

Vaccins COVID 19 : quelques données scientifiques récentes

Gilles Folléa, MD, PhD, HDR

Maryvonne Delamaire, Biologiste médical, PhD

11/02/2021

Introduction

Sujet d'actualité brûlant, communication prolifique, grande difficulté de se faire une opinion.

- **Objectif:** présenter de façon simple des données scientifiques récentes, en réponse à des questions courantes sur les vaccins COVID 19.
- **Méthode:**
 - ✓ Revue (de type « *amateur éclairé* ») de données scientifiques publiées, **non exhaustive**
 - ✓ Focus sur les 3 vaccins disponibles en France
 - ✓ Approche **EXCLUSIVEMENT SCIENTIFIQUE**, à l'exclusion de toute autre (eg économique, politique).

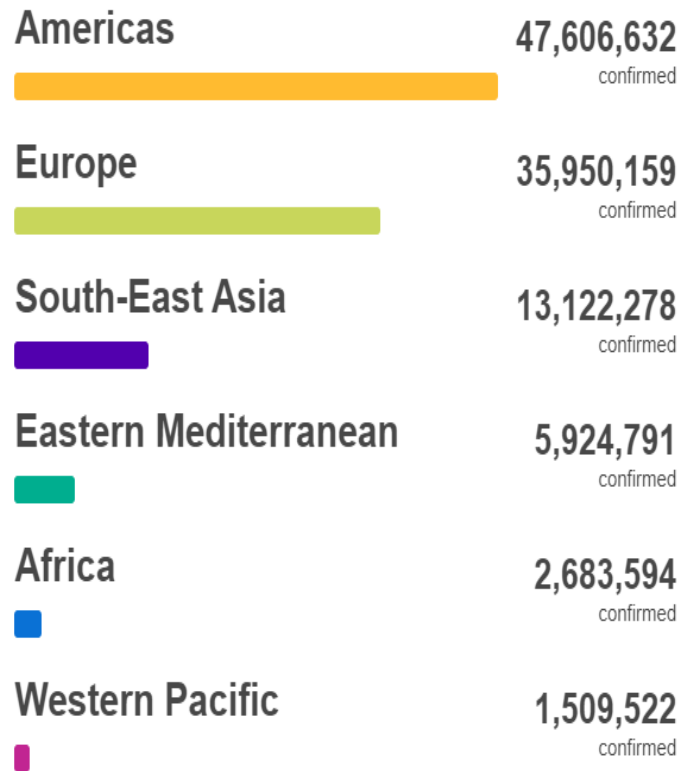
Plan de la présentation

- **Infections par COVID 19: contexte**
- **Quelques connaissances utiles pour comprendre: virus, infection virale, réaction immunitaire**
- **Principes des vaccins COVID-19, différents types**
- **Vaccins à ARN messenger: Pfizer-BioNTech, Moderna**
- **Vaccins vectorisés: Astra Zeneca**
- **Quel futur pour les vaccins à ARNm?**

Conflits d'intérêts: aucun

Infections par COVID 19: contexte

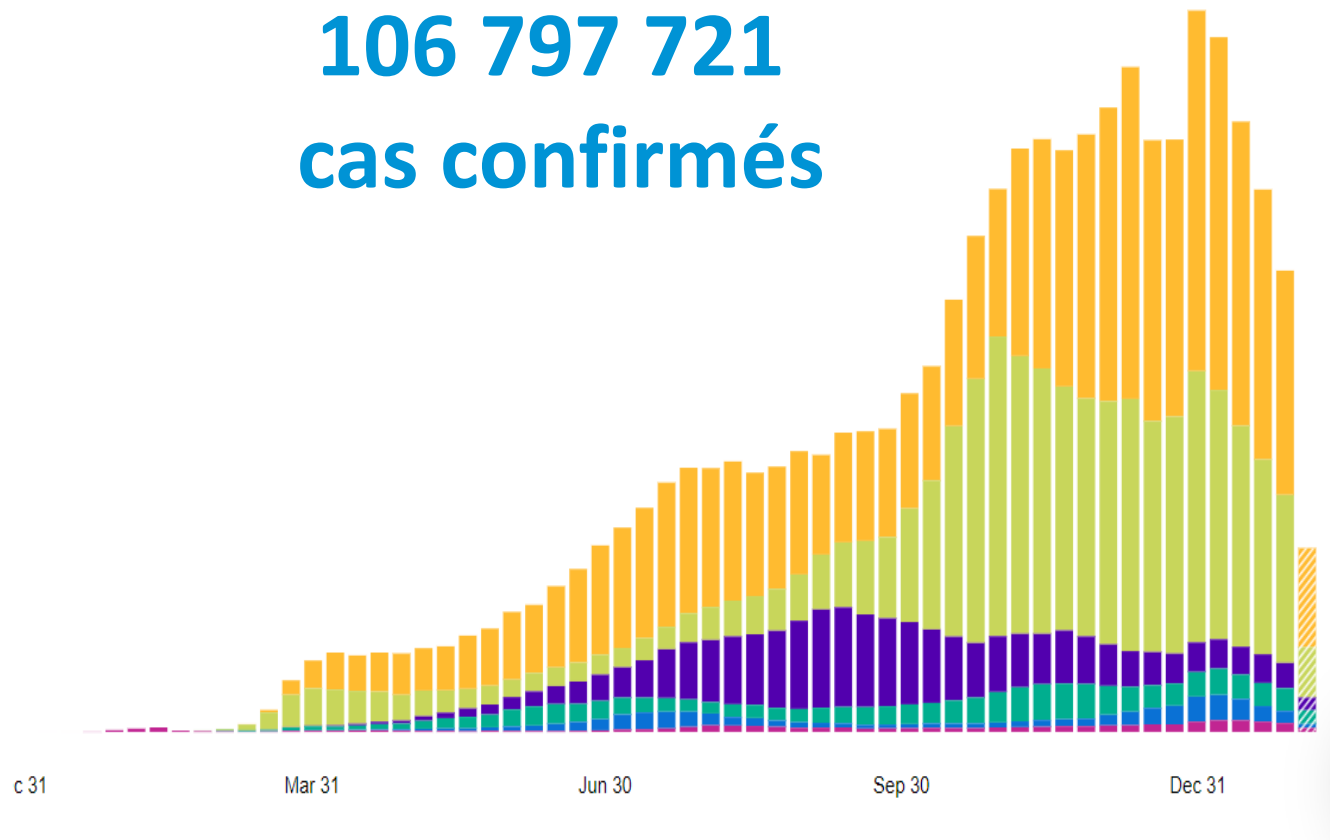
Cas COVID 19 confirmés: rapports OMS au 11/02/2021



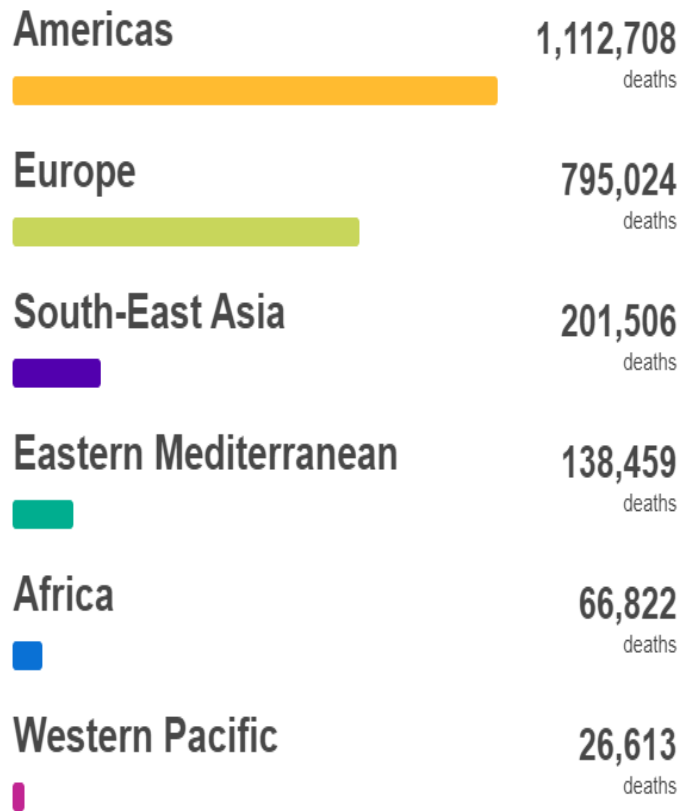
Source: World Health Organization

▨ Data may be incomplete for the current day or week.

