Analyse du développement des vaccins contre la pandémie à SARS-CoV-2

Document d'information préparé à l'attention de :
« Il fera beau demain, mouvement positif » Ainés du CDH

Benoît Muylkens, virologie moléculaire

UNIVERSITÉ DE NAMUR

narilis
NAmur Research Institute for LIfe Sciences

NaRePI
Namur Research Pole in Infectiology

Un vaccin contre la COVID-19 : pour qui, pourquoi ?

Trois pièces : interaction virus/hôte

Principe, balance efficacité/sécurité

Un vaccin contre la COVID

Objectifs visés ?

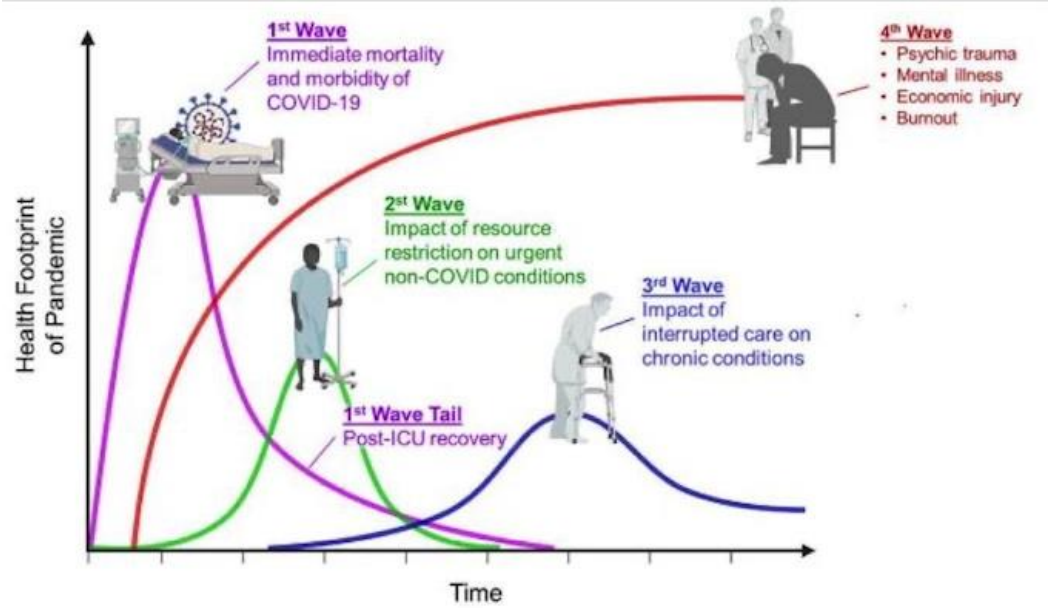
1. **Protection clinique**
« Contrer la COVID-19 »

2. Protection virologique
« Contrer le SARS-CoV-2 »

Un vaccin contre la COVID
Objectifs visés ?

1. Protection clinique
« Contrer la COVID-19 »

Arguments :
- Maladie grave chez 14 %, critique chez 5 % des sujets
- Les antiviraux ne ciblent pas l'infection au bon moment
- L'immunité de population naturelle => 70 000 décès additionnels
- Epuisement sociétal, psychologique



1.1. **Un vaccin contre la COVID**

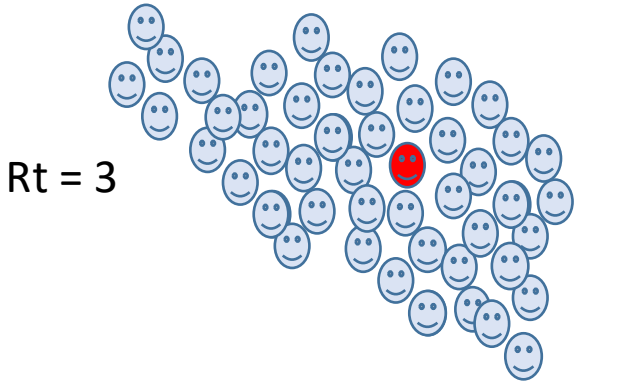
Objectifs visés ?

