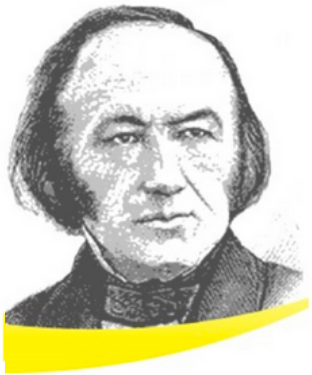
Vaccins anti SARS-CoV-2
Espoir et obstacles

63ème journée
Claude Bernard



Pr Lelièvre Jean-Daniel
Service de maladies infectieuses et immunologie clinique
CHU Henri Mondor
Vaccine Resarch Institute - IMRB

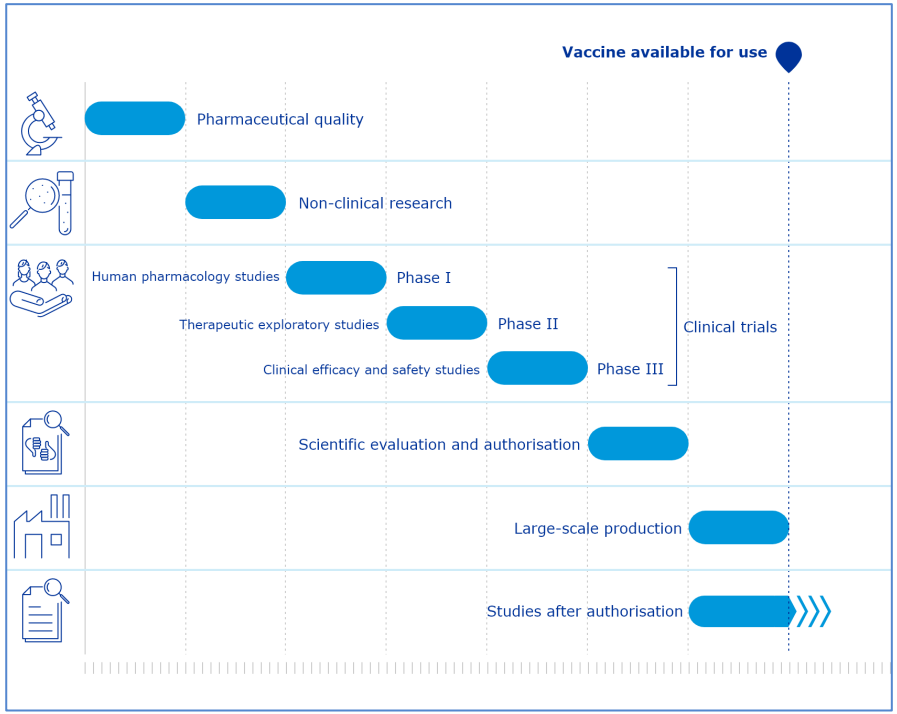
Déclarations d'intérêt dans les 4 dernières années

- Liens d'intérêt financiers avec laboratoires pharmaceutiques : Gilead° (participation board national, préparation cours et article, investigateur essai clinique) . Plus aucun lien depuis fin 2019

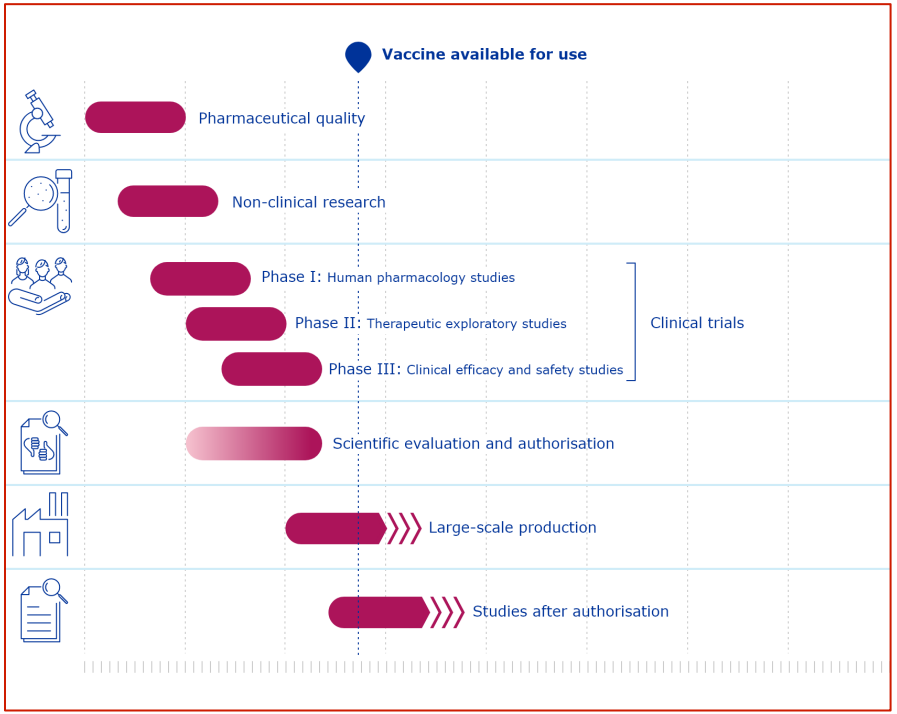
- Liens d'intérêt non financiers
  - Expert Commission Technique des Vaccinations HAS
  - Expert vaccin ANSM
  - Expert vaccin HCSP
  - Expert IVIR-AC OMS
  - Coordonateur pour la France de l'essai clinique anti COVID Solidarity 3 développé par l'OMS