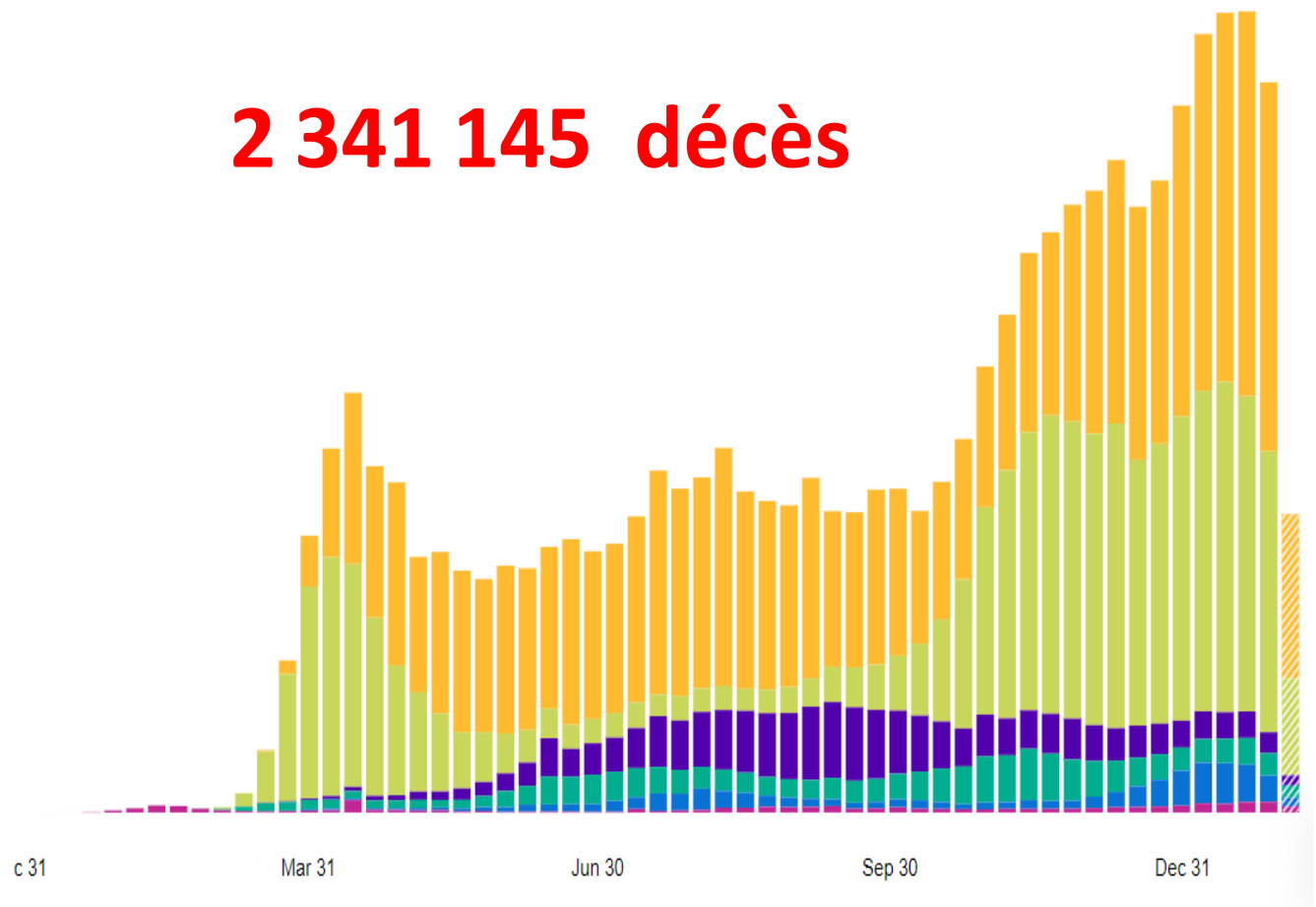
106 797 721
cas confirmés



Décès COVID 19: rapports OMS au 11/02/2021



2 341 145 décès



Source: World Health Organization

Data may be incomplete for the current day or week.

COVID 19-France: chiffres clés au 11/02/2021



Conséquences du COVID 19 6 mois après hospitalisation

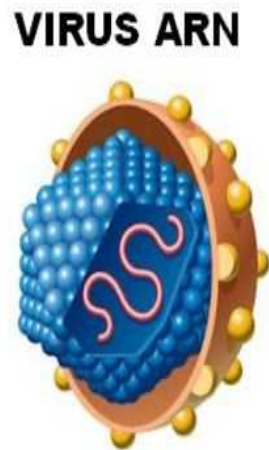
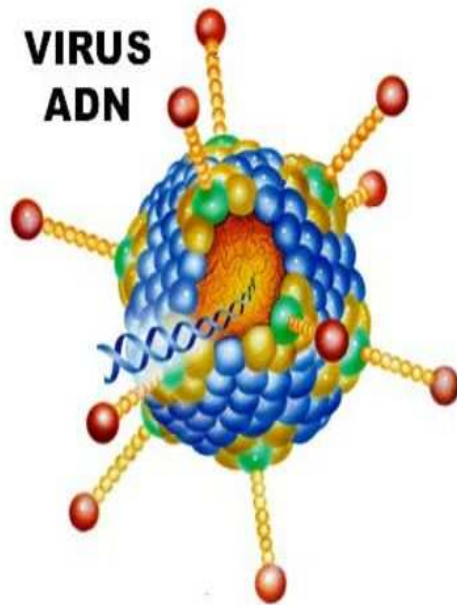
Huang et al Lancet 08/01/2021

- **Méthode:** étude de 1 733 patients COVID-19 6 mois après sortie d'hôpital (Wuhan, entre 07/01 et 29/05/2020)
- **Principaux résultats**
 - Au moins un symptôme: **76%**
 - Fatigue ou faiblesse musculaire: **63%**
 - Troubles du sommeil: **26%**
 - Anxiété ou dépression: **23%**
 - Tests fonctionnels pulmonaires (n=390) altérés: **22-56%** (+ si score de gravité de la maladie initiale + élevé)

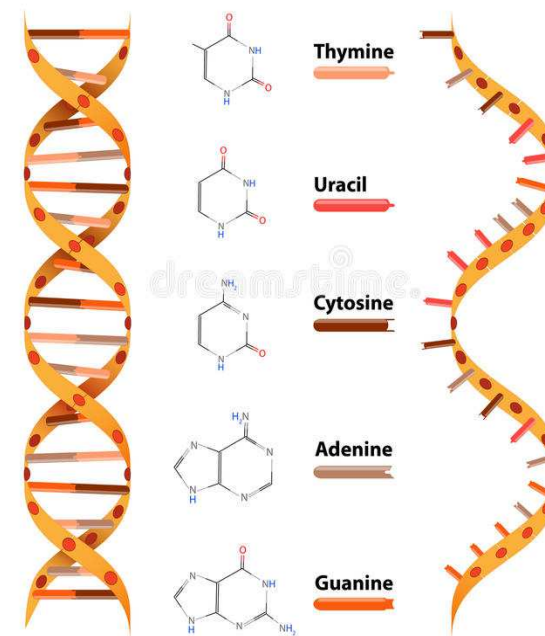
Anticorps neutralisants (n=94 patients testés)		
Phase aigue	96.2%	Titre médian: 19
Suivi	58.5%	Titre médian: 10