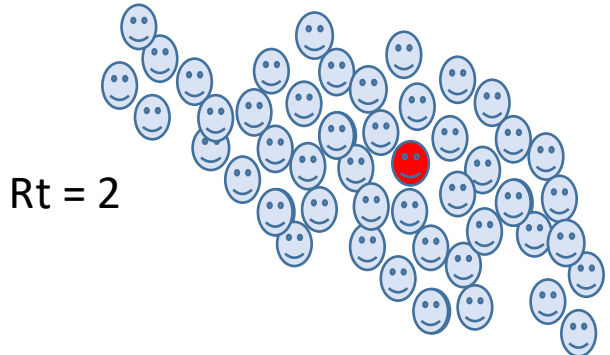
1. **Protection clinique**
   « Contrer la COVID-19 »

2. Protection virologique
« Contrer le SARS-CoV-2 »

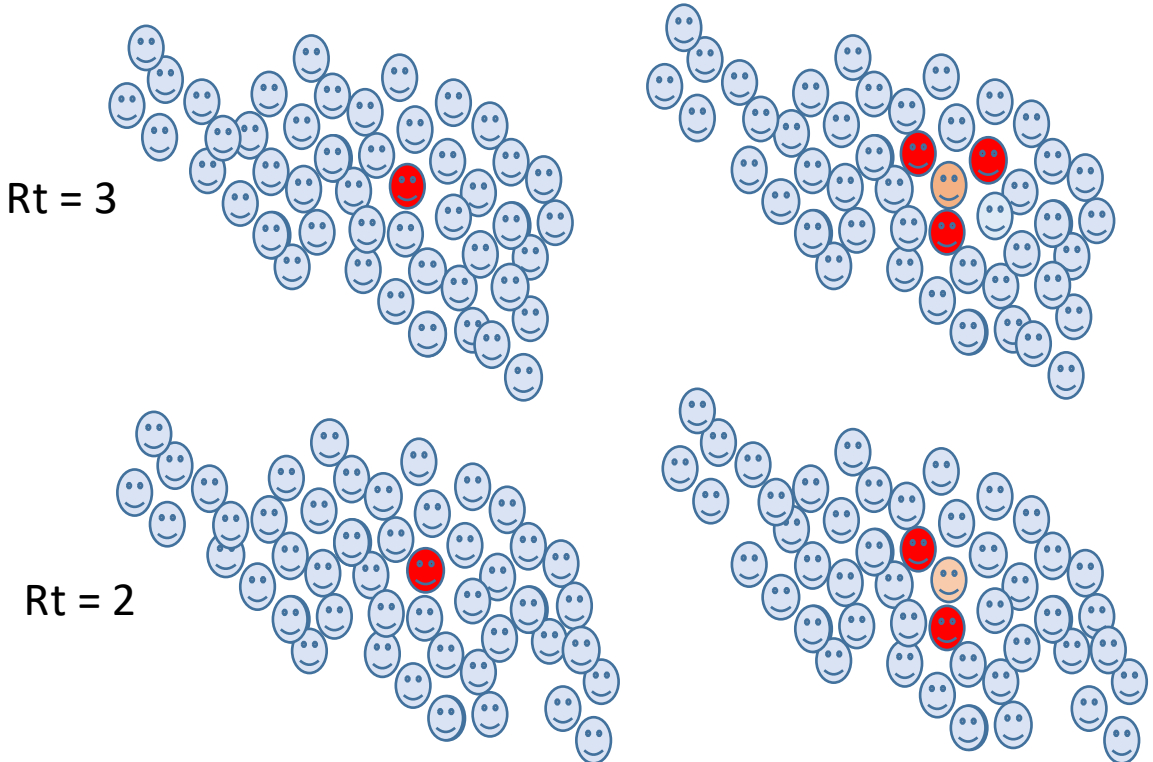
Arguments :
- Action en amont
- Se protéger soi pour protéger les autres
- Effet même partie : impact fortement la transmission

