

Vaccins Covid

Les différents types

Daniel MARC
Infectiologie et Santé Publique, INRAE UMR-1282



Les vaccins n'ont pas été créés en un an

20 à 25 ans de recherche

- SARS de 2003 → Le bon antigène = SPIKE (S)
- MERS en 2012
- Zika 2016
- Ebola 2014-2016

(pour ces vaccins, le plus généralement recherche préclinique, parfois clinique 1&2, voire phase 3 dans le cas d'Ebola en Afrique de l'Ouest)

VACCINER : COMMENT ?

I – Le plus simple : virus tué (inactivé)

CoronaVac (Chine)

quelques microgrammes de virus tué, avec adjuvant

Phases 1 & 2 : séroconversion >95% (anticorps)

(Xia 2021 The Lancet : phases 1&2 Safety, tolerability, and immunogenicity)

Valneva (St Herblain, et UK)

Virus produit sur cellules Vero, inactivé. Adjuvant alum + CpG 1018

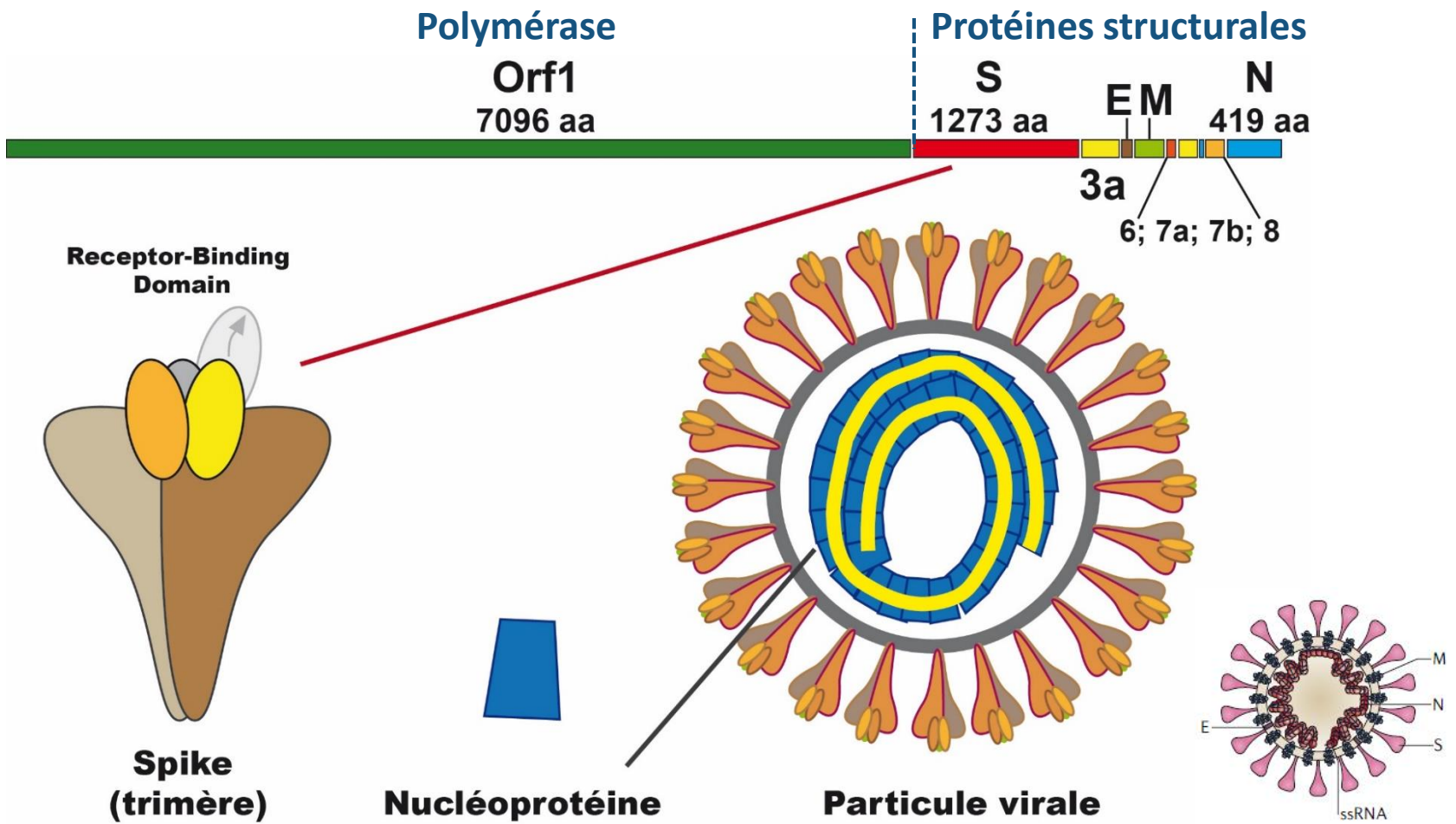
Phases 1&2 : séroconversion 90 à 100%

II – Plus souple et versatile :

Choisir un antigène viral

Les antigènes viraux : spike (S, RBD) et nucléoprotéine (N)

Carte schématique du génome viral



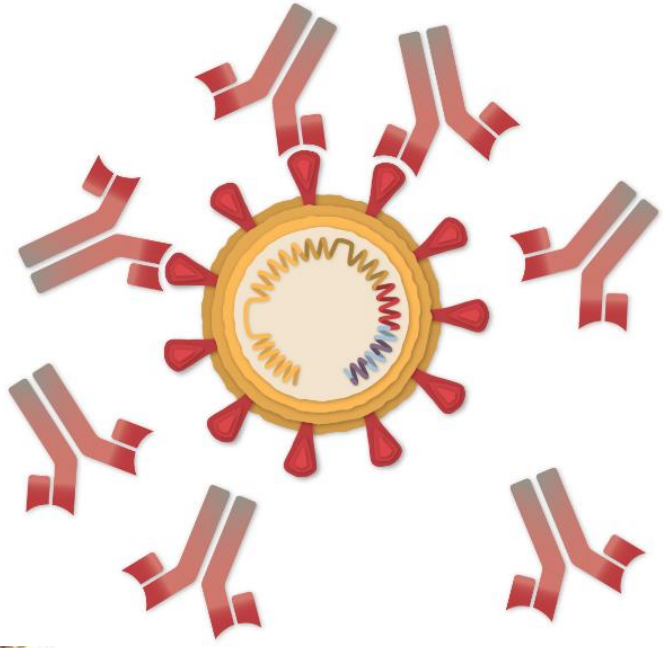
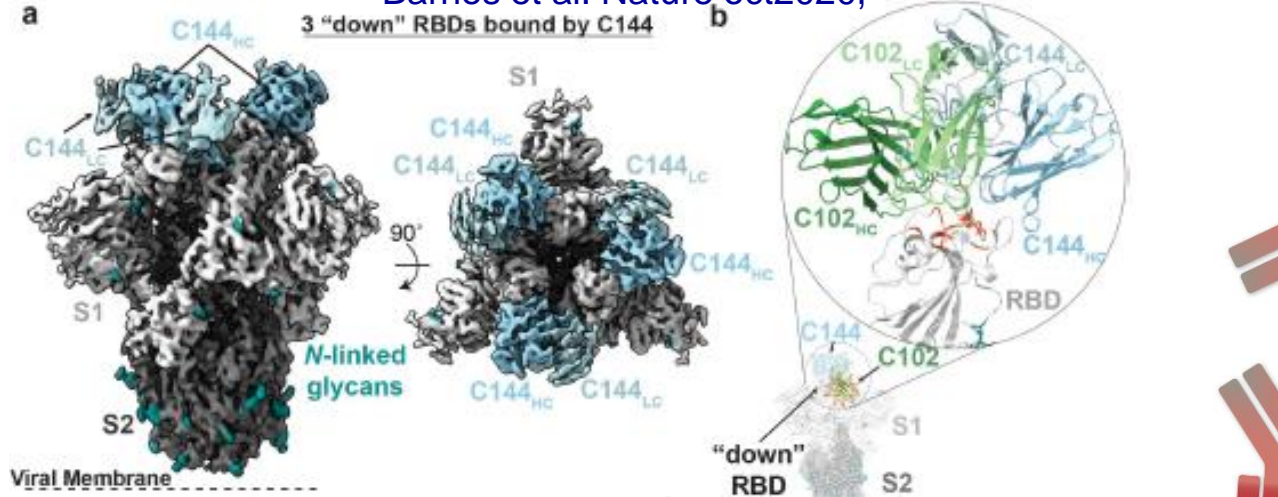
Chez les convalescents, anticorps Spike et NP
Spike : déjà éprouvé pour SARS et MERS