**Quelques connaissances utiles
pour comprendre : virus, infection virale,
réaction immunitaire**

Le génome des virus

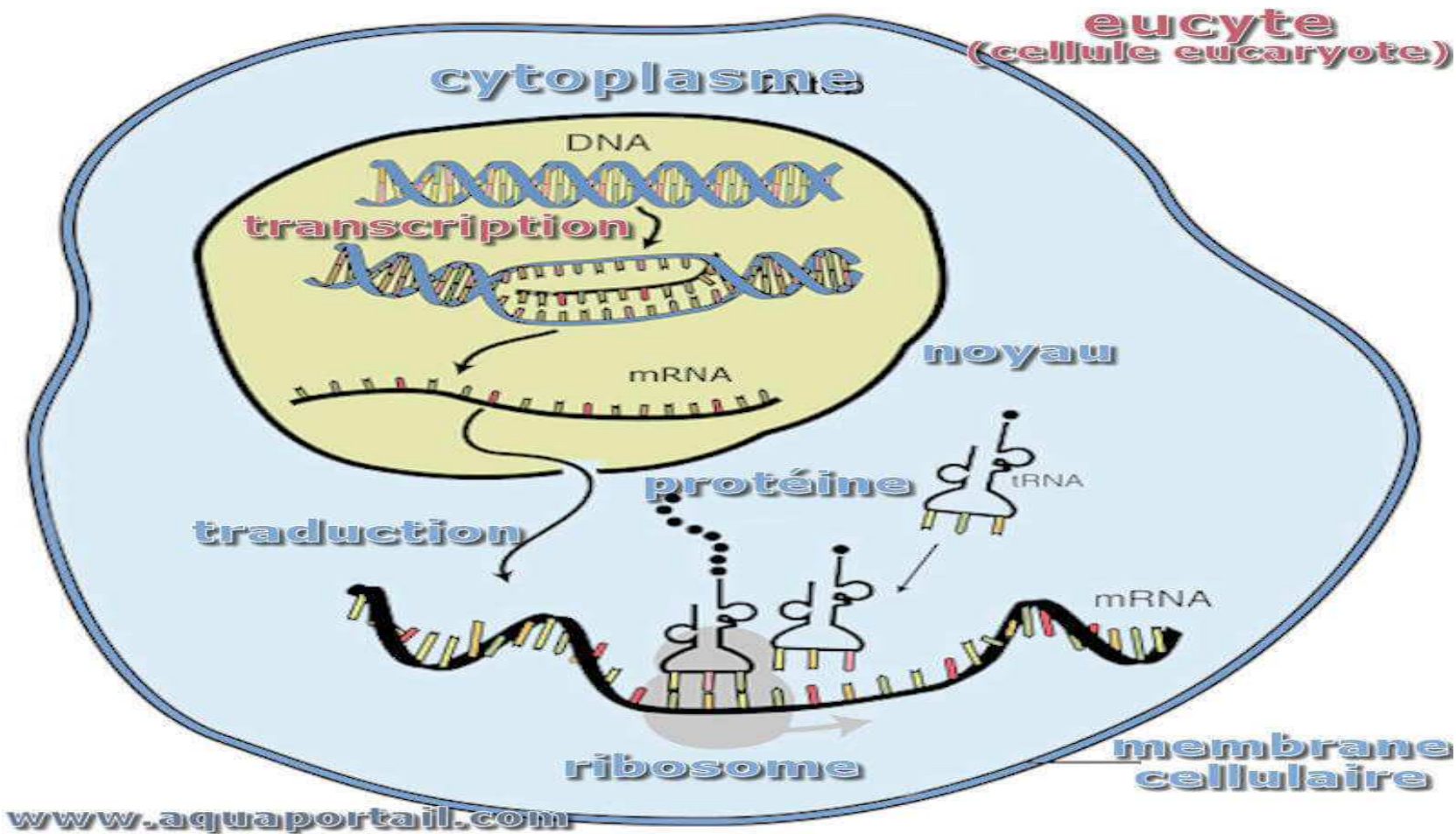


DNA and RNA structure



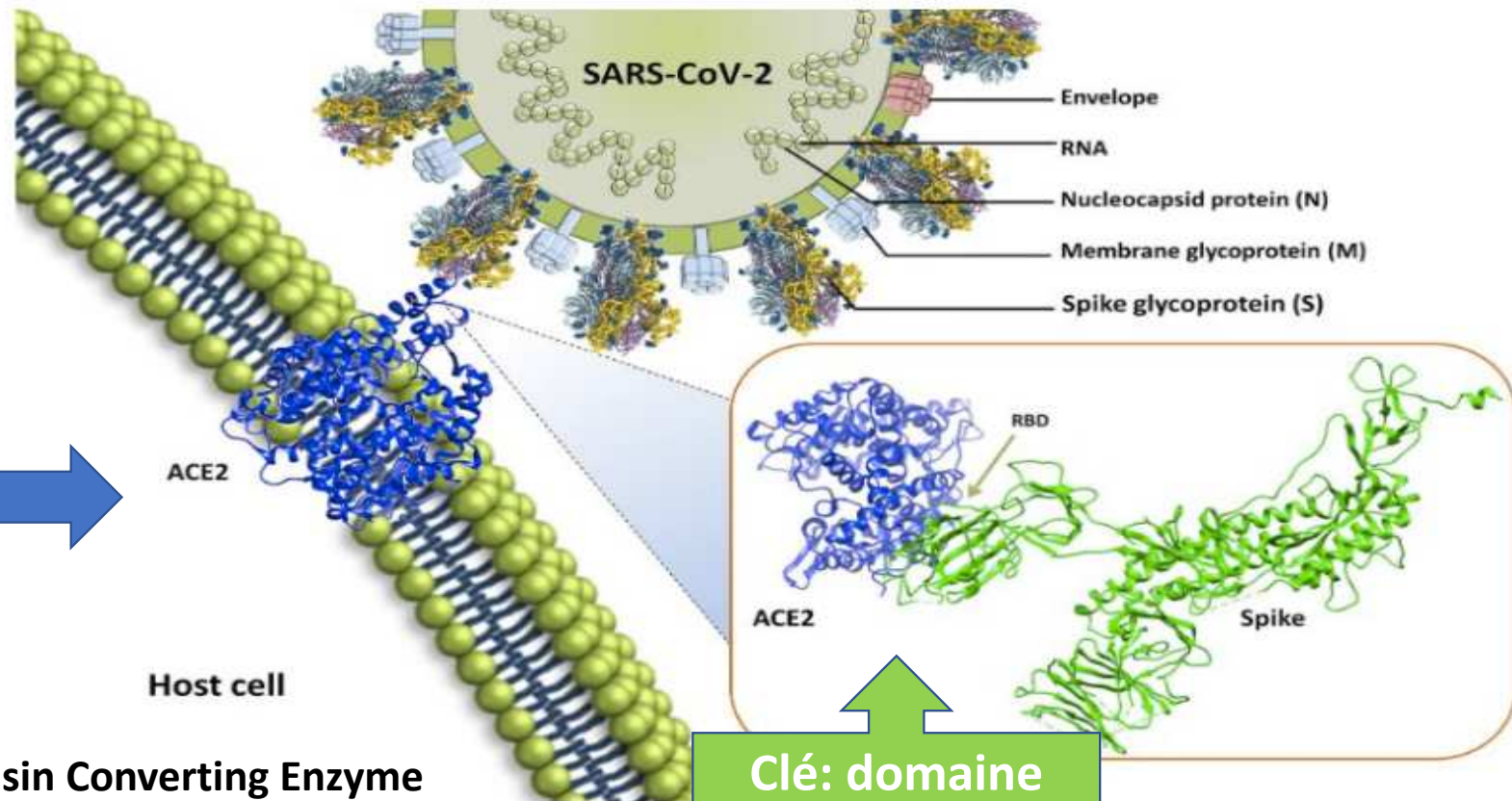
Le SARS COV 2, responsable de la COVID 19 est un virus à ARN (acide ribonucléique)
NB: ADN (acide désoxyribonucléique)