DPI intégrale consultable sur https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant

Développement classique d'un vaccin et développement accéléré au cours de la pandémie de COVID-19



Développement classique

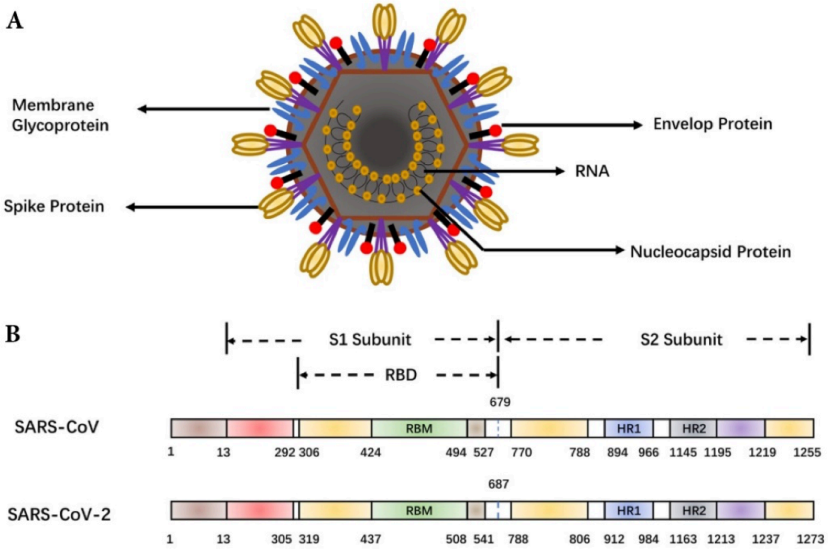


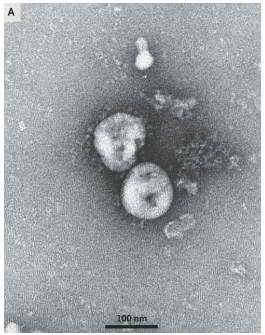
Développement accéléré

Quels sont les obstacles à franchir pour un développement accéléré

1. Caractérisation du pathogène
2. Définition de l'antigène
3. Mise au point d'un modèle animal
4. Définition de la plateforme vaccinale optimale
5. Conduite d'essais cliniques
6. AMM

Le SARS CoV-2 a été rapidement isolé





Le génome du virus CoV-2 du SARS a été rapidement analysé et s'est avéré proche de ceux du CoV du SARS et du CoV du MERS.*(Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Nat Microbiol. 2020; Zhou P, et al. Nature. 2020)*

Zhu N et al, *N Engl J Med*, **2020**;382:727-33
Zhou G et al *Int. J. Biol. Sci.* **2020**; 16(10): 1718-1723

Les réponses immunitaires adaptatives contre le MERS CoV et le SARS CoV ont été bien analysées chez les humains et les animaux.

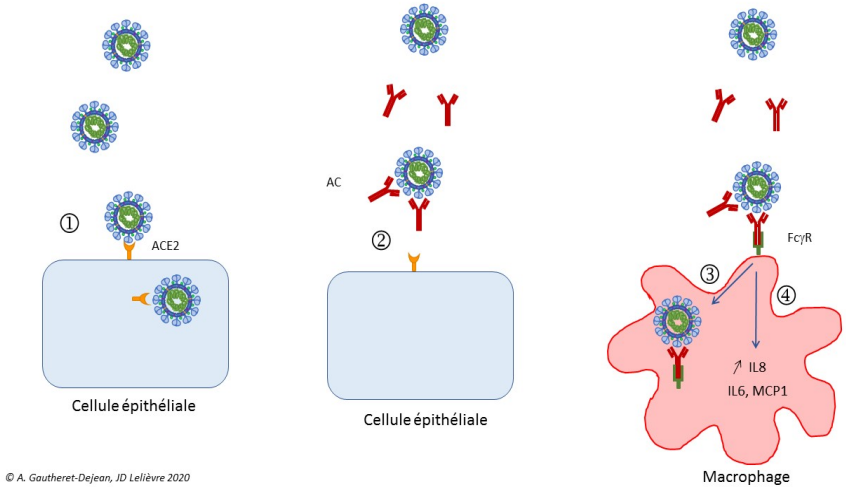
Comme pour beaucoup d'autres virus les réponses adaptatives spécifiques protectrices et associées au contrôle de la réplication virale associe des réponses **anticorps neutralisantes** contres les protéines d'enveloppe *(Jiang S, Trends in Immunology, 2020)* et des **réponses cellulaires T** contre les protéines de structure mais également d'enveloppe *(Janice Oh HL, Emerg Microbes Infect, 2012)*

La réponse anticorps neutralisante est principalement dirigé contre la **protéine S** et ses sous unités S1 (en particulier le domaine RBD) et S2 (*Buchholz UJ, PNAS, 2004 ; Zhong, J Virol, 2005*)

