 26 févr 2025]. Disponible sur: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53868/OPSIMSFPLCOVID-19210009_fre.pdf
125. Le SAGE met à jour les orientations relatives à la vaccination contre la COVID-19 [Internet]. [cité 26 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/28-03-2023-sage-updates-covid-19-vaccination-guidance>
126. Équité vaccinale [Internet]. [cité 26 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/campaigns/vaccine-equity>
127. l'Europe RT. Touteleurope.eu. 2021 [cité 26 févr 2025]. Covid-19 : la stratégie vaccinale européenne en 3 minutes. Disponible sur: <https://www.touteleurope.eu/societe/covid-19-la-strategie-vaccinale-europeenne-en-3-minutes/>
128. Pandémie de Covid-19 en Europe. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 26 févr 2025]. Disponible sur:

https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pand%C3%A9mie_de_Covid-19_en_Europe&oldid=221623609

129. Safe COVID-19 vaccines for Europeans - Commission européenne [Internet]. [cité 26 févr 2025]. Disponible sur: https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans_fr
130. Quilici S. Vaccines Europe. 2024 [cité 26 févr 2025]. EU Immunisation Strategy: From Progress to Excellence. Disponible sur: <https://www.vaccineseuropa.eu/media-hub/blogs/eu-immunisation-strategy-from-progress-to-excellence/>
131. Site du gouvernement fédéral | Bundesregierung [Internet]. [cité 26 févr 2025]. Vaccin contre la Covid-19 : l'UE est la pharmacie mondiale de l'Europe. Disponible sur: <https://www.bundesregierung.de/breg-fr/service/archives/ue-pharmacie-mondiale-1961530>
132. Travail M du, Santé de la, Familles des S et des, Travail M du, Santé de la, Familles des S et des. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. [cité 26 févr 2025]. Covid-19 : La stratégie vaccinale. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-et-infections-respiratoires/covid-19/vaccin-covid-19/covid-19-la-strategie-vaccinale/>
133. Campagne de vaccination contre la Covid-19 en France. In: Wikipédia [Internet]. 2025 [cité 26 févr 2025]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Campagne_de_vaccination_contre_la_Covid-19_en_France&oldid=222954720
134. Haute Autorité de Santé - Stratégie de vaccination contre la Covid-19 : anticipation des campagnes de vaccination en 2023 [Internet]. [cité 26 févr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3417245/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-anticipation-des-campagnes-de-vaccination-en-2023
135. Medicalib. Blog Medicalib : Les soins à domicile. 2021 [cité 26 févr 2025]. Vaccination Covid : que précise le décret du 4 mars 2021 ? Disponible sur: <https://www.medicalib.fr/blog/vaccination-covid-que-precise-le-decret-du-4-mars-2021/>
136. Vaccination contre la COVID-19 [Internet]. [cité 26 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/vaccination-et-logistique-vaccinale-pendant-la-pandemie-de-covid-19>
137. Covid-19 : les myocardites post-vaccination sont moins sévères que celles liées à une infection par le virus. 26 août 2024 [cité 26 févr 2025]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sciences/article/2024/08/26/covid-19-les-myocardites-post-vaccination-sont-moins-severes-que-celles-liees-a-une-infection-par-le-virus_6295965_1650684.html

138. Le déploiement de la vaccination contre la COVID-19 stagne en Afrique | OMS | Bureau régional pour l'Afrique [Internet]. 2025 [cité 26 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.afro.who.int/fr/news/le-deploiement-de-la-vaccination-contre-la-covid-19-stagne-en-afrique>
139. Mathieu E, Ritchie H, Rodés-Guirao L, Appel C, Gavrilov D, Giattino C, et al. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. Our World Data [Internet]. 16 déc 2020 [cité 26 févr 2025]; Disponible sur: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
140. COVID-19 Vaccine Tracker | European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. [cité 26 févr 2025]. Disponible sur: <https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/covid-19/vaccine-tracker.html#uptake-tab>
141. Campagne de vaccination 2024-2025 contre le Covid-19 [Internet]. [cité 26 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/covid-19/vaccination-contre-le-covid-19/vaccination-covid19>
142. Thanh VN. Étude de l'adhésion à la vaccination contre le coronavirus selon le niveau de littératie en santé chez une population de patients consultant en centre de vaccination ou chez leur médecin généraliste en Haute-Normandie.
143. Passe sanitaire : quel impact sur la santé et l'économie ? | vie-publique.fr [Internet]. 2022 [cité 25 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/en-bref/283339-passe-sanitaire-quel-impact-sur-la-sante-et-leconomie>
144. Gagneux-Brunon A, Botelho-Nevers E, Verger P, Gauna F, Launay O, Ward JK. Impact du pass sanitaire sur la confiance des français vis-à-vis des vaccins en général. Médecine Mal Infect Form. 1 mai 2023;2(2, Supplément):S25.
145. Franceinfo [Internet]. 2020 [cité 25 mars 2025]. Coronavirus : comment le gouvernement a changé d'avis sur le port du masque au fil des mois. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/masques-sanitaires/coronavirus-comment-le-gouvernement-a-change-d-avis-sur-le-port-du-masque-au-fil-des-mois_4061467.html
146. Statista [Internet]. [cité 25 mars 2025]. Premiers moyens d'information des Français 2023. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/525801/moyens-information-premiers-actualite-nationale-ou-internationale-francais/>
147. Asselin C. Les Français face aux médias, à l'information et aux fake news : les chiffres [Internet]. [cité 25 mars 2025]. Disponible sur: <https://blog.digimind.com/fr/veille-strategique/francais-face-medias-information-fake-news-les-chiffres>
148. Lutter contre la désinformation concernant la COVID-19 [Internet]. [cité 25 mars 2025]. Disponible sur: https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/coronavirus-response/fighting-disinformation/tackling-coronavirus-disinformation_fr