Acides nucléiques et synthèse protéique



Les virus
utilisent
cette
machinerie
cellulaire
pour se
répliquer

Entrée du Coronavirus dans une cellule cible



Serrure:
récepteur
ACE2

ACE2

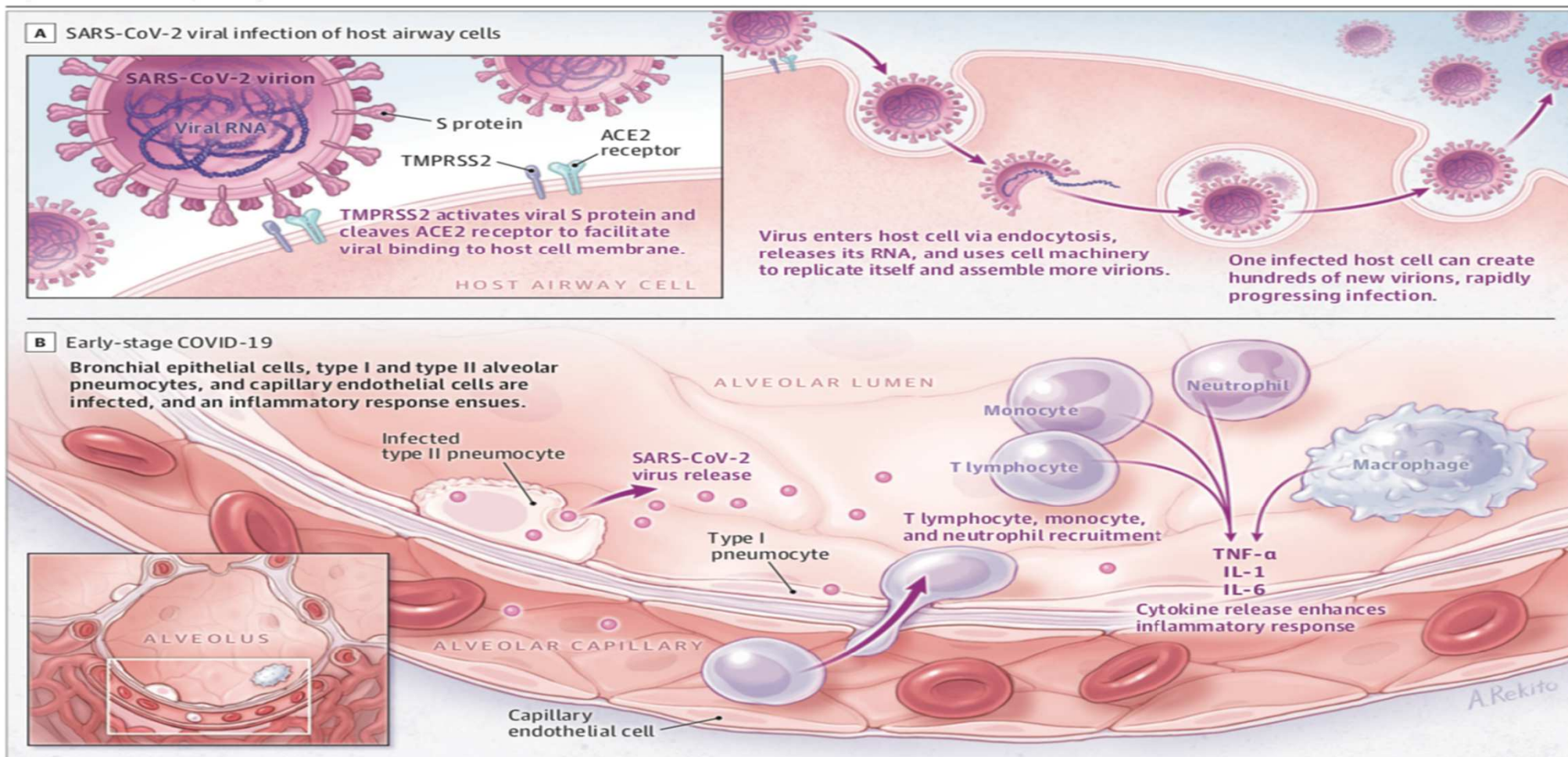
Host cell

ACE: Angiotensin Converting Enzyme

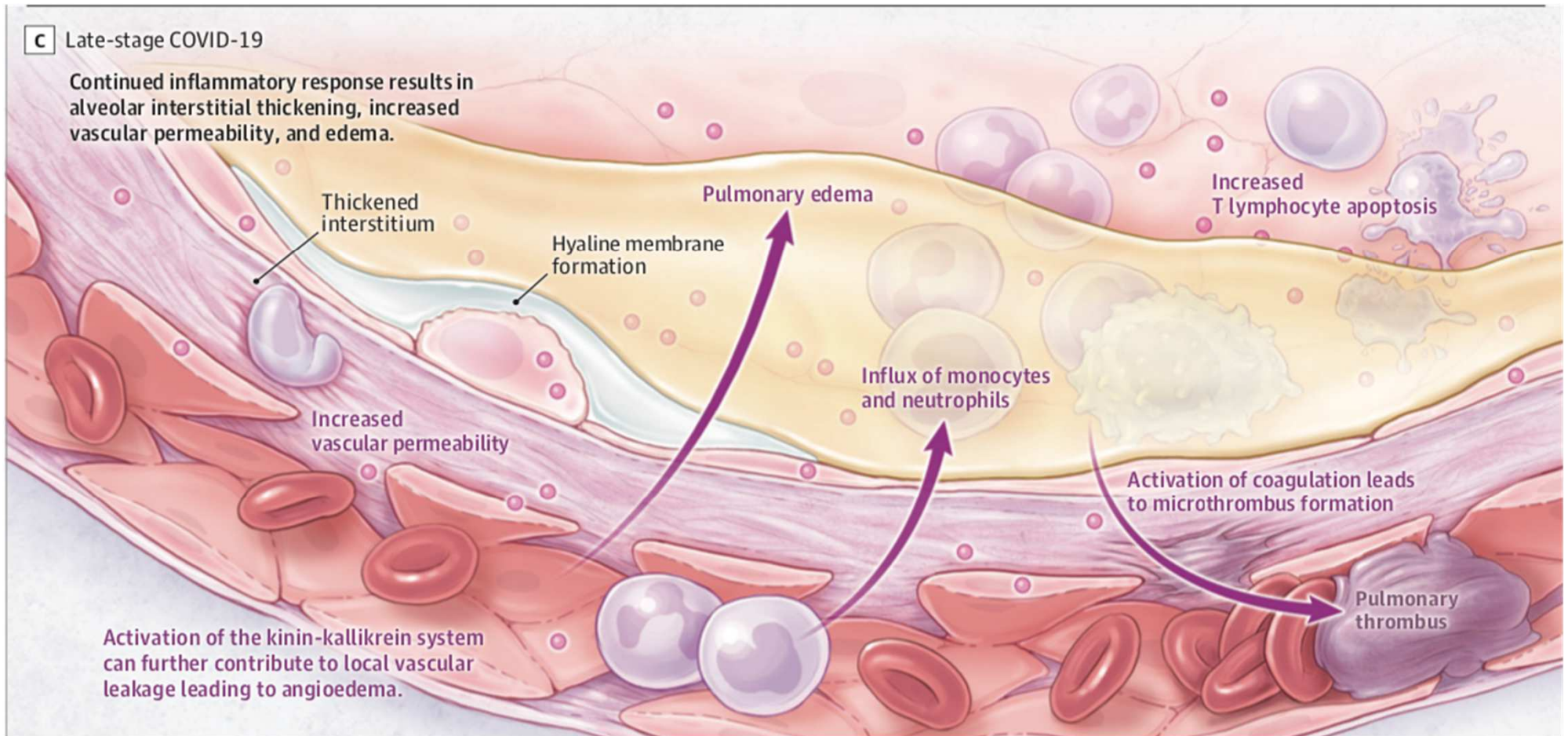
Clé: domaine
RBD protéine S

RBD: Receptor Binding Domain
Spike protein: spicule

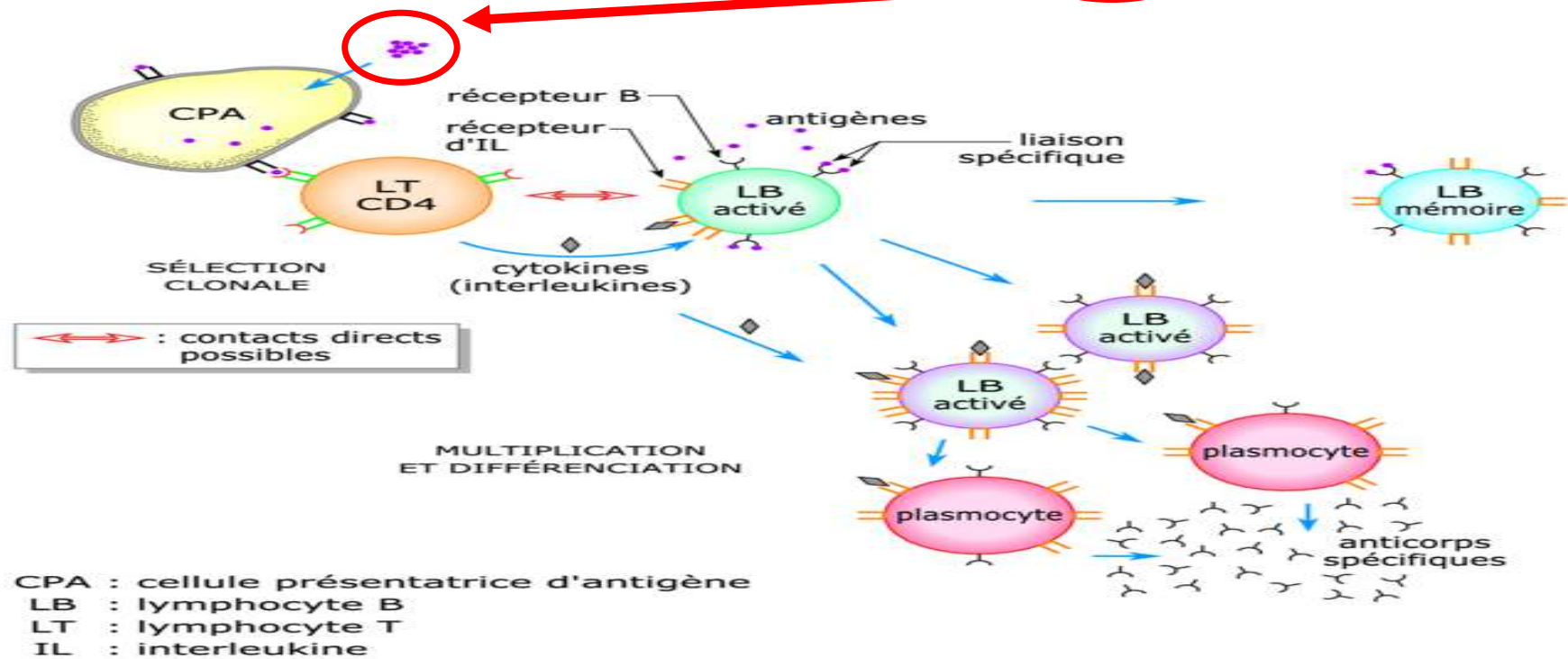
COVID-19: mécanismes précoces



Syndrôme respiratoire aigu sévère COVID-19: mécanismes tardifs



Production d'anticorps contre un agent étranger (antigène), eg un virus



Principes des vaccins COVID-19, différents types

Principes des vaccins COVID-19

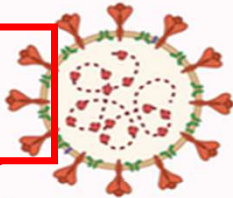
- **But:** permettre au système immunitaire de déclencher une **réponse immune spécifique** contre le SARS-CoV-2 et de le **neutraliser** avant le développement de la maladie Covid-19 (ou d'en **atténuer** les effets).
- La majorité des vaccins cible la **protéine spike** du virus.
- Déclencher des anticorps contre cette protéine permet de **protéger contre l'infection**
 - Hypothèse initiale basée sur l'expérience antérieure avec d'autres coronavirus
 - Vérifiée avec les vaccins développés au-delà de la phase 3.

Différents types de vaccins COVID-19 *Alno et al. Biochimie Nov 2020*

a. Vaccins inactivés

Les vaccins inactivés contiennent du SRAS-CoV-2 inactivé par traitement chimique

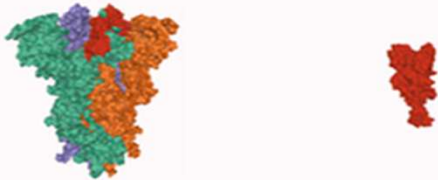