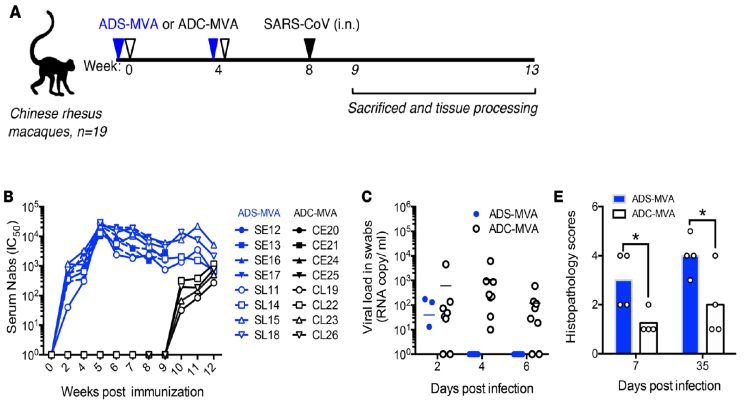
Rôle protecteur de la réponse

- *Anticorps neutralisante* anti spike démontré dans les modèles animaux avec l'utilisation d'anticorps monoclonaux *(Jiang S et al, Trends in Immunology, 2020)*
- *Lymphocytaire T* démontré également dans les modèles animaux *(Zhao J, J Virol, 2010).* Chez l'Homme la qualité de cette réponse est importante et un excès de réponse lymphocytaire CD4 de type Th2 est associé à un mauvais pronostic, *(Li CK, J Immunol, 2008 ; Page, J Virol, 2012)*

Une attention particulière est portée au risque d'ADE
(Antibody Dependent Enhancement)



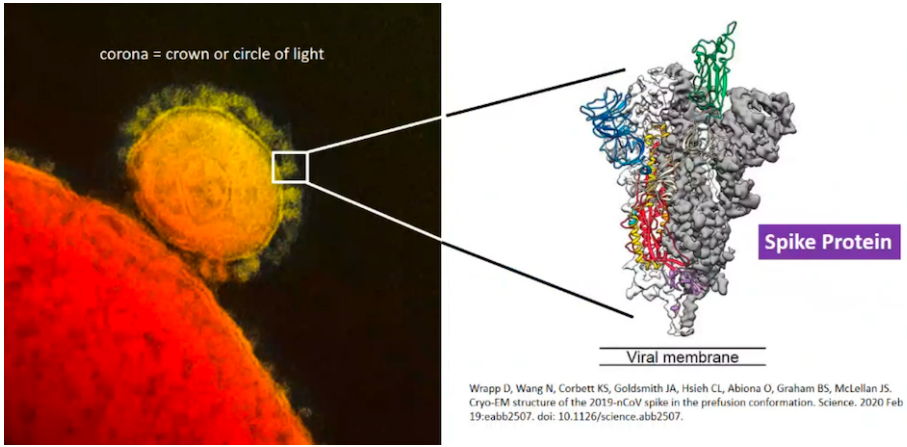
Comme c'est le cas après des infections naturelles par certains virus (Dengue, Zika, Ebola) ou après une vaccination (VIH, VRS), les effets délétères des anticorps ont été décrits avec les coronavirus, en particulier les coronavirus animaux.



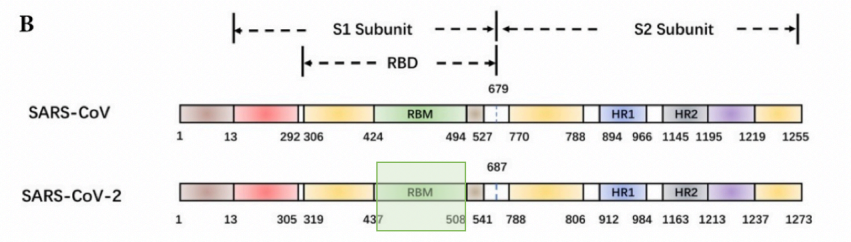
La vaccination des NHP avec un vaccin MVA contenant toute la protéine S (A) induit une induction rapide d'anticorps neutralisants (B) ; un contrôle plus rapide de la réplication virale après challenge (C) mais une augmentation des lésions pulmonaires (E)

Liu L et al , *JCI Insight.* **2019**; 4(4):e123158.

Permettant de définir l'antigène spike comme la cible prioritaire de la réponse protectrice



Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science. 2020 Feb 19:eabb2507. doi: 10.1126/science.abb2507.

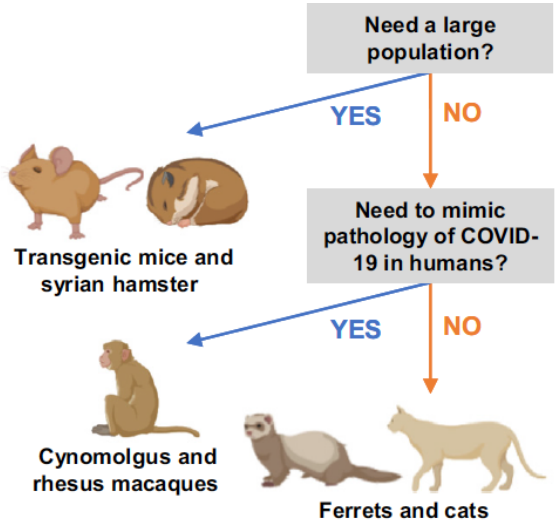


Tous les vaccins recourent à l'utilisation de protéines de pointe, soit sous la forme de protéines/VLP, soit sous la forme d'ARN ou d'ADN codant pour celles-ci.

Les anticorps anti-S délétères semblent être dirigés contre des épitopes en dehors du domaine de la DBR (Wang Q et al, ACS infect Dis, 2016).