149. Allal-Chérif O. The Conversation. 2020 [cité 25 mars 2025]. Covid-19 : une uberisation des fake news. Disponible sur: <http://theconversation.com/covid-19-une-uberisation-des-fake-news-147375>
150. Kessler G. Trump made 30,573 false or misleading claims as president. Nearly half came in his final year. The Washington Post [Internet]. 23 janv 2021 [cité 25 mars 2025]; Disponible sur: https://www.washingtonpost.com/politics/how-fact-checker-tracked-trump-claims/2021/01/23/ad04b69a-5c1d-11eb-a976-bad6431e03e2_story.html
151. Désinformation sur la pandémie de Covid-19. In: Wikipédia [Internet]. 2025 [cité 25 mars 2025]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=D%C3%A9sinformation_sur_la_pand%C3%A9mie_de_Covid-19&oldid=223602661#France
152. Désinformation sur la pandémie de Covid-19. In: Wikipédia [Internet]. 2025 [cité 25 mars 2025]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=D%C3%A9sinformation_sur_la_pand%C3%A9mie_de_Covid-19&oldid=223602661#Pr%C3%A9dictions_de_la_pand%C3%A9mie
153. ICI.Radio-Canada.ca ZS. Radio-Canada. Radio-Canada.ca; 2020 [cité 25 mars 2025]. Non, Nostradamus n’a pas prédit la pandémie de COVID-19. Disponible sur: <https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1674251/coronavirus-covid-nostradamus-prediction-faux>
154. Didier Raoult. In: Wikipédia [Internet]. 2025 [cité 25 mars 2025]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Didier_Raoult&oldid=224077446
155. Chloroquine. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 25 mars 2025]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Chloroquine&oldid=221406237>
156. Controverse autour des traitements à l’hydroxychloroquine ou à l’ivermectine contre la Covid-19. In: Wikipédia [Internet]. 2025 [cité 26 mars 2025]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Controverse_autour_des_traitements_%C3%A0_l%27hydroxychloroquine_ou_%C3%A0_l%27ivermectine_contre_la_Covid-19&oldid=223699644
157. Courrier international [Internet]. 2021 [cité 26 mars 2025]. Au Brésil de Bolsonaro, un scandale politico-sanitaire au goût d’hydroxychloroquine. Disponible sur: <https://www.courrierinternational.com/revue-de-presse/cobayes-humains-au-bresil-de-bolsonaro-un-scandale-politico-sanitaire-au-gout>
158. Covid-19 : une étude fondatrice défendue par Didier Raoult sur l’usage de l’hydroxychloroquine invalidée. 17 déc 2024 [cité 26 mars 2025]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sante/article/2024/12/17/covid-19-une-etude-fondatrice-defendue-par-didier-raoult-sur-l-usage-de-l-hydroxychloroquine-invalidée_6453981_1651302.html