Les anticorps neutralisants paralysent la Spike

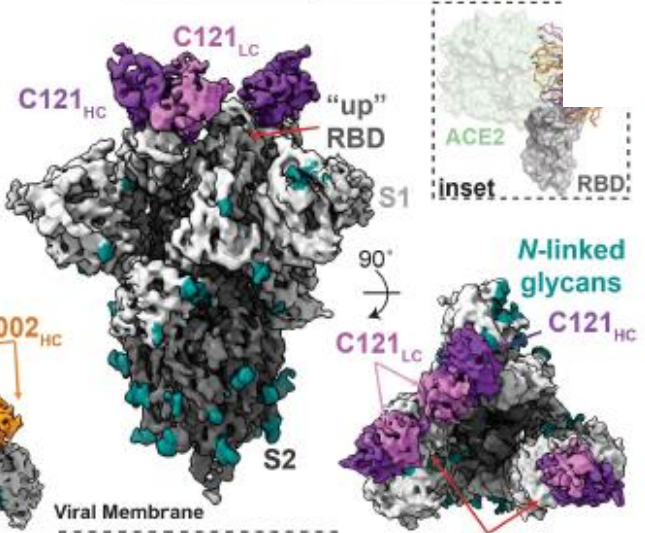
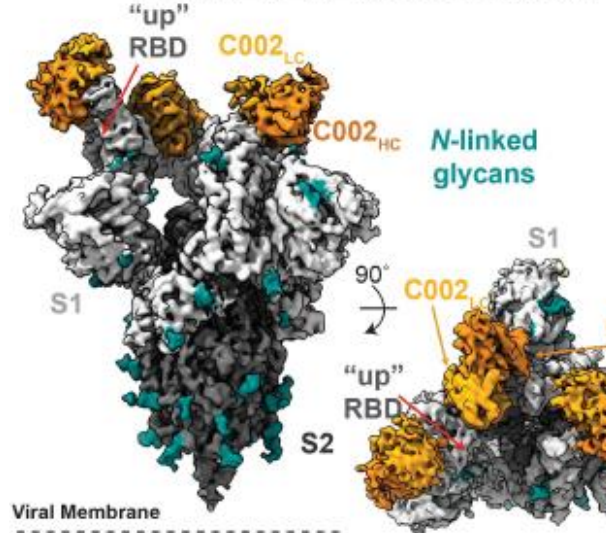
Ils neutralisent le virus

structures de complexes Spike-anticorps (mAb C144, C102, C002, C121)

Barnes et al. Nature oct2020,



a 2 "down" / 1 "up" RBD bound by C002



A - Vacciner avec l'antigène purifié

Protéine recombinante Spike (S)

NOVAVAX, (Gaithersburg, MD, USA) : (Shinde Feb 2021 medRxiv)

- **S recombinante**, trimérique (cellules d'insecte)
- adjuvant « Matrix-M » à base de saponine

Phase 3 en cours (UK, South-Africa): 2 x 5 microgrammes (~30 pmoles) à J0 et J21

efficacité >85% en UK

En cours de validation aux USA

SANOVI (France) → échec (erreur de sous-dosage en phase clinique)