Le vaccin à ARNm mis au point par une équipe chinoise code une forme plus petite de la protéine spike limitée à la RBD (Yang J et al, Nature, 2020)

Ces données ont permis le développement rapide de modèles animaux pertinents pour la recherche sur le vaccin contre le SARS CoV-2



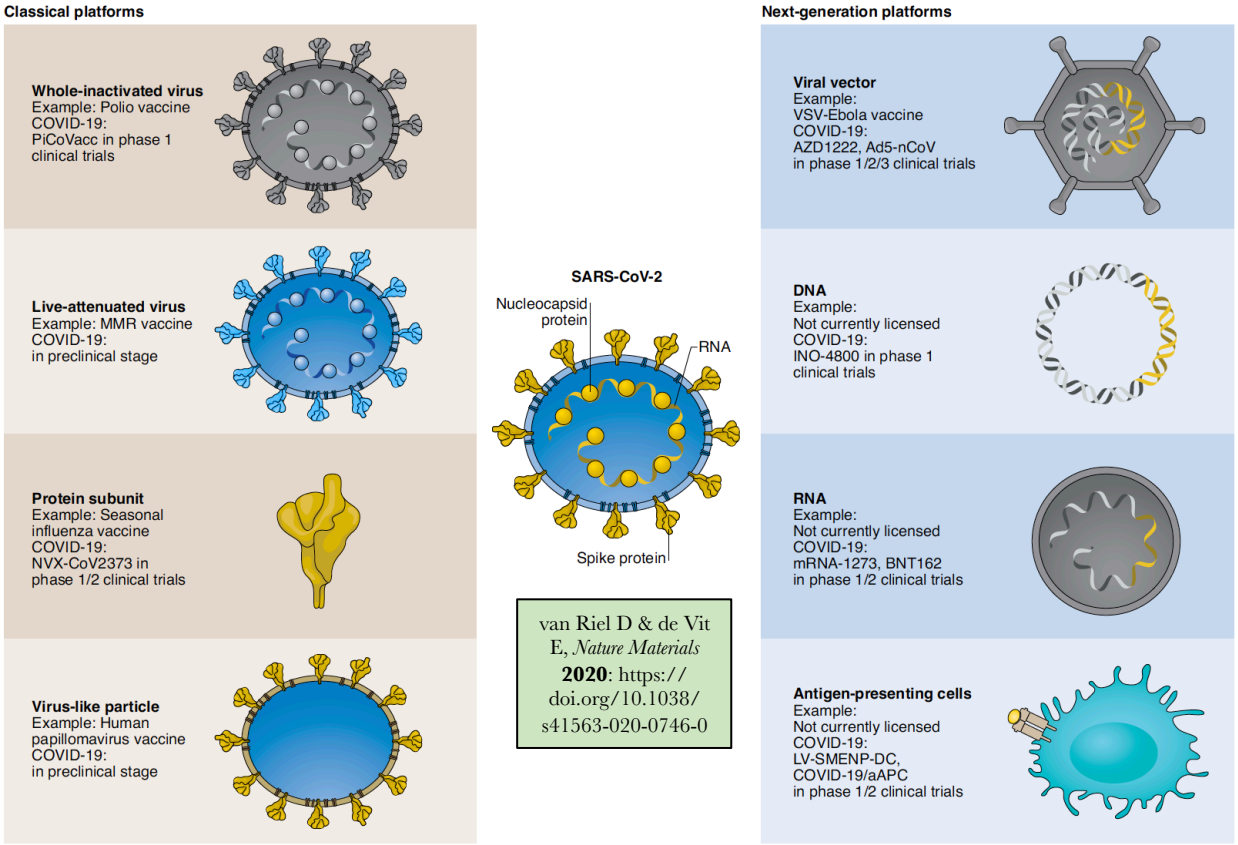
Takayama K, *Trends in Pharmacological Sciences*, **2020**
https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.05.005

Par conséquent, les modèles animaux les plus pertinents pour l'exploration de la réponse immunitaire post-vaccinale lors de l'infection par le CoV-2 du SRAS semblent être

- **la souris** (non permissive pour l'infection par le SRAS-CoV2) *(Yuan L, Emerging Microbes & Infections, 2020)* ou le **hamster syrien** pour une exploration rapide de la réponse immunitaire *(Imai M, PNAS, 2020 ; Sia FS, Nature, 2020)*

- **le macaque** dans un deuxième temps pour garantir l'efficacité clinique et l'absence d'effet délétère de la réponse immunitaire. *(Chandrashekar A, Science, 2020 ; Munster, Nature, 2020, Rockx B, Science 2020).*

Le développement d'un vaccin contre le SARS CoV-2 repose sur l'utilisation d'un grand nombre de plateformes vaccinales



van Riel D & de Vit E, *Nature Materials* **2020**: https://doi.org/10.1038/s41563-020-0746-0

Pour des virus émergents, il apparaît souhaitable d'avoir des plateformes qui peuvent être ***facilement utilisées*** permettant un ***développement rapide*** de vaccins susceptibles d'induire des ***réponses humorale et cellulaires*** et ne nécessitant pas comme les protéines des doses importantes de vaccins

Deux types de plateformes répondent à cette exigence : les ***vecteurs viraux*** et les vaccins utilisant des ***acides nucléiques (ADN et ARN)***

Le principe général est d'introduire un acide nucléique codant pour la protéine immunogène permettant ainsi de s'assurer que la protéine le sera en ***quantité suffisante*** et aura les ***modifications post transcriptionnelles*** obtenues lorsqu'elle est produite après infection par le virus entier