Protection virologique

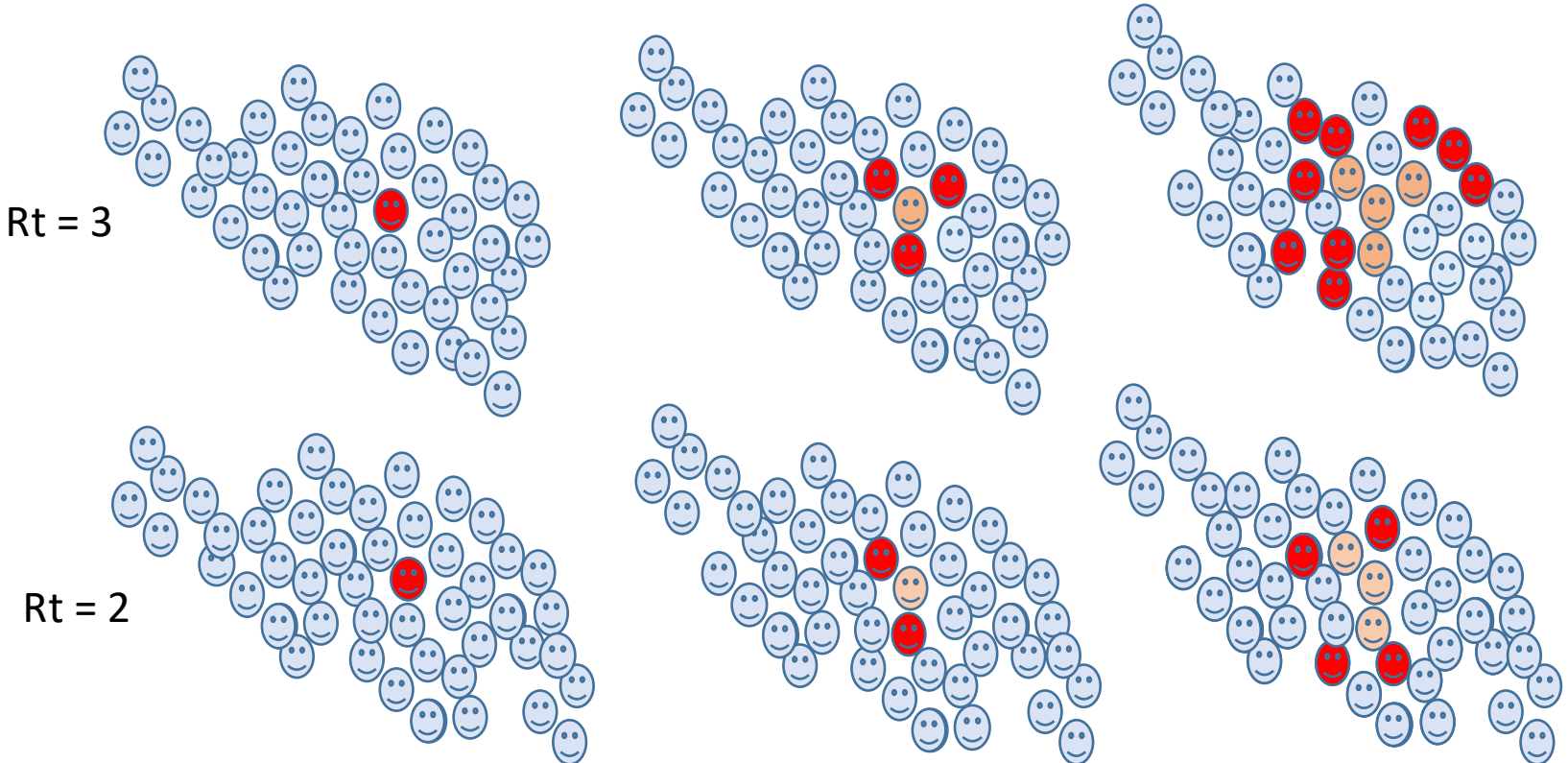




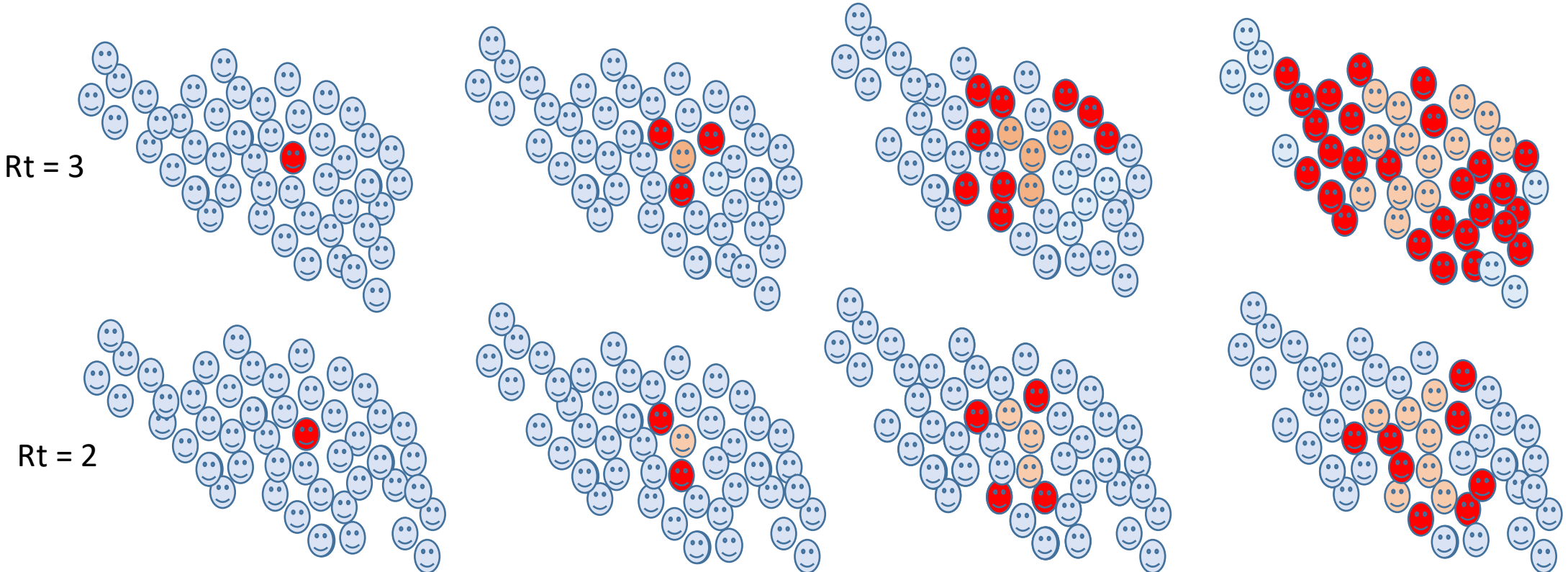
Protection virologique



Protection virologique



Protection virologique



Un vaccin contre la COVID-19 : pour qui, pourquoi ?