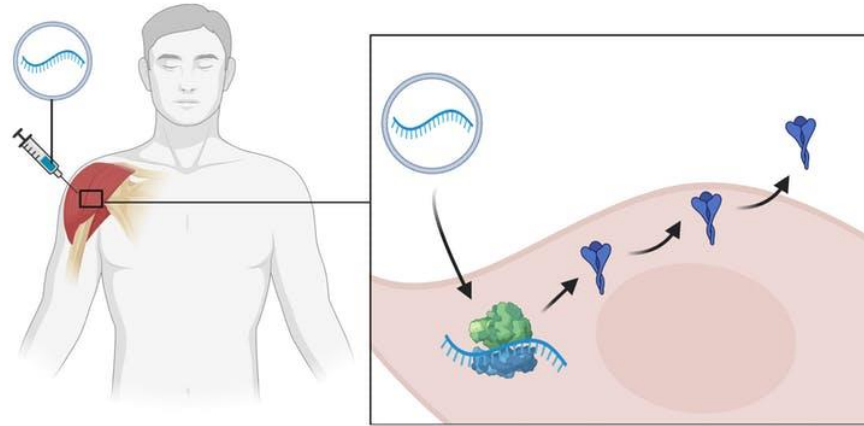
Virus-like particles (VLP)

Une vingtaine de projets en cours

B - Faire exprimer l'antigène par nos cellules

Intérêt : aussi une réponse cellulaire (pas seulement anticorps)

I – ARN messenger



Pfizer-BioNTech, BNT162b2 (« Comirnaty »)

- spike entière, 2 x 30 microgrammes (~25 picomoles ARNm), à J0 et J21

ARN transcrit in vitro, inclus en lipid nanoparticles

Walsh et al. NEJM 2020 ; Polack et al., NEJM dec2020

Moderna, mRNA-1273

- 2 x 100 microgrammes (~80 picomoles ARNm) J0 et J21

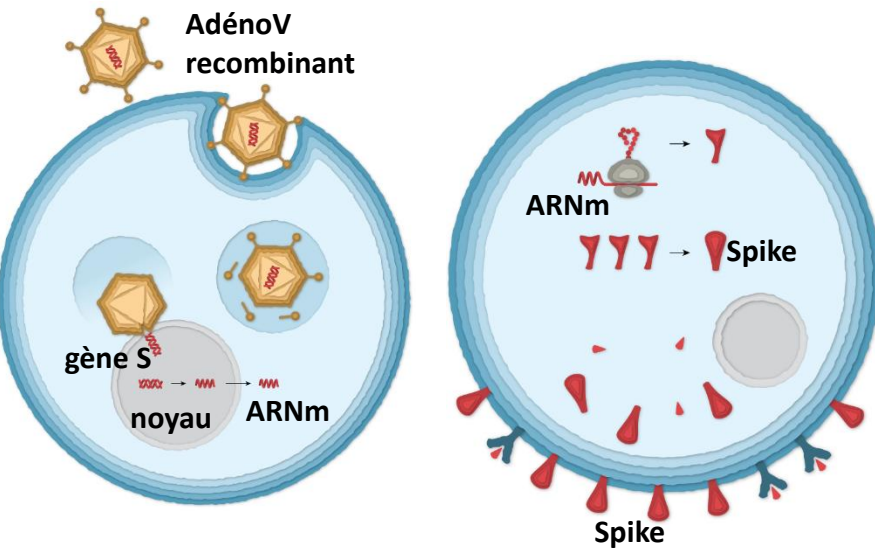
ARN transcrit in vitro, inclus en lipid nanoparticles SM-102

Corbett et al., Nature 5 août 2020 ; Baden et al. NEJM dec2020

Et plus de 30 projets en cours, ~10 en phase clinique, ~20 préclinique (CureVac, ..Sanofi)

B - Faire exprimer l'antigène par nos cellules

II – Introduire le gène S dans les cellules



Encore plus efficace avec un vecteur viral : Adénovirus recombinants

Virus = véhicule
il ne se multiplie pas (Replication-defective)

Astra-Zeneca : Chimpanzee Adeno = « ChAdOx1 »