159. Perez M. Forbes. [cité 26 mars 2025]. Prescriptions Skyrocket For Hydroxychloroquine—A Dubious Coronavirus Treatment Endorsed By Trump. Disponible sur: <https://www.forbes.com/sites/mattperez/2020/09/03/prescriptions-skyrocket-for-hydroxychloroquine-a-dubious-coronavirus-treatment-endorsed-by-trump/>
160. NAME C. L'histoire de la vaccination | vaccination-info [Internet]. 2019 [cité 8 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.vaccination-info.be/histoire-de-la-vaccination/>
161. Vaccine Types | NIAID: National Institute of Allergy and Infectious Diseases [Internet]. 2019 [cité 8 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.niaid.nih.gov/research/vaccine-types>
162. Air de familles [Internet]. 2019 [cité 8 avr 2025]. Vaccins, la chaîne du froid? Disponible sur: <https://www.airdefamilles.be/adf600-vaccins-la-chaîne-du-froid-comment-les-conserver/>
163. Bull JJ, Smithson MW, Nuismer SL. Transmissible Viral Vaccines. Trends Microbiol. janv 2018;26(1):6-15.
164. Développement d'un vaccin [Internet]. 2024 [cité 9 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.infovac.ch/fr/faq/developpement-d-un-vaccin>
165. Inactivated vaccine. In: Wikipédia [Internet]. 2025 [cité 9 avr 2025]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Inactivated_vaccine&oldid=1277397816
166. Protéine recombinante. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 9 avr 2025]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Prot%C3%A9ine_recombinante&oldid=187902313
167. Qu'est-ce qu'un vaccin conjugué et non conjugué ? - Vaccinations en 100 questions [Internet]. [cité 9 avr 2025]. Disponible sur: https://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=913
168. LVT-Pitch-Deck---Nov-2023[2].pdf [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: <https://en.lovaltechnology.com/media/4149/LVT-Pitch-Deck---Nov-2023%5B2%5D.pdf>
169. Lovaltech's Team [Internet]. [cité 13 mai 2025]. Lovaltech's Team. Disponible sur: <https://en.lovaltechnology.com/lovaltech-s-team.html>
170. Lovaltech produces its innovative vaccine with GTP Bioways [Internet]. GTP Bioways. [cité 13 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.gtp-bioways.com/news-page/lovaltech-produces-first-clinical-batches-innovative-vaccine-gtp-bioways/>
171. Lovaltech gets go-ahead for MUCOBOOST Phase 1 trial of LVT-001 intranasal vaccine against COVID-19 [Internet]. [cité 13 mai 2025]. Disponible sur:

<https://www.oindpnews.com/2025/03/lovaltech-gets-go-ahead-for-mucoboost-phase-1-trial-of-lvt-001-intranasal-vaccine-against-covid-19/>

172. Lakhrif Z, Poupée-Beaugé A, Boursin F, Ducournau C, Lantier L, Moiré N, et al. Intranasal spike and nucleoprotein fusion protein-based vaccine provides cross-protection and reduced transmission against SARS-CoV-2 variants. *Npj Vaccines*. 18 avr 2025;10(1):75.
173. Handley A, Ryan KA, Davies ER, Bewley KR, Carnell OT, Challis A, et al. SARS-CoV-2 Disease Severity in the Golden Syrian Hamster Model of Infection Is Related to the Volume of Intranasal Inoculum. *Viruses*. 14 mars 2023;15(3):748.
174. Bastian H. More Progress in Vaccines to Reduce Covid Transmission (NextGen Vax Update 28) [Internet]. Absolutely Maybe. 2025 [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: <https://absolutelymaybe.plos.org/2025/04/30/more-progress-in-vaccines-to-reduce-covid-transmission-nextgen-vax-update-28/>
175. Publier | LinkedIn [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: https://www.linkedin.com/posts/lovaltech_toxicitystudy-nasalvaccine-clinicaltrial-activity-7184066296857133056-R6sf/
176. CDC. Influenza (Flu). 2025 [cité 5 août 2025]. Live Attenuated Influenza Vaccine [LAIV] (The Nasal Spray Flu Vaccine). Disponible sur: <https://www.cdc.gov/flu/vaccine-types/nasalspray.html>
177. bharat-biotech-incovacc-launch-26012023.pdf [Internet]. [cité 5 août 2025]. Disponible sur: <https://www.bharatbiotech.com/images/press/bharat-biotech-incovacc-launch-26012023.pdf>
178. Stebbing J. The Conversation. 2023 [cité 26 juin 2025]. Contre le cancer du pancréas, un vaccin à ARNm personnalisé pour doper notre immunité. Disponible sur: <http://theconversation.com/contre-le-cancer-du-pancreas-un-vaccin-a-arnm-personnalise-pour-doper-notre-immunite-206647>
179. ZyCoV-D. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 26 juin 2025]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=ZyCoV-D&oldid=213861805>
180. Cordonnier C. Covid-19 : le premier vaccin par voie orale en phase d'essai clinique [Internet]. Top Santé. 2021 [cité 26 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.topsante.com/medecine/maladies-infectieuses/zoonoses/vaccin-covid-voie-orale-642675>
181. CEPI and Micron Biomedical Accelerate Needle-Free Vaccines against Disease X with \$3.7 Million Grant to Advance Learnings from COVID-19 - Micron Biomedical [Internet]. 2025 [cité 26 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.micronbiomedical.com/news/cepi-and-micron-biomedical-accelerate-needle-free-vaccines-against-disease-x-with-3-7-million-grant-to-advance-learnings-from-covid-19/>