Novavax
Sanofi-GSK



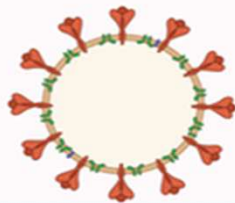
b. Vaccins à protéines recombinantes

Vaccin composé de spicules recombinés

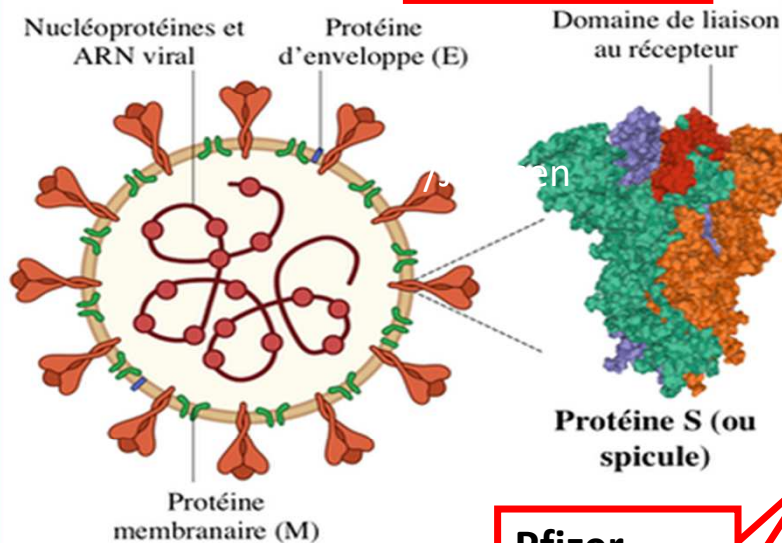
Vaccin composé de domaines de liaison au récepteur recombinés



Les particules pseudo-virales ne contiennent pas d'ARN viral mais expriment des protéines S, M et E à leur surface



AstraZeneca
J&J/Janssen
Merck-IP
Sputnik

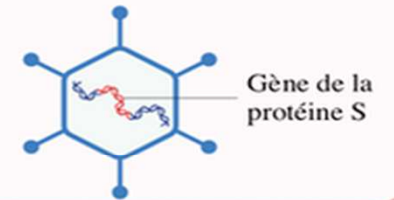


SRAS-CoV-2

Pfizer
BioNTech
Moderna

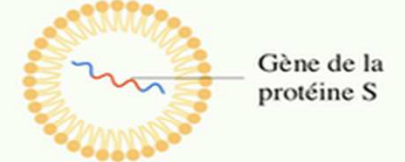
c. Vaccins à vecteur viral

Les vaccins à vecteur viral sont composés d'un autre virus modifié pour qu'ils expriment la protéine S



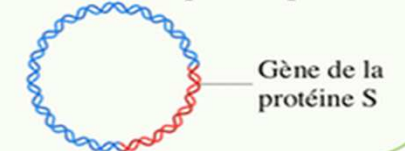
d. Vaccins à ARN

Les vaccins à ARN sont composés de nanoparticules de lipides dans lesquelles se trouve l'ARN.



e. Vaccins à ADN

Les vaccins à ADN sont composés d'un ADN circulaire codant pour la protéine S



Phases réglementaires des études cliniques de développement vaccinal

Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV
Sécurité (tolérance) Immunogénicité: anticorps	Sécurité (tolérance formulation finale) Dose/ efficacité: schéma de vaccination	Efficacité (protection) en situation réelle Sécurité (tolérance)	Pharmaco-épidémiologie
1^{ère} administration chez l'homme	Définition de dose et calendrier	Études à grande échelle avec groupe témoin	Etudes Post-AMM
N = dizaines	N = centaines	N = milliers	N > 10 000