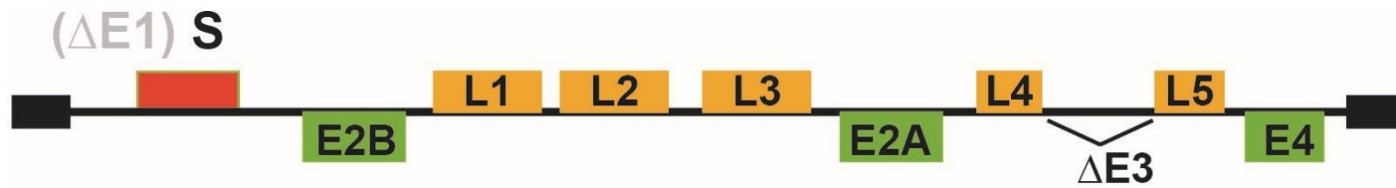
Voysey 2021 The Lancet

Johnson&Johnson (Janssen) : Ad26 (human AdenoV type 26)

Mercado 2020 Nature, Sadoff 2021 NEJM

Sputnik : human Adeno, Ad26 puis Ad5 (Luganov 2021 The Lancet)

Les Adéno recombinants (OGM)



Carte génétique d'un Adenovirus recombinant (~30kb)

1ere dose

2^e dose

Astra-Zeneca : ChAdOx1

Produit sur HEK293

5×10^{10} ----- 21 jours ----- 5×10^{10}
 $>2,5 \times 10^8$ pfu

JnJ (Janssen) : Ad26

Produit sur PER.C6

5×10^{10}
 $>8 \times 10^8$ pfu

Sputnik :

Ad26

PER.C6 ?

Ad5

10^{11}

----- 21jours ----- 10^{11}

CanSino

Ad5

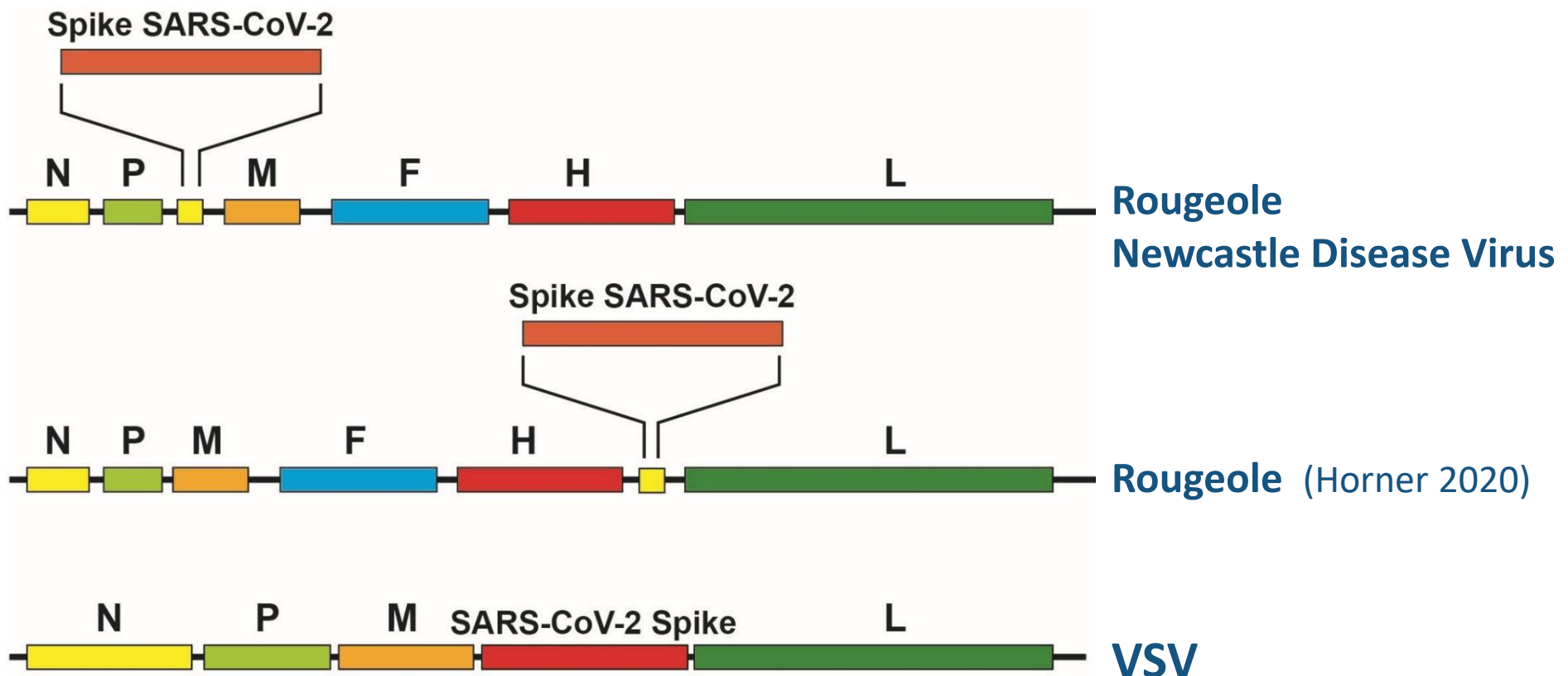
dose unique (phase 3 en cours)