Résumé des essais chez le singe

Animal	Dose infectante et voie(s)	Type de vaccins	Dose Nombre injections et voie	AcN	Réponse T	Protection VARS	Protection poumon	Référence
Rhesus	10^6 TCID50 (IT)	Inactivé	3 – 6 µg (IM)	1/50	NR	Partielle	Partielle : faible dose Complète : dose élevée	Gao *et al.*, 2020
Rhesus	2,6 x10^6 TCID50 (IT, oral, IN, oculaire)	Vecteur viral (ChAdOx1)	2,4 x1010 1 ou 2 injections (IM)	1/10-160	oui	Non	Partielle : une dose Complète : deux doses	van Doremalen *et al.*, 2020
Rhesus	7,5 x 10^5 TCID50 (IT, IN)	ARN	10 – 100µg 2 injections (IM)	1/500-3841	Oui CD4+, TFh	complète	Partielle : faible dose Complète : dose élevée	Corbett *et al.*, 2020
Rhesus	1,5 10^6 (IT, IN)	ARN (BNT162b2 Pfizer-BioNetch)	30 µg 2 injections (IM)	30,339 (UI/ml)	Oui réponse Th1	Complete (à J3)	Complète (mais dose utilisée de vaccin 100 µg)	Vogel *et al.*, 2020
Cynomolgus	10^4 TCID50 (IT, IN)	Protéine + adjuvant	2,5 – 25µg 2 injections	17,920-23,040	NR	Partielle (dose faible) Complete (dose élevée)	Complète	Guebre-Xabier *et al.*, 2020

Résumé des essais chez le singe

Animal	Dose infectante et voie(s)	Type de vaccins	Dose Nombre injections et voie	AcN	Réponse T	Protection VARS	Protection poumon	Référence
Rhesus	10^6 TCID50 (IT)	Inactivé	3 – 6 µg (IM)	1/50	NR	Partielle	Partielle : faible dose Complète : dose élevée	Gao *et al.*, 2020
Rhesus	2,6 x10^6 TCID50 (IT, oral, IN, oculaire)	Vecteur viral (ChAdOx1)	2,4 x1010 1 ou 2 injections (IM)	1/10-160	oui	Non	Partielle : une dose Complète : deux doses	van Doremalen *et al.*, 2020
Rhesus	7,5 x 10^5 TCID50 (IT, IN)	ARN	10 – 100µg 2 injections (IM)	1/500-3841	Oui CD4+, TFh	complète	Partielle : faible dose Complète : dose élevée	Corbett *et al.*, 2020
Rhesus	1,5 10^6 (IT, IN)	ARN (BNT162b2 Pfizer-BioNetch)	30 µg 2 injections (IM)	30,339 (UI/ml)	Oui réponse Th1	Complete (à J3)	Complète (mais dose utilisée de vaccin 100 µg)	Vogel *et al.*, 2020
Cynomolgus	10^4 TCID50 (IT, IN)	Protéine + adjuvant	2,5 – 25µg 2 injections	17,920-23,040	NR	Partielle (dose faible) Complete (dose élevée)	Complète	Guebre-Xabier *et al.*, 2020

Résumé des essais chez le singe

Animal	Dose infectante et voie(s)	Type de vaccins	Dose Nombre injections et voie	AcN	Réponse T	Protection VARS	Protection poumon	Référence
Rhesus	10^6 TCID50 (IT)	Inactivé	3 – 6 µg (IM)	1/50	NR	Partielle	Partielle : faible dose Complète : dose élevée	Gao *et al.*, 2020
Rhesus	2,6 x10^6 TCID50 (IT, oral, IN, oculaire)	Vecteur viral (ChAdOx1)	2,4 x1010 1 ou 2 injections (IM)	1/10-160	oui	Non	Partielle : une dose Complète : deux doses	van Doremalen *et al.*, 2020
Rhesus	7,5 x 10^5 TCID50 (IT, IN)	ARN	10 – 100µg 2 injections (IM)	1/500-3841	Oui CD4+, TFh	complète	Partielle : faible dose Complète : dose élevée	Corbett *et al.*, 2020
Rhesus	1,5 10^6 (IT, IN)	ARN (BNT162b2 Pfizer-BioNetch)	30 µg 2 injections (IM)	30,339 (UI/ml)	Oui réponse Th1	Complete (à J3)	Complète (mais dose utilisée de vaccin 100 µg)	Vogel *et al.*, 2020
Cynomolgus	10^4 TCID50 (IT, IN)	Protéine + adjuvant	2,5 – 25µg 2 injections	17,920-23,040	NR	Partielle (dose faible) Complete (dose élevée)	Complète	Guebre-Xabier *et al.*, 2020

Résumé des essais chez le singe

Animal	Dose infectante et voie(s)	Type de vaccins	Dose Nombre injections et voie	AcN	Réponse T	Protection VARS	Protection poumon	Référence
Rhesus	10^6 TCID50 (IT)	Inactivé	3 – 6 µg (IM)	1/50	NR	Partielle	Partielle : faible dose Complète : dose élevée	Gao *et al.*, 2020
Rhesus	2,6 x10^6 TCID50 (IT, oral, IN, oculaire)	Vecteur viral (ChAdOx1)	2,4 x1010 1 ou 2 injections (IM)	1/10-160	oui	Non	Partielle : une dose Complète : deux doses	van Doremalen *et al.*, 2020
Rhesus	7,5 x 10^5 TCID50 (IT, IN)	ARN	10 – 100µg 2 injections (IM)	1/500-3841	Oui CD4+, TFh	complète	Partielle : faible dose Complète : dose élevée	Corbett *et al.*, 2020
Rhesus	1,5 10^6 (IT, IN)	ARN (BNT162b2 Pfizer-BioNetch)	30 µg 2 injections (IM)	30,339 (UI/ml)	Oui réponse Th1	Complete (à J3)	Complète (mais dose utilisée de vaccin 100 µg)	Vogel *et al.*, 2020
Cynomolgus	10^4 TCID50 (IT, IN)	Protéine + adjuvant	2,5 – 25µg 2 injections	17,920-23,040	NR	Partielle (dose faible) Complete (dose élevée)	Complète	Guebre-Xabier *et al.*, 2020