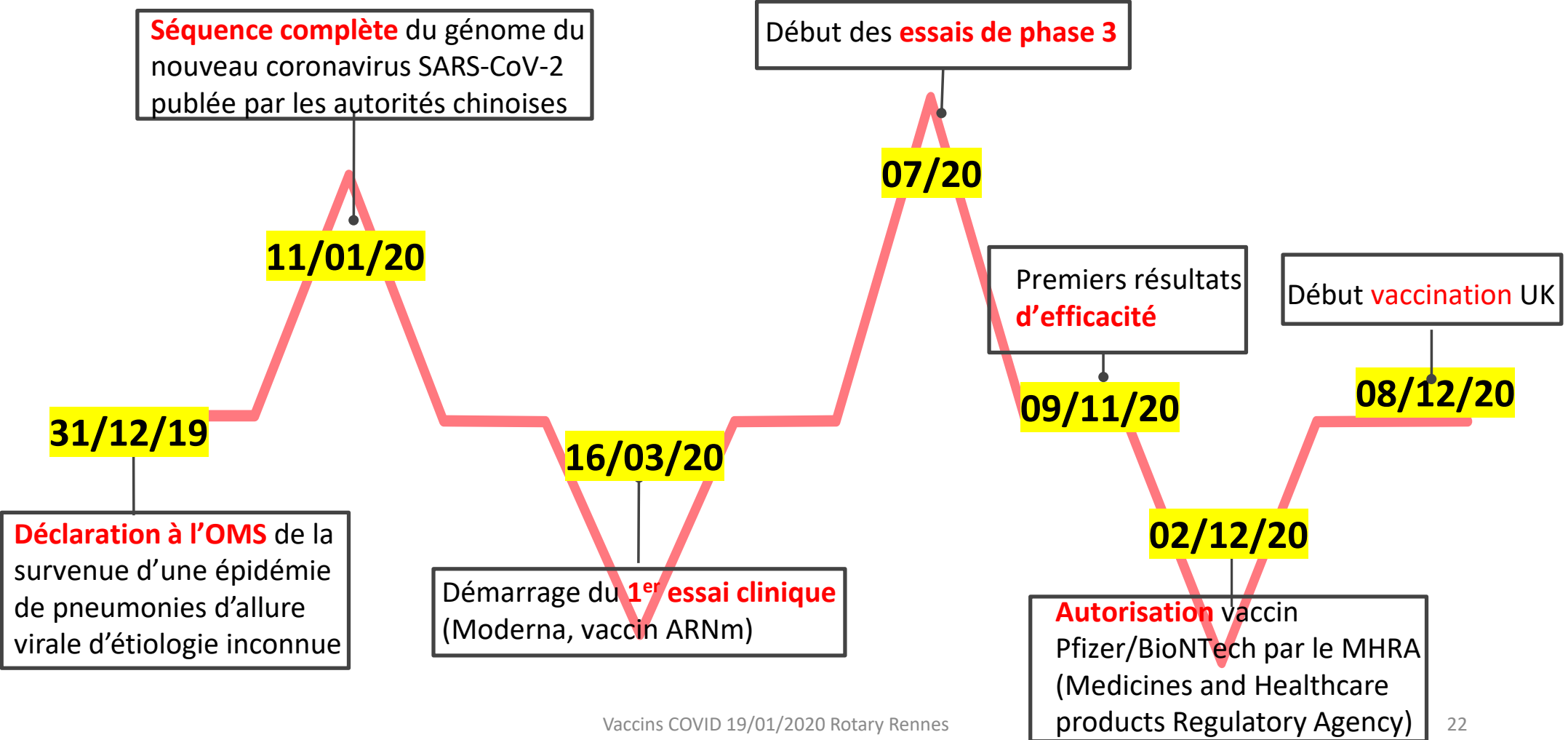
Vaccins COVID 19 à ARNm

Vaccins COVID 19 à ARNm: une vidéo simple

Société de Pathologie de Langue Française, 29/12/2020

- <https://youtu.be/Dj24-PBPj5s>

Calendrier de développement des premiers vaccins RNA



Un délai de développement exceptionnellement court, mais conforme aux réglementations en vigueur

- Progrès scientifiques en immunologie et virologie, eg séquençage du coronavirus dès janvier
- Recherche et technologies développées antérieurement pour d'autres vaccins, en préparation d'une maladie virale émergente: eg identification de la protéine S comme antigène cible lors des épidémies précédentes d'autres coronavirus (SARS COV 2003, MERS COV 2012)
- Exceptionnelle mobilisation des équipes de recherche et des Etats (financement)
- Anticipation (industriels et Etats) pour le développement industriel de la production
- Mobilisation des volontaires pour réaliser les essais cliniques rapidement
- Collaboration très efficace entre recherche, industrie et autorités réglementaires

Données d'efficacité des vaccins ARN

FP Polack et al NEJM 10/12/2020; LR Baden et al NEJM 30/12/2020

Pfizer-BioNTech

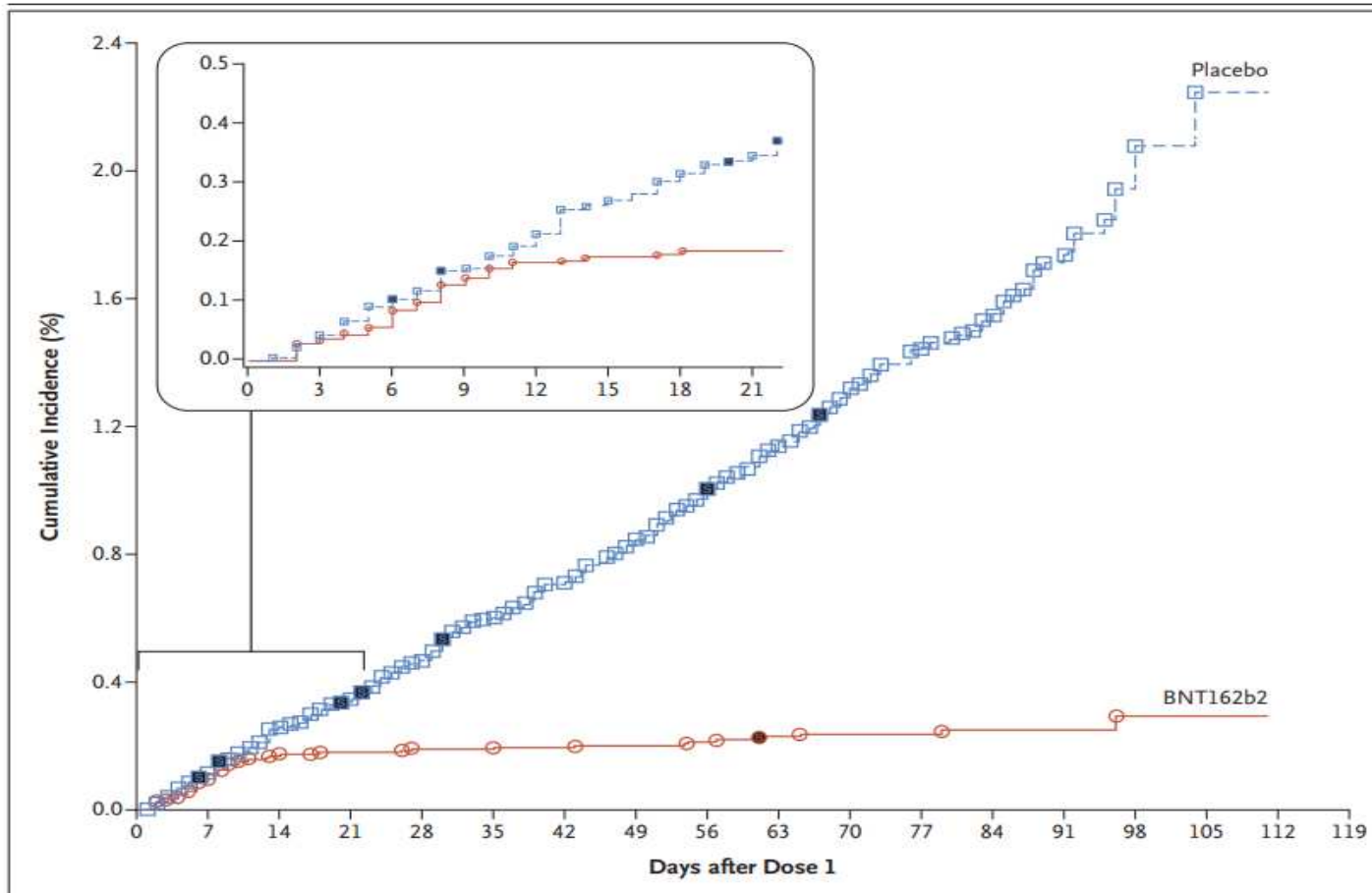
- Population étudiée
 - Groupe vaccin: 18 198 patients
 - Groupe placebo: 18 325 patients
- **Efficacité après la dose 2**, cas de Covid-19 symptomatiques
 - Groupe vaccin: **8 (1 grave)**
 - Groupe placebo: **162 (9 graves)**
 - Efficacité: **95%**

Moderna-NIH

- Population étudiée
 - Groupe vaccin: 14,134 patients
 - Groupe placebo: 14,073 patients
- **Efficacité après la dose 2**, cas de Covid-19 symptomatiques
 - Groupe vaccin: **11 (0 grave)**
 - Groupe placebo: **185 (30 graves, 1 †)**
 - Efficacité: **94%**

Pas de variation d'efficacité avec âge, sexe, problèmes médicaux sous-jacents

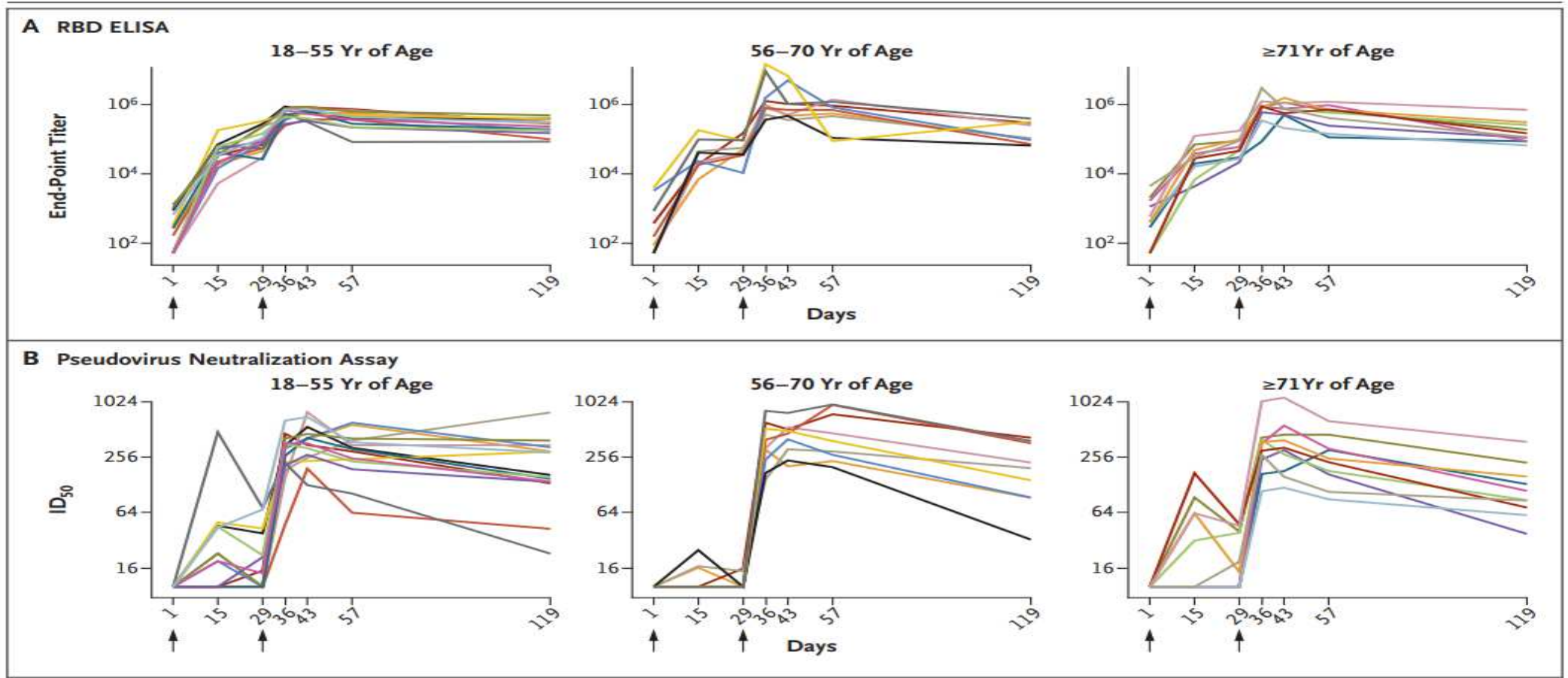
Présentation graphique de l'efficacité (Pfizer-BioNTech)