B - Faire exprimer l'antigène par nos cellules

III – Autres vecteurs viraux

Virus vivants atténués (réplicatifs)

En phase 1 ou 2 d'essai clinique



Que signifie “Taux de protection” ?

Placebo et vaccinés sont pris dans la même population

Ils subissent les mêmes conditions épidémiques

A partir de J 14, on compte les cas cliniques

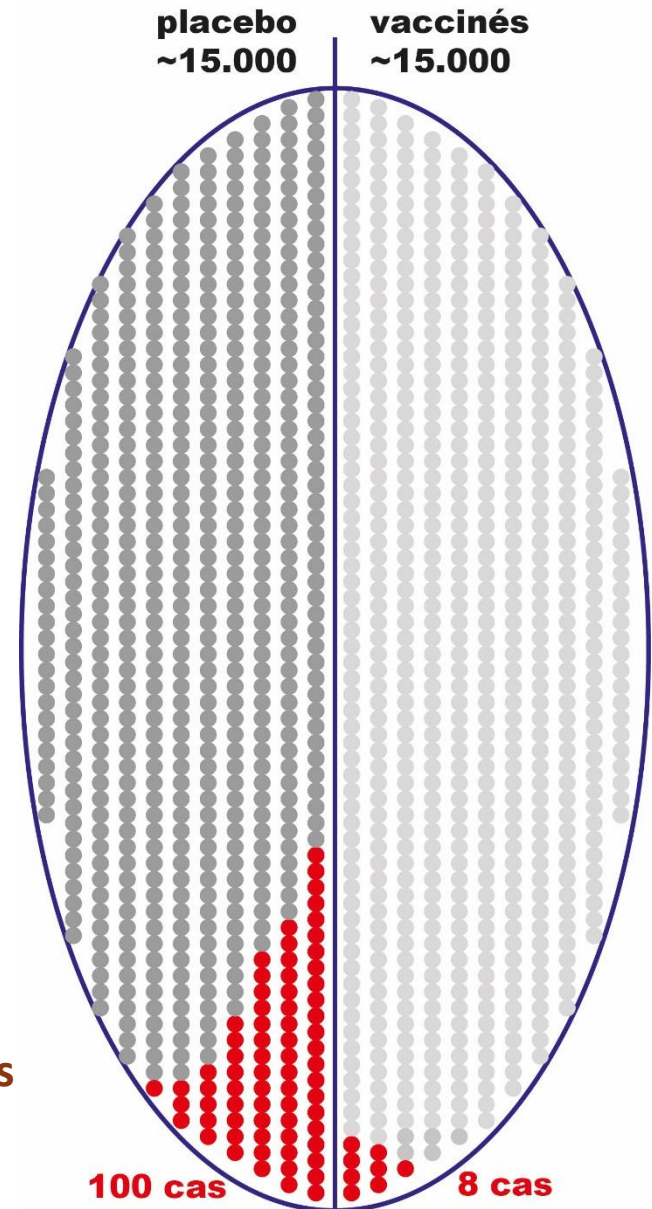
On calcule comme indiqué (schéma)

Mais que compte-t-on exactement ?

- Les cas malades
- Les cas sévères
- Le nombre d'infections

Si les critères ne sont pas les mêmes,
les tests de phase 3 (efficacité) ne sont pas comparables

Idem si les conditions épidémiques ont changé



Empêchent-ils l'infection?