Résumé des principaux résultats des phases ½ des vaccins actuellement en phase 3

Vaccine candidate	sponsor	Nb Injection (I) Nb Volunteers (V)	Tolerance	Immunogenicity	ref
CoronaVac (Inactivated)	Sinovac	I n=2 (D0, D21) V n= 243	Fever, local pain No SAE	• ELISA D35 100% • Nab D35 97 %	*Xia S et al, JAMA, 2020*
AZD1222 (ChadOX1)	Oxford U Asta Zeneca	I n= 1 (n=2 for 10) V n = 543	Fatigue, local pain No SAE	• ELISA peak D28 • Nab D28 100% (n =35) • ELISPOT peak D28	*Folegatti PM, Lancet , 2020*
Ad5 ncoV	Casino biologics	I n = 1 (3 different doses) V n = 108	Fever, local pain No SAE	• ELISA D28 100% (HD) • Nab D28 75% (HD) • ELISPOT IFNg D28 97 % (HD)	*Zhu FC, Lancet , 2020*
mRNA-1273	Moderna	I n = 2 (D0, D28) (3 different doses) V n = 45	Fatigue, Fever local pain, No SAE	• ELISA D57 = Convalescent • Nab D57 =Convalescent • T cell Th1 profile	*Jackson LA, NEJM, 2020*
BNT162 (mRNA)	Pfizer, BioNTech	I n = 2 (D0, D21) (3 different doses) V n = 36	Fatigue, local pain, No SAE	• ELISA D35 = Convalescent • Nab D35 =Convalescent	Yes
NVX-CoV2373 (Protein + Matrix M TM®)	Novavax	I n=2 (D0, D21) V n= 108 (83 vaccine = adjuvant, 25 vaccine)	Mild No SAE	• ELISA D35 V + Ad > V > Convalescent • Nab D35 V+Ad>V> Convalescent • T cell Th1 profile	*Keech C, NEJM, 2020*

Résumé des principaux résultats des phases ½ des vaccins actuellement en phase 3

Vaccine candidate	sponsor	Nb Injection (I) Nb Volunteers (V)	Tolerance	Immunogenicity	ref
CoronaVac (Inactivated)	Sinovac	I n=2 (D0, D21) V n= 243	Fever, local pain No SAE	• ELISA D35 100% • Nab D35 97 %	*Xia S et al, JAMA, 2020*
AZD1222 (ChadOX1)	Oxford U Asta Zeneca	I n= 1 (n=2 for 10) V n = 543	Fatigue, local pain No SAE	• ELISA peak D28 • Nab D28 100% (n =35) • ELISPOT peak D28	*Folegatti PM, Lancet , 2020*
Ad5 ncoV	Casino biologics	I n = 1 (3 different doses) V n = 108	Fever, local pain No SAE	• ELISA D28 100% (HD) • Nab D28 75% (HD) • ELISPOT IFNg D28 97 % (HD)	*Zhu FC, Lancet , 2020*
mRNA-1273	Moderna	I n = 2 (D0, D28) (3 different doses) V n = 45	Fatigue, Fever local pain, No SAE	• ELISA D57 = Convalescent • Nab D57 =Convalescent • T cell Th1 profile	*Jackson LA, NEJM, 2020*
BNT162 (mRNA)	Pfizer, BioNTech	I n = 2 (D0, D21) (3 different doses) V n = 36	Fatigue, local pain, No SAE	• ELISA D35 = Convalescent • Nab D35 =Convalescent	Yes
NVX-CoV2373 (Protein + Matrix M TM®)	Novavax	I n=2 (D0, D21) V n= 108 (83 vaccine = adjuvant, 25 vaccine)	Mild No SAE	• ELISA D35 V + Ad > V > Convalescent • Nab D35 V+Ad>V> Convalescent • T cell Th1 profile	*Keech C, NEJM, 2020*

Résumé des principaux résultats des phases ½ des vaccins actuellement en phase 3

Vaccine candidate	sponsor	Nb Injection (I) Nb Volunteers (V)	Tolerance	Immunogenicity	ref
CoronaVac (Inactivated)	Sinovac	I n=2 (D0, D21) V n= 243	Fever, local pain No SAE	• ELISA D35 100% • Nab D35 97 %	*Xia S et al, JAMA, 2020*
AZD1222 (ChadOX1)	Oxford U Asta Zeneca	I n= 1 (n=2 for 10) V n = 543	Fatigue, local pain No SAE	• ELISA peak D28 • Nab D28 100% (n =35) • ELISPOT peak D28	*Folegatti PM, Lancet , 2020*
Ad5 ncoV	Casino biologics	I n = 1 (3 different doses) V n = 108	Fever, local pain No SAE	• ELISA D28 100% (HD) • Nab D28 75% (HD) • ELISPOT IFNg D28 97 % (HD)	*Zhu FC, Lancet , 2020*
mRNA-1273	Moderna	I n = 2 (D0, D28) (3 different doses) V n = 45	Fatigue, Fever local pain, No SAE	• ELISA D57 = Convalescent • Nab D57 =Convalescent • T cell Th1 profile	*Jackson LA, NEJM, 2020*
BNT162 (mRNA)	Pfizer, BioNTech	I n = 2 (D0, D21) (3 different doses) V n = 36	Fatigue, local pain, No SAE	• ELISA D35 = Convalescent • Nab D35 =Convalescent	Yes
NVX-CoV2373 (Protein + Matrix M TM®)	Novavax	I n=2 (D0, D21) V n= 108 (83 vaccine = adjuvant, 25 vaccine)	Mild No SAE	• ELISA D35 V+Ad > V > Convalescent • Nab D35 V+Ad>V> Convalescent • T cell Th1 profile	*Keech C, NEJM, 2020*