182. Utilisation du vaccin contre la COVID-19 NVX-CoV2373 de Novavax (Nuvaxovid).
183. Swarte MS de. Meltwater. 2023 [cité 28 juill 2025]. Quand publier sur LinkedIn pour réussir ? Disponible sur: <https://www.meltwater.com/fr/blog/quand-publier-sur-linkedin>
184. Comment fonctionne le nouvel algorithme linkedin 2024 [Internet]. 2024 [cité 28 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.millennium-digital.com/social-media/nouvel-algorithme-linkedin-2024/>
185. Buffer: All-you-need social media toolkit for small businesses [Internet]. [cité 28 juill 2025]. Data Shows Best Content Format on Social Platforms in 2025: Millions of Posts Analyzed. Disponible sur: <https://buffer.com/resources/data-best-content-format-social-media/>
186. LinkedIn Algorithm Updates and Content Strategies (2024-2025) | LinkedIn [Internet]. [cité 28 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.linkedin.com/pulse/linkedin-algorithm-updates-content-strategies-james-liu-phd-mba-nhdgc/>
187. LinkedIn Content Trends: What Goes Viral in 2025 (Independent Study) | LinkedIn [Internet]. [cité 28 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.linkedin.com/pulse/linkedin-content-trends-what-goes-viral-2025-study-deepanki-dutta-gp3jc/>
188. LinkedIn Post Types: 2024 Performance Guide - Podify [Internet]. [cité 28 juill 2025]. Disponible sur: <https://podify.io/blog/linkedin-post-types-2024-performance-guide>
189. Performances LinkedIn et stratégies pour 2025 ! | LinkedIn [Internet]. [cité 28 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.linkedin.com/pulse/performances-linkedin-et-strat%C3%A9gies-pour-2025-chlo%C3%A9-chaix-4izhe/>
190. Degraux X. Quels formats LinkedIn génèrent le d'engagement en 2025 ? [Internet]. 2025 [cité 28 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.xavierdegraux.be/quels-formats-linkedin-generent-le-plus-dengagement-en-2025-etude-socialinsider/>
191. 9 conseils pour obtenir un site ergonomique – Gandi News [Internet]. 2022 [cité 6 août 2025]. Disponible sur: <https://news.gandi.net/fr/2022/08/9-conseils-pour-obtenir-un-site-ergonomique/>
192. Google for Developers [Internet]. [cité 6 août 2025]. Bien débuter en référencement naturel (SEO) : principes de base | Google Search Central | Documentation. Disponible sur: <https://developers.google.com/search/docs/fundamentals/seo-starter-guide?hl=fr>

Annexes

ANNEXE 1 : SCRIPT DU QUESTIONNAIRE PATIENT

Questionnaire : Votre avis sur les vaccins administrés par le nez

Contexte :

Ce questionnaire s'inscrit dans le cadre d'une thèse de pharmacie portant sur les **nouveaux modes d'administration des vaccins**, en particulier les **vaccins par voie nasale** (sous forme de spray).

L'objectif est de mieux comprendre ce que vous **connaissiez**, **pensez** et **attendez** de cette technologie en tant qu'utilisateur ou futur bénéficiaire.

- **Durée** : environ 5 minutes
- **Anonymat et confidentialité** : Les réponses sont anonymes et confidentielles
- **Accessibilité** : Il n'est pas nécessaire d'avoir des connaissances médicales pour répondre

 Merci pour votre participation !

Section 1 – Profil

1. Quel est votre âge ?
 - ☐ 18 - 25 ans
 - ☐ 25 - 35 ans
 - ☐ 35 - 45 ans
 - ☐ 45 - 55 ans
 - ☐ 55 - 65 ans
 - ☐ 65+
2. Quel est votre sexe ?
 - ☐ Femme
 - ☐ Homme
 - ☐ Je ne souhaite pas répondre
3. Quelle est votre catégorie socio-professionnelle ?
 - ☐ Agriculture / exploitant agricole
 - ☐ Artisan / commerçant / chef d'entreprise
 - ☐ Cadre ou profession intellectuelle supérieure
 - ☐ Profession intermédiaire (technicien, enseignant...)
 - ☐ Employé(e)
 - ☐ Ouvrier / ouvrier qualifié / manutentionnaire
 - ☐ Étudiant(e)
 - ☐ Retraité(e)
 - ☐ Sans emploi
 - ☐ Autre : _____