Trois pièces : interaction virus/hôte

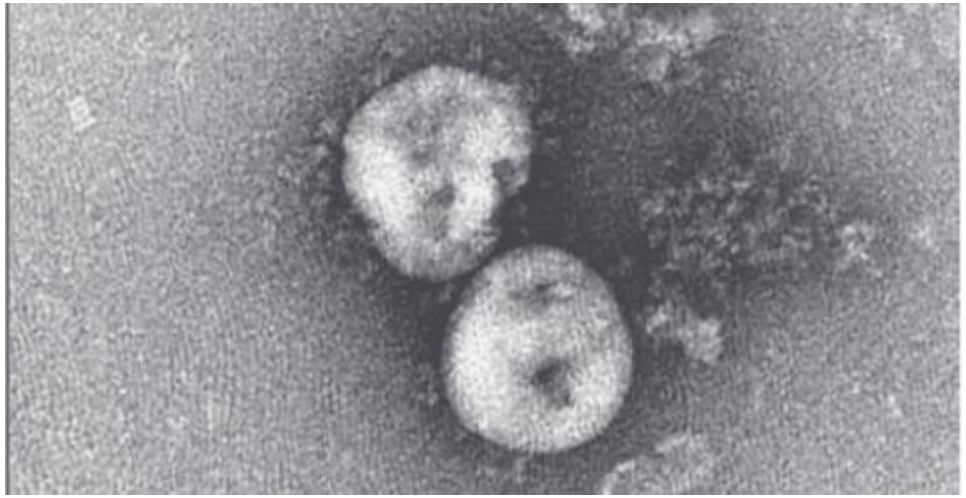
Principe, balance efficacité/sécurité

Pièce 1 = Protéine S

Pièce 2 = Réponses immunes contre protéine S

Pièce 3 = Durée de la réponse immune contre protéine S

Pièce 1 => la protéine S, clé de la pathogénie du SARS-CoV-2



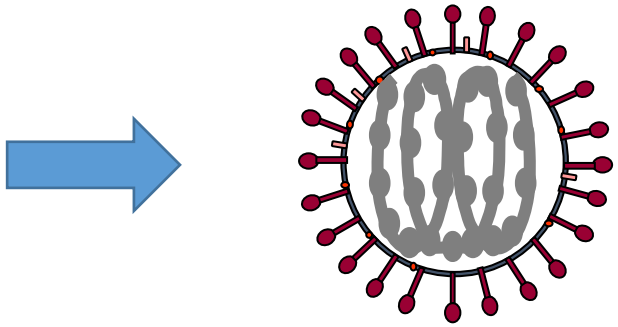
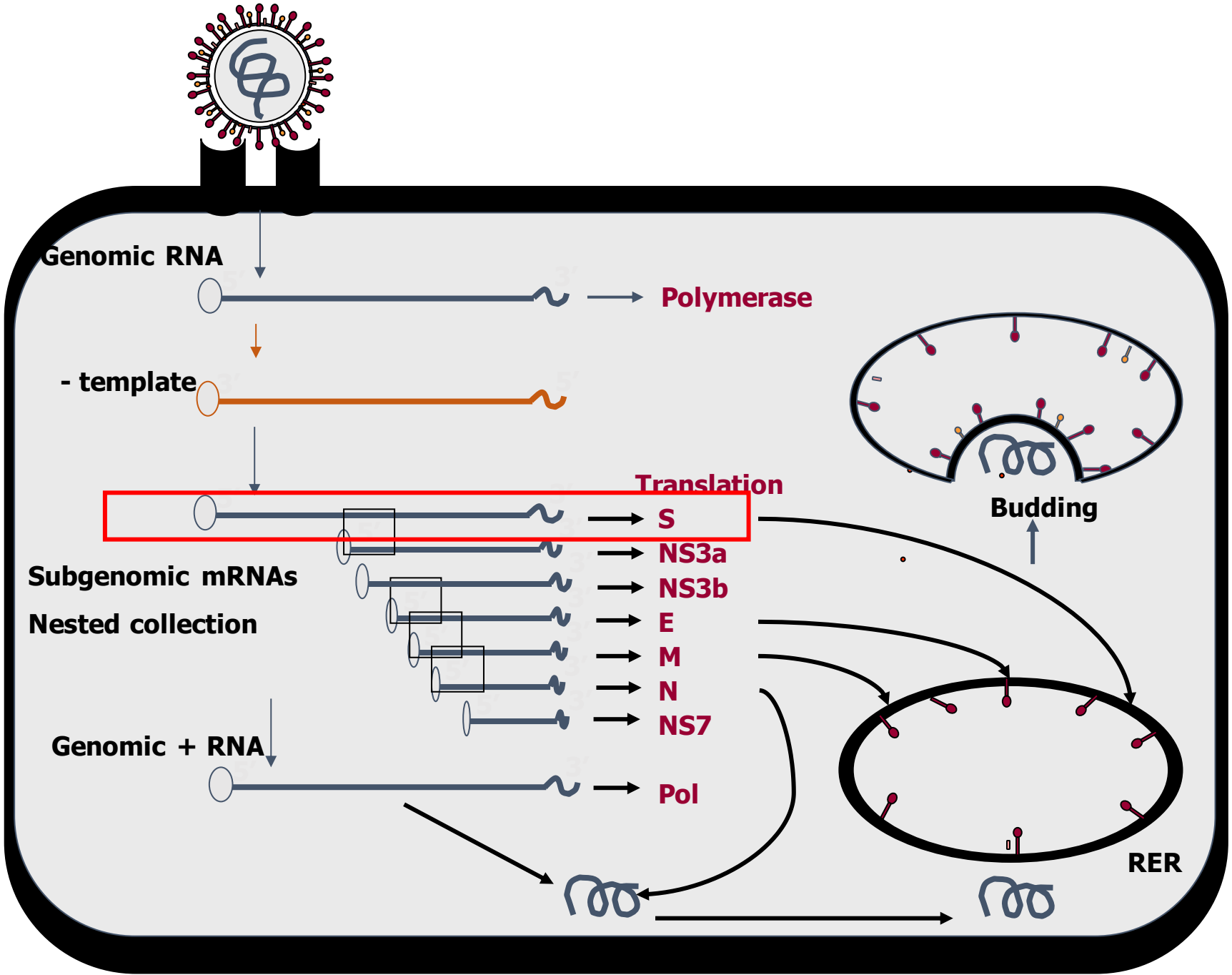