Efficacité vaccinale à partir de **J 12 de la 1^{ère} dose**

Durabilité des réponses anticorps à un vaccin mRNA (Moderna)

AT Widge et al NEJM 07/01/2021



Données de sécurité des vaccins Pfizer BioNTech et Moderna

FP Polack et al NEJM 10/12/2020; LR Baden et al NEJM 30/12/2020

- **Réactogénicité:**

- ✓ Réactions plus fréquentes chez les vaccinés
- ✓ Douleur au point d'injection
- ✓ Fatigue, maux de tête, douleurs musculaires, frissons ou fièvre, légers à modérés; plus fréquents après la dose 2 et chez les plus jeunes

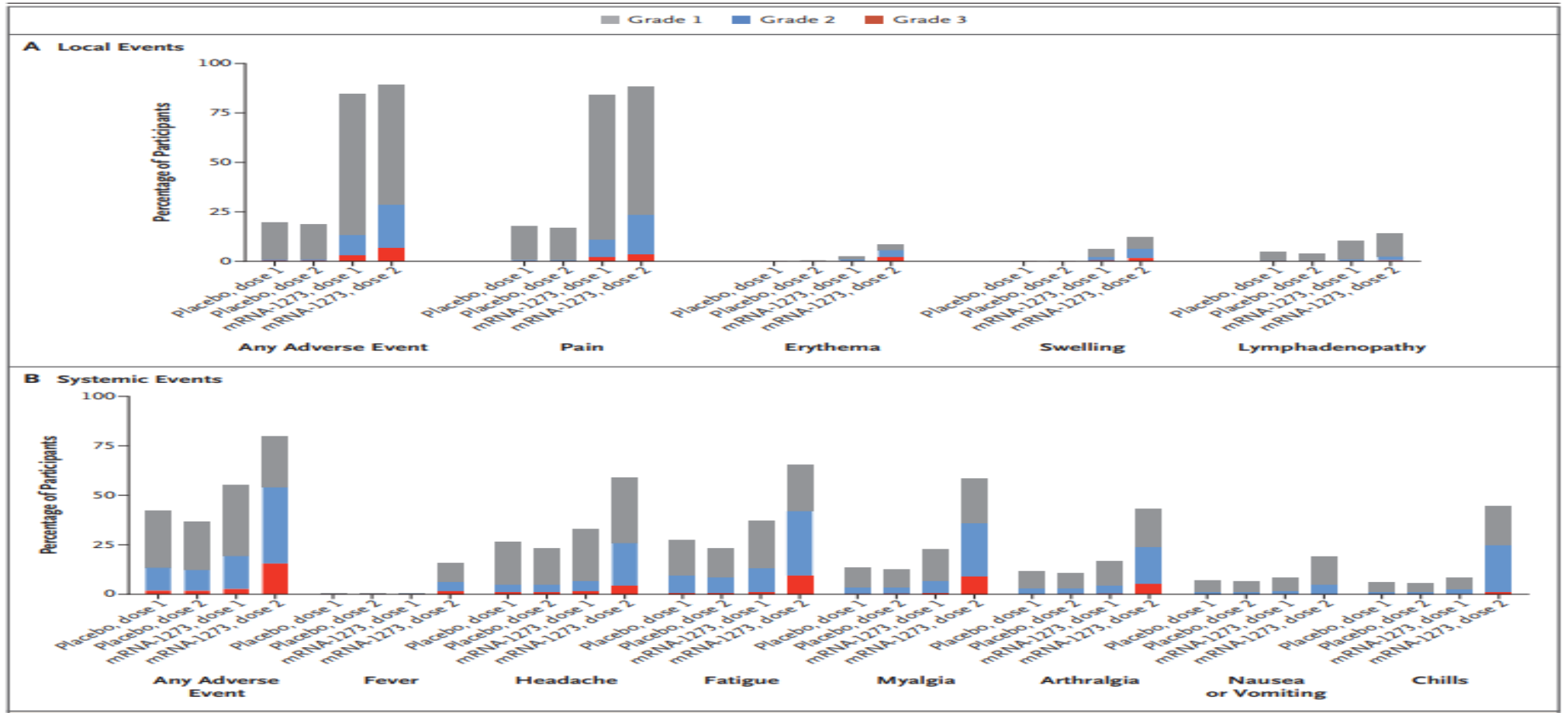
- **Effets indésirables graves:**

- ✓ Fréquence non supérieure chez les vaccinés (0,6 vs 0,5% et 1 vs 1%)
- ✓ Seulement 4 rapportés à la vaccination (lésion de l'épaule, ganglion axillaire, arythmie ventriculaire, paresthésie jambe).
- ✓ 2 décès sans lien avec vaccin dans groupe vaccin, vs 4 dans groupe placebo

- **Suivi des patients:** 2 ans

Présentation graphique des données de sécurité

(vaccin Moderna, LR Baden et al NEJM 30/12/2020)



Avantages / inconvénients des vaccins COVID 19 à ARN

N Pardi et al Nat Rev Drug Discov 2018

- **Avantages**

- ✓ **Sécurité:**

- Aucun risque infectieux: synthèse en laboratoire sans manipulation du virus.
 - Aucun risque de mutagénèse: ARN vaccinal non intégrable dans le génome des cellules.

- ✓ **Efficacité:**

- Protéine S produite dans nos cellules de façon naturelle, induisant une **réponse immunitaire complète**: anticorps et lymphocytes T.
 - Les vaccins inactivés ou sous-unitaires induisent une réponse immunitaire uniquement de type anticorps.

- ✓ **Production:** vaccins très faciles et rapides à concevoir et produire.