4. Dans quelle région ou pays habitez-vous ?

- ☐ Auvergne Rhône Alpes
- ☐ Bourgogne Franche Comté
- ☐ Bretagne
- ☐ Centre Val de Loire
- ☐ Corse
- ☐ Grand Est
- ☐ Hauts de France
- ☐ Île de France
- ☐ Normandie
- ☐ Nouvelle Aquitaine
- ☐ Occitanie
- ☐ Pays de la Loire
- ☐ Provence Alpes Côte d’Azur
- ☐ DROM COM
- ☐ Autre : _____

5. Avez-vous déjà été vacciné contre la COVID-19 ?

- ☐ Oui complètement
- ☐ Oui partiellement
- ☐ Non

6. De manière générale, êtes-vous favorable à la vaccination ?

1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ (1 = Pas du tout / 5 = Totalelement)

Section 2 – Connaissance des vaccins nasaux

1. Avez-vous déjà entendu parler de vaccins administrés par le nez sous forme de spray nasal ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

2. Si oui, pour quelle(s) maladie(s) ? _____

3. Avez-vous déjà reçu un vaccin nasal ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

4. Pensez-vous qu’un vaccin nasal peut être aussi efficace qu’un vaccin injectable ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Section 3 – Perception et acceptabilité

1. Quel serait, selon vous, le principal **avantage** d'un vaccin nasal ?
Réponse : _____
 2. Et le principal **inconvenient**, selon vous ?
Réponse : _____
 3. Si un vaccin nasal à efficacité égale aux vaccins injectables était proposé pour la COVID-19, seriez-vous prêt(e) à l'accepter ?
☐ Oui
☐ Non → Pourquoi ? _____
 4. Dans les mêmes conditions, l'accepteriez-vous pour d'autres maladies (rappels obligatoires, grippe, bronchiolite...) ?
☐ Oui
☐ Non → Pourquoi ? _____
 5. Quelles sont les conditions importantes pour vous afin de faire confiance à un nouveau vaccin ? (plusieurs réponses possibles)
☐ Recommandé par les autorités de santé
☐ Bien testé (études scientifiques)
☐ Utilisé dans d'autres pays
☐ Facile à prendre
☐ Explication claire
☐ Recommandé par un professionnel de santé
☐ Autre : _____
 6. Seriez-vous à l'aise à l'idée qu'un proche (enfant, parent âgé...) reçoive un vaccin par voie nasale ?
☐ Oui sans problème
☐ Oui si recommandé par un professionnel de santé
☐ Non, je préfère qu'il reçoive un vaccin injectable
 7. Avez-vous déjà eu une mauvaise expérience avec une injection (vaccin ou autre) ?
☐ Oui
☐ Non
- 7.bis Si oui, quel(s) problème(s) ? (plusieurs réponses possibles)
- ☐ Douleur importante
 - ☐ Malaise / évanouissement
 - ☐ Peur des aiguilles
 - ☐ Réaction physique (gêne, gonflement, rougeur...)
 - ☐ Stress / mauvais souvenir
 - ☐ Mauvaise expérience avec un professionnel de santé
 - ☐ Autre : _____

8. Avez-vous déjà utilisé un spray nasal ?
☐ Oui
☐ Non
9. Avez-vous déjà rencontré des problèmes avec un spray nasal ?
☐ Oui → Lesquels ? _____
☐ Non
☐ Jamais utilisé
-

Section 4 – Autonomie et vaccination

1. Pensez-vous qu'il est possible de s'auto-administrer un vaccin sous forme de spray nasal ?
☐ Oui tout à fait
☐ Oui sous certaines conditions (âge, santé)
☐ Non, cela doit être fait par un professionnel
2. Si un vaccin pouvait être pris seul à la maison, cela vous semblerait :
☐ Facile à faire
☐ Difficile à faire
☐ Efficace
☐ Peu efficace
☐ Rassurant
☐ Peu rassurant
3. Pourquoi ?
Réponse : _____
4. Quelles conditions devraient être remplies pour que vous soyez à l'aise avec l'auto-administration ? (plusieurs réponses possibles)
☐ Explication claire / tutoriel
☐ Possibilité de poser des questions à un professionnel
☐ Accès facile en pharmacie
☐ Preuve que l'administration a été faite correctement
☐ Accompagnement possible si besoin
☐ Je ne serais pas à l'aise dans tous les cas
☐ Autre : _____
-

Section 5 – Rapport à l'innovation et à l'information

1. En général, êtes-vous curieux(se) des innovations en santé ?
1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ (1 = Pas du tout / 5 = Beaucoup)
2. Où trouvez-vous des informations médicales fiables ? (plusieurs réponses possibles)

- ☐ Médecin ou pharmacien
- ☐ Autorités de santé (HAS, ministère...)
- ☐ Médias (radio, TV, presse)
- ☐ Réseaux sociaux
- ☐ Sites spécialisés (Doctissimo, Vidal...)
- ☐ Je ne sais pas où chercher
- ☐ Autre : _____

3. Quel format préférez-vous pour comprendre un nouveau vaccin ? (plusieurs réponses possibles)

- ☐ Vidéo courte
- ☐ Visuel simple
- ☐ Fiche résumée
- ☐ Témoignage d'un professionnel de santé
- ☐ Article
- ☐ Autre : _____

Fin du questionnaire

 Merci d'avoir pris le temps de répondre à ce questionnaire.