Diminuent-ils la circulation virale ?

Exemple du poliovirus

Le vaccin inactivé protège essentiellement contre la maladie
(essentiellement anticorps)

Le vaccin atténué est plus efficace contre la circulation du virus
(anticorps + immunité cellulaire)

Mais ces affirmations ne sont pas 100% « tout ou rien »

Même si les anticorps ne bloquent pas à 100% la multiplication du virus, ils diminuent cette multiplication, ainsi que la charge virale et l'excrétion

Adapter les stratégies pour vacciner plus

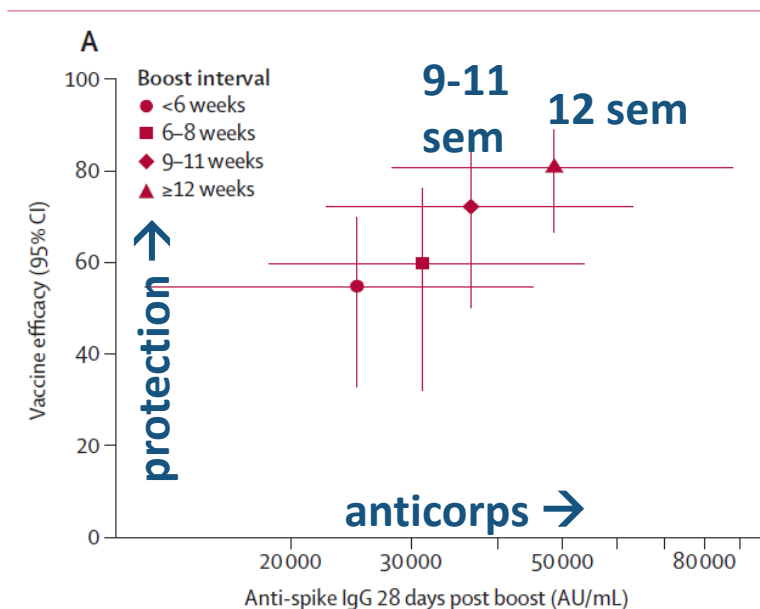
Espacer les deux doses

Essais vaccinaux : J0 et J21

Augmenter le délai

- Plus de personnes vaccinées
- Finalement meilleure protection

(Voysey, 2021)



Post-Covid : une dose suffit (Manisty, 2021 ; Predecki 2021)

Combiner les vaccins « mix and match »

→ des essais en cours

Spencer, 2021 : self-amplifying RNA + AZ

AstraZeneca + Pfizer

AstraZeneca + Sputnik

Les effets indésirables

Très fréquents (>10%) : forte réaction inflammatoire locale, réactions systémiques (fièvre, myalgies, fatigue)

Fièvre, myalgies, syndrome grippal 24-48h (Astra-Zeneca chez les jeunes)

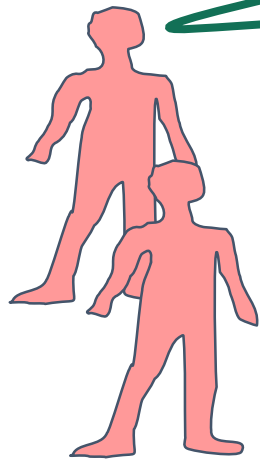
Thromboses

Vaccin AZ, Europe : 34 millions vaccinés, >222 cas suspects (1ere dose), > 30 morts (EudraVigilance, 4 avril)

JnJ : 6.8 millions vaccinés USA, 6 cas rares de thrombose dont 1 mort (femmes 18-48 ans)

extrêmement rares (< 1 par million), donc non détectables en essais cliniques

Précaution : la HAS préconise désormais le vaccin AstraZeneca pour les plus de 55 ans



Ça fait mal !



Ça sauve
la vie !

Entre la peur et l'Espoir, il faut choisir

Vaccins ARNm
Adéno recombinants

Pfizer-BioNTech, Moderna
AstraZeneca, Johnson&Johnson

Spike recombinante
Virus tué

NOVAVAX (USA)
Valneva

Vecteurs réplicatifs

Rougeole, NDV, VSV ?