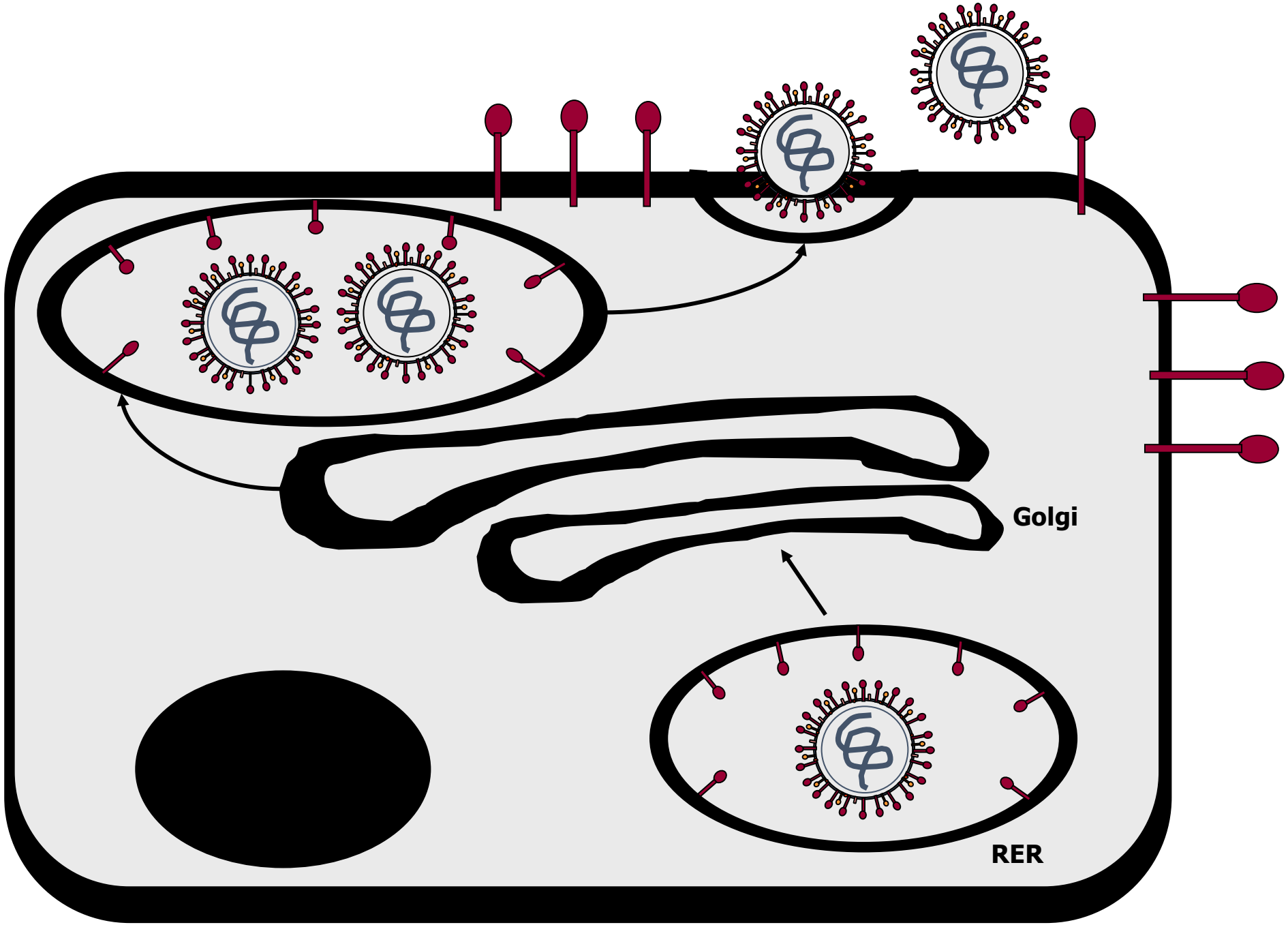
Figure 3. Visualization of 2019-nCoV with Transmission Electron Microscopy.
Negative-stained 2019-nCoV particles are shown in Panel A, and 2019-nCoV particles in the human airway epithelial cell ultrathin sections are shown in Panel B. Arrowheads indicate extracellular virus particles, arrows indicate inclusion bodies formed by virus components, and triangles indicate cilia.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019