Vos réponses contribueront à mieux comprendre les attentes et perceptions autour des vaccins administrés par voie nasale.

Elles seront précieuses pour accompagner le développement de nouvelles solutions de santé, simples et accessibles.

Question finale ouverte :

Avez-vous un message, une attente ou une question que vous souhaiteriez voir abordée dans une future campagne d'information sur les vaccins nasaux ?

Réponse : _____

ANNEXE 2 : SCRIPT DU QUESTIONNAIRE SOIGNANT

Questionnaire : Vaccins nasaux – perception et acceptabilité chez les professionnels de santé

Contexte :

Dans le cadre de ma thèse de pharmacie, réalisée en collaboration avec la startup Lovaltech, je mène une enquête sur la **connaissance**, la **perception** et l'**acceptabilité** des vaccins administrés par voie nasale.

L'objectif est de mieux comprendre les **représentations actuelles des professionnels de santé** sur cette forme d'administration, dans un contexte d'innovation vaccinale.

- **Durée estimée** : 5 à 7 minutes

- **Anonymat et confidentialité** : Les réponses sont anonymes et confidentielles

 Merci pour votre participation, qui contribuera à enrichir une réflexion scientifique et stratégique autour d'un sujet encore peu exploré.

Section 1 – Votre profil

1. Quelle est votre profession ?

- ☐ Médecin généraliste
- ☐ Médecin spécialiste
- ☐ Pharmacien d'officine
- ☐ Pharmacien hospitalier
- ☐ Cadre en industrie issu d'une formation en santé
- ☐ IDE / Aide-soignant / Préparateur
- ☐ Étudiant en santé
- ☐ Autre : _____

1.bis Si « Médecin spécialiste » ou « Autre » → Préciser : _____

2. Combien d'années d'expérience avez-vous ?

- ☐ Étudiant
- ☐ Moins de 2 ans
- ☐ 2 à 5 ans
- ☐ 6 à 10 ans
- ☐ Plus de 10 ans

3. Dans quelle région ou pays exercez-vous ?

- ☐ Auvergne Rhône Alpes
- ☐ Bourgogne Franche Comté
- ☐ Bretagne
- ☐ Centre Val de Loire
- ☐ Corse
- ☐ Grand Est
- ☐ Hauts de France
- ☐ Île de France
- ☐ Normandie
- ☐ Nouvelle Aquitaine
- ☐ Occitanie
- ☐ Pays de la Loire
- ☐ Provence Alpes Côte d'Azur
- ☐ DROM COM
- ☐ Autre : _____

4. Quelle est votre structure d'exercice ?

- ☐ Cabinet
- ☐ Officine

- ☐ Hôpital ou clinique
 - ☐ Centre de santé
 - ☐ Industrie pharmaceutique
 - ☐ Organisation humanitaire
 - ☐ Étudiant
 - ☐ Autre : _____
-

Section 2 – Connaissance des vaccins par voie nasale

1. Avez-vous déjà entendu parler de vaccins administrés par voie nasale ?
 - ☐ Oui
 - ☐ Non
 2. Si oui, dans quel contexte ? (plusieurs réponses possibles)
 - ☐ Presse ou médias
 - ☐ Études ou formations
 - ☐ Congrès ou colloques
 - ☐ Industrie ou visiteurs médicaux/pharmaceutiques
 - ☐ Collègues
 - ☐ Réseaux sociaux
 - ☐ Autre : _____
 3. Connaissez-vous des maladies couvertes par des vaccins nasaux actuellement disponibles ou en cours de développement ?
Réponse : _____
 4. Comment évaluez-vous votre niveau de connaissance sur les vaccins par voie nasale ?
1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ (1 = Aucune connaissance / 5 = Très bonne connaissance)
 5. Aimeriez-vous en savoir plus sur les vaccins par voie nasale ?
1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ (1 = Pas intéressé / 5 = Très intéressé)
-

Section 3 – Perception et acceptabilité

1. Avez-vous déjà administré ou recommandé un vaccin nasal dans votre pratique ?
 - ☐ Oui
 - ☐ Non
 - ☐ Non applicable
 2. Si oui, quels ont été les retours des patients à ce sujet ?
Réponse : _____
- 2.bis Si oui, quels sont vos retours en tant que professionnel de santé ?
Réponse : _____