Premiers résultats des essais de phase 3

Vaccin	Comparateur	Nombre de sujets inclus	Endpoint	Efficacité
AsraZeneca Oxford *ChAd0X1*	Vaccin Méningo MenACWY	COV002: 12,390 participants RU COV003: 10300 participants Brésil	C00V2 : Formes symptomatiques ou asymptomatiques (PCR/ semaine) COV003: : Formes symptomatiques	COV002 : plusieurs régimes de vaccination Régime demi-dose puis pleine dose (2741 sujets) **efficacité 90%** COV003 : (8895 sujets)- **efficacité 62%**
Moderna *ARNm protéine spike prefusion*	placebo	30 000 participants	Formes symptomatiques	95 cas de COVID-19 : 90 dans groupe placebo versus dans le groupe vaccin , pas de forme sévère dans bras vaccin **efficacité 94,5% (p<0.0001)** **Pas d'EIG**
Pfizzer BioNtech *ARNm protéine spike prefusion*	placebo	43 000 participants	Formes symptomatiques	170 cas de COVID-19 : 162 dans groupe placebo versus 8 dans le groupe vaccin, pas de forme sévère dans bras vaccin **efficacité 95% (p<0.0001)** **Pas d'EIG**

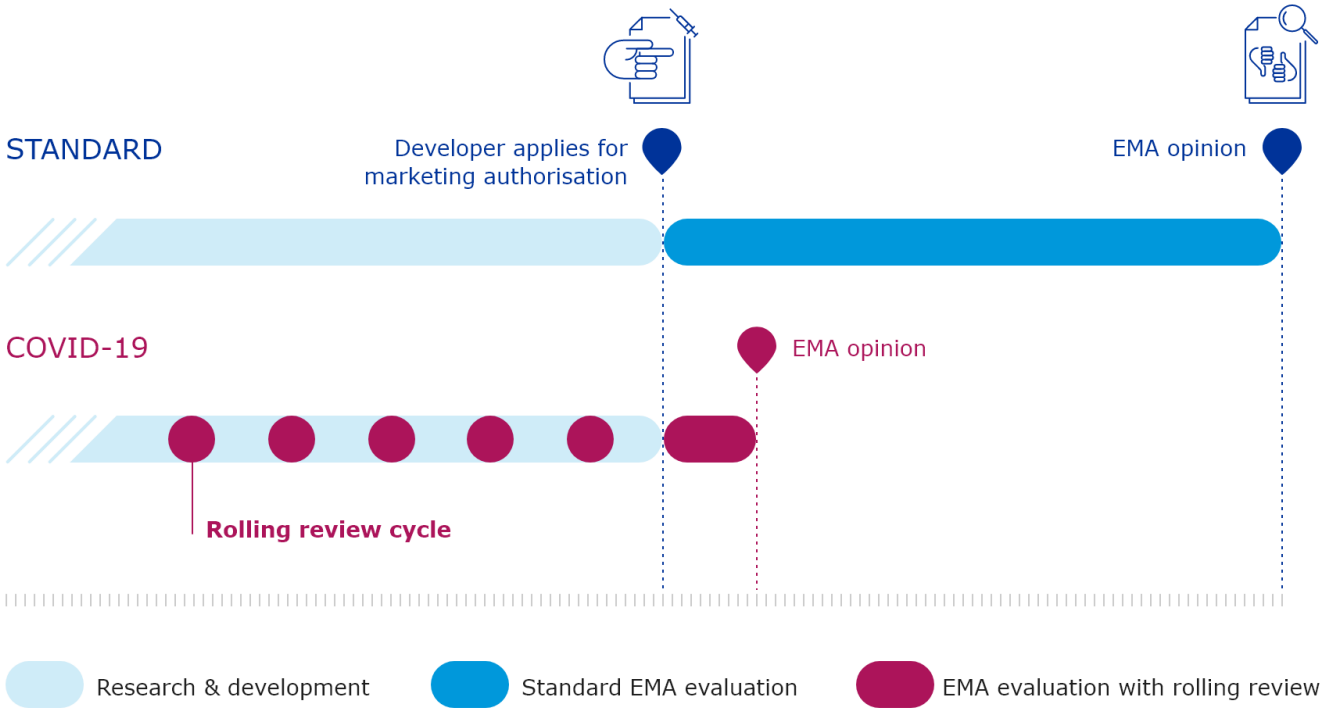
Attente OMS 50% efficacité (BI 30%) et pas d'EIG deux mois après vaccination sur 3.000 participants

Premiers résultats des essais de phase 3

Vaccin	Comparateur	Nombre de sujets inclus	Endpoint	Efficacité
AsraZeneca Oxford *ChAd0X1*	Vaccin Méningo MenACWY	COV002: 12,390 participants RU COV003: 10300 participants Brésil	C00V2 : Formes symptomatiques ou asymptomatiques (PCR/ semaine) COV003: : Formes symptomatiques	COV002 : plusieurs régimes de vaccination Régime demi-dose puis pleine dose (2741 sujets) **efficacité 90%** COV003 : (8895 sujets)- **efficacité 62%**
Moderna *ARNm protéine spike prefusion*	placebo	30 000 participants	Formes symptomatiques	95 cas de COVID-19 : 90 dans groupe placebo versus dans le groupe vaccin , pas de forme sévère dans bras vaccin **efficacité 94,5% (p<0.0001)** **Pas d'EIG**
Pfizzer BioNtech *ARNm protéine spike prefusion*	placebo	43 000 participants	Formes symptomatiques	170 cas de COVID-19 : 162 dans groupe placebo versus 8 dans le groupe vaccin, pas de forme sévère dans bras vaccin **efficacité 95% (p<0.0001)** **Pas d'EIG**