- **Inconvénients**

- ✓ Nécessité de conservation à très basse température

Vaccins COVID 19 vectorisés

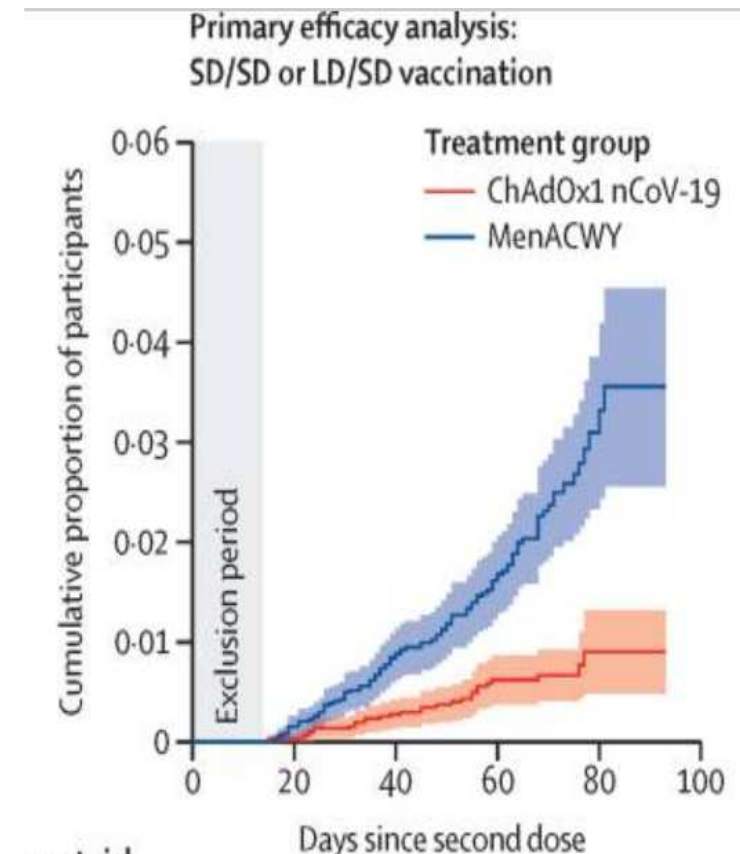
Principes des vaccins vectorisés

- Utilisations de **virus inoffensifs** pour l'homme: eg adénovirus (virus du rhume)
- Insertion de l'**ARN** ou de l'**ADN** de la **protéine S du SARS COV 2** dans le génome du vecteur
- Expression de l'antigène dans le cadre d'une **infection virale** permettant une **forte stimulation de l'immunité innée** nécessaire à l'induction d'une **réponse immunitaire humorale (anticorps) et cellulaire (lymphocytes T)**:
« adjuvant intrinsèque »
- **Avantages**
 - Développement depuis les années 1980
 - Expérience chez l'animal et chez l'homme: **thérapies géniques**, Ebola
 - **Permettent la construction rapide de nouveaux candidats vaccins**
 - **Conservation à +4° C**

Données d'efficacité et de sécurité du vaccin Astra-Zeneca

M Voysey et al Lancet 09/01/2021

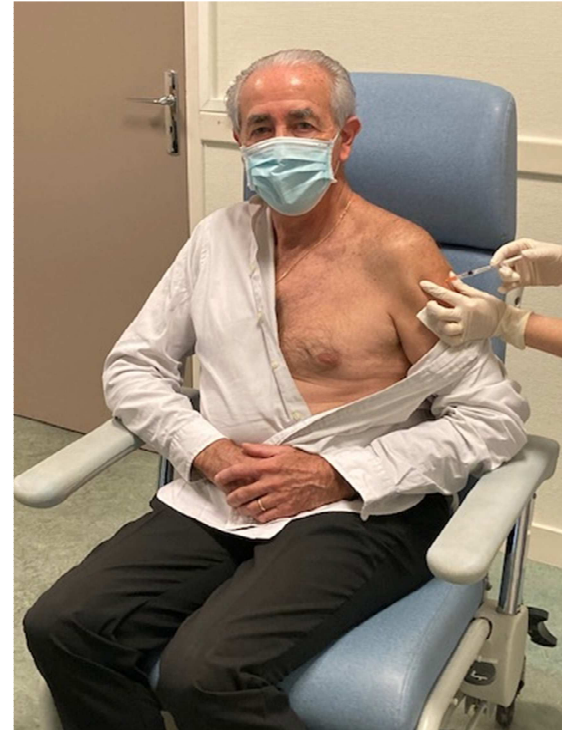
- Vecteur: adénovirus du chimpanzé, non répliatif
- 23 848 participants, 2 doses IM
 - UK: ½ dose suivie d'une dose complète
 - Brésil et UK: 2 doses complètes
- **Efficacité** : analyse sur 11 636 participants (au 04/11) :
 - 131 cas COVID 19 confirmés
 - **Protection combinée: 70 %**
 - ½ dose + dose complète (n=2 741): 90%] ?
 - Doses complètes (n=8 895): 62%
- **Sécurité**: réactogénicité similaire aux vaccins ARN; 0 hospitalisation, 0 COVID-19 grave chez les vaccinés (vs 10 et 2 chez les contrôles)



Vaccins COVID 19: questions résiduelles et défis

- Efficacité sur le portage et la transmission?
- Sécurité à moyen et long terme: à ce jour, données rassurantes
- Durée de la protection à moyen et long terme, revaccination?
- Vaccination des personnes préalablement infectées?
- Défis liés aux mutations du SARS COV 2 (phénomène fréquent)
 - Effets sur fixation du virus sur les cellules et **contagiosité** ?
 - Impact sur la **sensibilité des tests** PCR?
 - Impact sur l'**efficacité vaccinale: efficacité des vaccins Pfizer et Moderna sur les variants anglais et sud africains**
 - Franchissement de **barrières inter-espèces** (eg vison)
- ...

En l'état actuel des connaissances, la vaccination est efficace et sûre; c'est aussi un moyen de protéger les AUTRES!



Quel futur pour les vaccins à ARN?

Vaccination personnalisée anti-cancer

- Fruit de recherches actives depuis 1990.
- Séquençage: identification de mutations dans les cellules cancéreuses de la tumeur d'un patient: « mutanome »
- Conception de vaccins anti-néoépitopes spécifiques du cancer d'un patient: RNAm injecté dans cellules présentatrices d'antigène ex vivo et réinjectées au patient
- Essais chez l'animal
- Preuve du concept établie chez l'homme: 13 patients atteints de mélanome métastatique (U Sahin et al, Nature 2017).

Essais cliniques: vaccins mRNA contre le cancer N Pardi et al Nat Rev Drug Discov. 2018

Sponsoring institution	Vaccine type (route of administration)	Targets	Trial numbers (phase)	Status
Antwerp University Hospital Leucémie aigue myéloblastique Mésothéliome, Glioblastome	DC EP with TAA mRNA (i.d. or NA)	AML	• NCT00834002 (I) • NCT01686334 (II)	• Completed ^{206,207} • Recruiting
		AML, CML, multiple myeloma	NCT00965224 (II)	Unknown
		Multiple solid tumours	NCT01291420 (I/II)	Unknown ²⁰⁸
		Mesothelioma	NCT02649829 (I/II)	Recruiting
		Glioblastoma	NCT02649582 (I/II)	Recruiting
Argos Therapeutics Carcinome rénal Cancer du pancréas	DC EP with autologous tumour mRNA with or without CD40L mRNA (i.d. or NA)	Renal cell carcinoma	• NCT01482949 (II) • NCT00678119 (II) • NCT00272649 (I/II) • NCT01582672 (III) • NCT00087984 (I/II)	• Ongoing • Completed ²⁰⁹ • Completed; results NA • Ongoing • Completed; results NA
		Pancreatic cancer	NCT00664482 (NA)	Completed; results NA
Asterias Biotherapeutics	DC loaded with TAA mRNA (NA)	AML	NCT00510133 (II)	Completed ²¹⁰
BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH Mélanome Cancer du sein	Naked TAA or neo-Ag mRNA (i.nod.)	Melanoma	• NCT01684241 (I) • NCT02035956 (I)	• Completed; results NA • Ongoing
	Liposome-complexed TAA mRNA (i.v.)	Melanoma	NCT02410733 (I)	Recruiting ⁵⁹
	Liposome-formulated TAA and neo-Ag mRNA (i.v.)	Breast cancer	NCT02316457 (I)	Recruiting
CureVac AG Cancer du poumon Cancer de la prostate	RNAactive TAA mRNA (i.d.)	Non-small-cell lung cancer	• NCT00923312 (I/II) • NCT01915524 (I)	• Completed ²¹¹ • Terminated ²⁰⁰
		Prostate cancer	• NCT02140138 (II) • NCT00831467 (I/II) • NCT01817738 (I/II)	• Terminated • Completed ¹⁵¹ • Terminated ²¹²
Dipharma AG Cancer de la prostate	DC loaded with CMV Ag mRNA (i.d. or ing.)	Glioblastoma, malignant glioma	• NCT00626483 (I) • NCT00639639 (I) • NCT02529072 (I) • NCT02366728 (II)	• Ongoing ²¹³ • Ongoing ^{138,139} • Recruiting • Recruiting
	DC loaded with autologous tumour mRNA (i.d.)	Glioblastoma	NCT00890032 (I)	Completed; results NA
	DC, matured, loaded with TAA mRNA (i.nod.)	Melanoma	NCT01216436 (I)	Terminated
Guangdong 999 Brain Hospital	DC loaded with TAA mRNA (NA)	Glioblastoma	• NCT02808364 (I/II) • NCT02709616 (I/II)	• Recruiting • Recruiting
		Brain metastases	NCT02808416 (I/II)	Recruiting
Herlev Hospital	DC loaded with TAA mRNA (i.d.)	Breast cancer, melanoma	NCT00978913 (I)	Completed ²¹⁴

Merci pour votre attention

Questions?