3. Selon vous, quels sont les **avantages** d'un vaccin nasal par rapport à un vaccin injectable ?
Réponse : _____
4. Selon vous, quels sont les **inconvénients** d'un vaccin nasal par rapport à un vaccin injectable ?
Réponse : _____
5. Quelle est votre confiance dans l'efficacité des vaccins **injectables** ?
1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ (1 = Pas du tout confiant / 5 = Très confiant)
6. Quelle est votre confiance dans l'efficacité des vaccins **nasaux** ?
1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ (1 = Pas du tout confiant / 5 = Très confiant)
7. À efficacité équivalente avec un vaccin injectable, recommanderiez-vous un vaccin nasal pour vos patients ?
☐ Oui sans réserve
☐ Oui dans certains cas spécifiques → Lesquels ? _____
☐ Non
8. À quel point estimez-vous qu'un vaccin nasal peut améliorer le confort du patient lors de la vaccination ?
1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ (1 = Aucun bénéfice / 5 = Très fort bénéfice)
9. Selon vous, quels sont les effets indésirables possibles liés à la forme **injectable** ?
Réponse : _____
10. Selon vous, quels sont les effets indésirables possibles liés à la forme **nasale** ?
Réponse : _____
11. Dans quels cas l'administration nasale vous semblerait-elle la plus pertinente ?
(3 réponses maximum)
☐ Enfants ou adolescents
☐ Patient phobique des aiguilles
☐ Vaccination de masse
☐ Voyage / Prophylaxie
☐ Rappels réguliers
☐ Je ne la proposerais pas
☐ Autre : _____
12. Quels critères vous semblent indispensables avant d'intégrer un vaccin nasal dans votre pratique ? (plusieurs réponses possibles)
☐ Études cliniques publiées
☐ Recommandation des autorités (HAS, EMA, OMS...)
☐ Acceptabilité des patients
☐ Facilité d'administration
☐ Prix / remboursement

- ☐ Stabilité logistique
☐ Autre : _____
-

Section 4 – Autonomie des patients

1. Pensez-vous qu'un vaccin nasal pourrait être administré par les patients eux-mêmes, sans intervention d'un professionnel de santé ?
☐ Oui, totalement
☐ Oui, dans certaines conditions seulement → Lesquelles ? _____
☐ Non, un professionnel doit toujours être impliqué
 2. Quelles conditions devraient être réunies pour que vous acceptiez pleinement l'auto-administration d'un vaccin nasal par les patients ? (plusieurs réponses possibles)
☐ Formation ou tutoriel fourni au patient
☐ Système de traçabilité ou preuve d'administration
☐ Recommandation officielle (HAS, ministère...)
☐ Maintien d'un rôle de conseil et d'accompagnement du professionnel
☐ Rémunération du conseil ou de l'acte indirect
☐ Aucun de ces éléments
☐ Autre : _____
-

Section 5 – Innovation et communication

1. Vous considérez-vous comme un(e) professionnel(le) de santé ouvert(e) à l'innovation thérapeutique ?
1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ (1 = Pas du tout / 5 = Très ouvert)
2. Parmi les formes suivantes, lesquelles vous semblent les plus prometteuses ? (2 choix)
☐ Vaccin nasal
☐ Vaccin à patch transdermique
☐ Vaccin oral
☐ Autre : _____
3. Parmi les technologies suivantes, lesquelles vous semblent les plus prometteuses ? (3 réponses maximum)
☐ Vaccins à ARNm
☐ Vaccins à ADN
☐ Vaccins à vecteur viral
☐ Vaccins à protéines recombinantes
☐ Vaccins inactivés
☐ Vaccins vivants atténués
☐ Autre : _____

4. Quelle source d'information vous influence le plus en matière d'innovation médicale ? (3 réponses maximum)
- ☐ Publications scientifiques
 - ☐ Congrès médicaux
 - ☐ Recommandations d'autorité (HAS, ministère...)
 - ☐ Industrie pharmaceutique / représentants
 - ☐ Réseaux sociaux
 - ☐ Réseaux professionnels
 - ☐ Médias spécialisés
 - ☐ Autre : _____
5. Quel format d'information préférez-vous pour découvrir une nouvelle voie d'administration vaccinale ?
- ☐ Infographie claire et synthétique
 - ☐ Témoignage d'un pair
 - ☐ Vidéo explicative
 - ☐ Données chiffrées et études
 - ☐ Webinaire / conférence
 - ☐ Article LinkedIn
 - ☐ Autre : _____
-

Fin du questionnaire



Un grand merci pour votre participation, qui contribuera à enrichir une réflexion scientifique et stratégique autour d'un sujet encore peu exploré.