Attente OMS 50% efficacité (BI 30%) et pas d'EIG deux mois après vaccination sur 3.000 participants

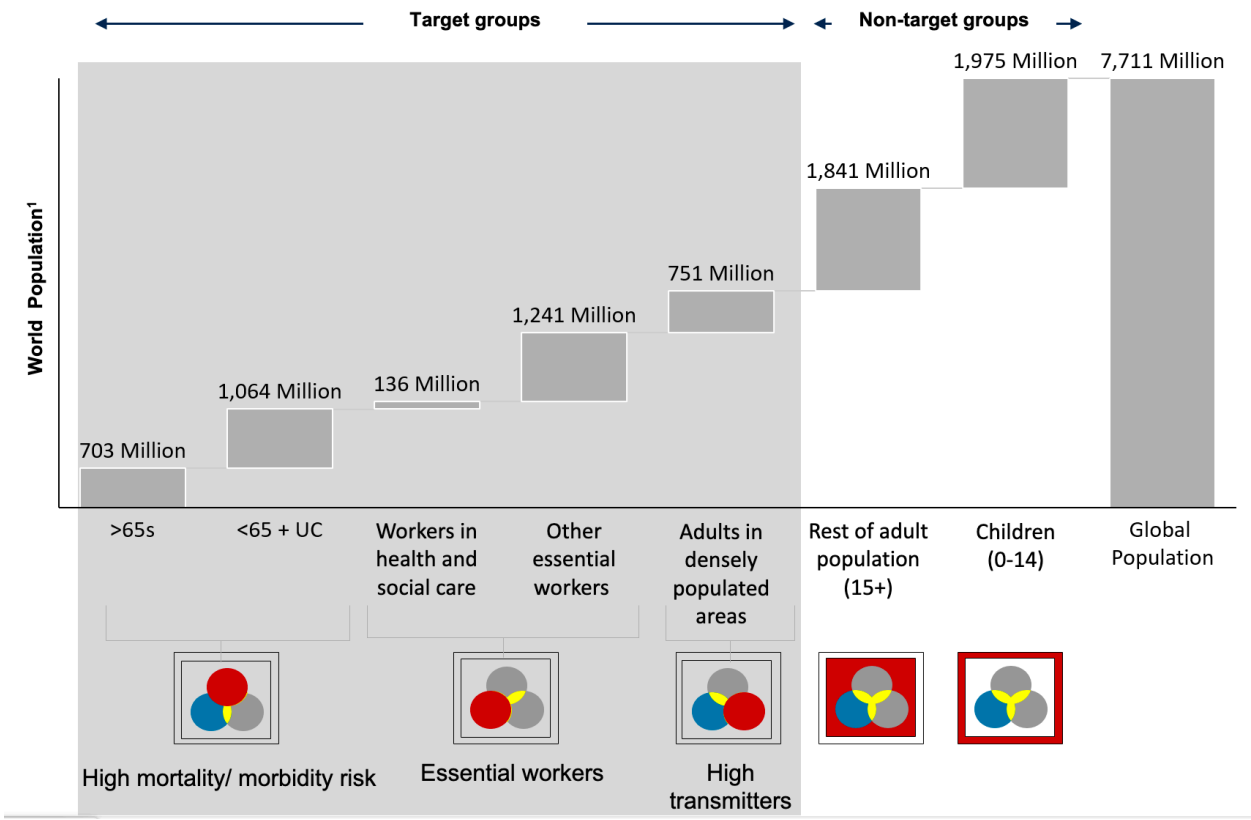
Evaluation accélérée EMA – Rolling review



Les obstacles ont tous été franchis pour un développement accéléré pour un développement accéléré

1. Caractérisation du pathogène : SARS-CoV-2
2. Définition de l'antigène : Spike
3. Mise au point d'un modèle animal: Hamster – Primates non humains
4. Définition de la plateforme vaccinale optimale : mRNA, vecteurs viraux
5. Conduite d'essais cliniques: accélérée
6. AMM: accélérée

Finalement le facteur limitant pourrait être la mise en œuvre de politiques d'immunisation



Un certain nombre de points restent à connaître

1. Le ***niveau d'efficacité des vaccins dans diverses populations***
2. Leur capacité à jouer à la fois sur la gravité de la maladie (***immunité individuelle***) et sur le portage viral (***immunité collective***)
3. Leur capacité à être efficaces après ***une seule dose*** (possible avec des vaccins vivants atténués et des vecteurs viraux).
4. L'***évolution de la pandémie*** : la nécessité d'une immunisation ciblée ou à grande échelle
5. L'évolution du virus (risques de mutation)
6. La durée de la protection
7. Et enfin ***l'adhésion des populations cibles***

Merci pour votre attention

Liens utiles : Immunologie de l'infection SARS-CoV2

Journées Fédération d'immunologie / société française d'immunologie :

https://immunology.fr/les-jeudis-de-la-sfi-federation/

Document de synthèse HAS:

Disponible très prochainement sur le site de l'HAS

https://www.has-sante.fr/