Question finale ouverte :

Avez-vous un message, une attente ou une question que vous souhaiteriez voir abordée dans une future campagne d'information sur les vaccins nasaux ?

Réponse : _____

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) HELBERT Anthony

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'HELBERT', followed by a long horizontal line extending to the right.

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21701437

N° Thèse : 73

Nom et Prénom : HELBERT Anthony

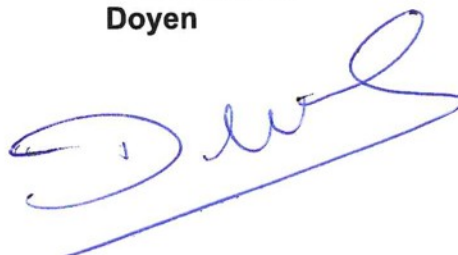
Sujet : Création et mise en place de stratégie de communication digitale pour les start-ups pharmaceutiques : le cas du vaccin nasal de Lovaltech

Tours, le : 30/09/2025

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Helbert', written over a horizontal line.

**Vu et
Transmis : Le
Doyen**

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'M. Doyen', written over a horizontal line.

HELBERT Anthony

N° 73

TITRE DE LA THÈSE

Création et mise en place de stratégies de communication digitale pour les start-ups pharmaceutiques : le cas du vaccin nasal de Lovaltech

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Cette thèse propose une réflexion stratégique sur la communication à mettre en œuvre autour du LVT-001, un vaccin nasal contre la COVID-19 développé par la start-up française Lovaltech. Dans un contexte post-pandémique marqué par la baisse de l'adhésion vaccinale, la persistance des variants et la nécessité de solutions accessibles, ce vaccin innovant s'appuie sur l'induction d'une immunité mucoale et une voie d'administration nasale non invasive, susceptible de renouveler les pratiques en santé publique.

Une première partie, à dominante scientifique, établit un regroupement structuré des connaissances fondamentales nécessaires à la compréhension du projet vaccinal. Elle aborde l'épidémiologie du SARS-CoV-2, son évolution génétique, les différents variants d'intérêt, ainsi que les conséquences sociales et sanitaires durables de la pandémie à l'échelle mondiale. Elle comprend également une synthèse des notions clés d'anatomie des voies respiratoires supérieures, de physiologie de la muqueuse nasale et du fonctionnement du système immunitaire, en particulier des mécanismes de l'immunité mucoale. Enfin, elle revient sur l'histoire de la vaccination et les mécanismes sociologiques de l'hésitation vaccinale, offrant ainsi une lecture complète des enjeux liés à l'innovation en vaccinologie.

La seconde partie est consacrée à l'analyse du marché vaccinal mondial et français, à l'identification des technologies émergentes (vaccins à ARNm, ADN, nasaux, oraux, transdermiques), et aux projets concurrents en développement. Une enquête quantitative a ensuite été menée auprès de deux populations cibles : professionnels de santé et grand public, afin de mieux cerner la perception, les attentes et les freins relatifs à la vaccination nasale. Sur la base de ces résultats, une stratégie de communication omnicanale a été formulée. Elle repose sur la personnalisation des messages en fonction des profils (investisseurs, soignants, patients), l'activation de leviers numériques (LinkedIn, site internet, presse), ainsi que sur une valorisation pédagogique des données scientifiques. Le recrutement d'un chargé de communication dédié est proposé comme levier clé pour structurer durablement cette stratégie.

Enfin, plusieurs axes d'ouverture sont identifiés : la faisabilité de l'auto-administration, l'extension du modèle nasal à d'autres pathogènes respiratoires, ou encore l'adaptation de la stratégie aux marchés internationaux. Ainsi, cette thèse articule des savoirs scientifiques, marketing et sociétaux pour proposer une approche intégrée de valorisation d'une innovation vaccinale.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Lovaltech, vaccin nasal, COVID-19, immunité mucoale, communication scientifique, stratégie omnicanale, hésitation vaccinale, innovations vaccinale

JURY

PRÉSIDENT :

Mme DIMIER-POISSON ISABELLE, Professeur des Universités à l'Université de Tours, titulaire de l'HDR et cofondatrice de Lovaltech

MEMBRES :

M. BARILLOT PATRICK, Président et cofondateur de Lovaltech à Tours

Mme BENKHEDDA CÉLIA, Cheffe de produit international et pharmacienne à Arcueil

M. BAETE MATHIS, Pharmacien d'officine à Meung-sur-Loire

Mme GHAZEL SALMA, Pharmacienne au pôle recherche et innovation à Rouen

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Faculté de Pharmacie de Tours, le 30 septembre 2025