Genomic RNA
Polymerase
- template
Translation
S
NS3a
NS3b
E
M
N
NS7
Subgenomic mRNAs
Nested collection
Genomic + RNA
Pol
Budding
RER


Golgi
RER

Pièce 1 : Protéine S

- Clé de l'interaction avec cellule hôte (Attachement/S1 et fusion/S2)
- Produit par un ARNm spécifique codant pour S
- Exprimé à la surface des cellules infectées
- Déterminant de la réponse immune

Reconnu comme antigène majeur :

- Epitopes B => AC neutralisants
- Epitopes T => Immunité cellulaire

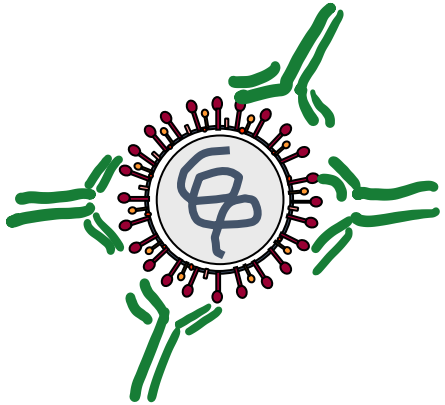
Pièce 2 => Réponses immunes contre protéine S

La protéine S : déterminant de la réponse immune

<u>Réponse sérologique</u> :

- Production d'anticorps
- Fonctions de ces Anticorps

1. Neutralisation virale



Pièce 2 => Réponses immunes contre protéine S

La protéine S : déterminant de la réponse immune

<u>Réponse sérologique</u> :

- Production d'anticorps
- Fonctions de ces Anticorps

1. Neutralisation virale
2. Activation du complément
3. ADCC
4. Mémoire immunitaire (Ly B mémoires + Ly T CD_4^+)

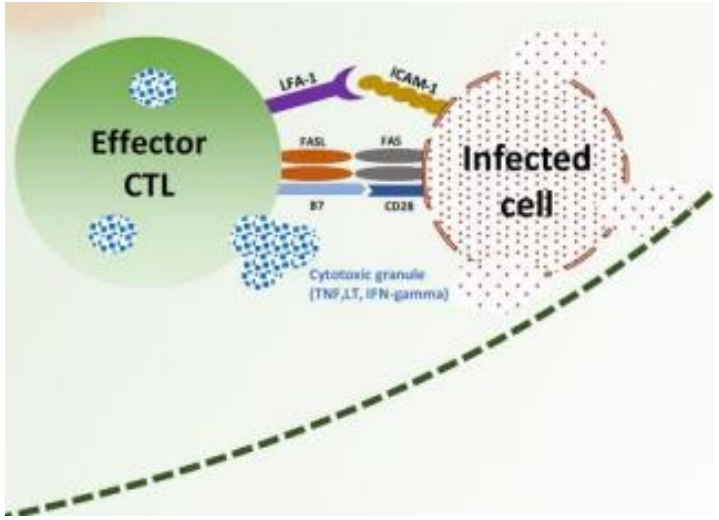
Pièce 2 => Réponses immunes contre protéine S

<u>Réponse sérologique</u> :

- AC
- Fonctions de ces Anticorps

<u>Réponse cellulaire :</u>

- Ly T CD4 + TH1
- Ly T CD8 +



Pièce 2 : messages

- La glycoprotéine S recèle de nombreux épitopes B et T
  - Immunité humorale :
    - ✓ une réponse immune sérologique
    - ✓ Propriétés des AC : neutralisation, activation du complément, ADCC, mémoire
  - Immunité cellulaire :
    - ✓ Réponse immune cytotoxique (contre les cellules infectées)
    - ✓ Propriétés de lyT CD8 + : efficace pour éliminer les sites de réplication virale, mémoire

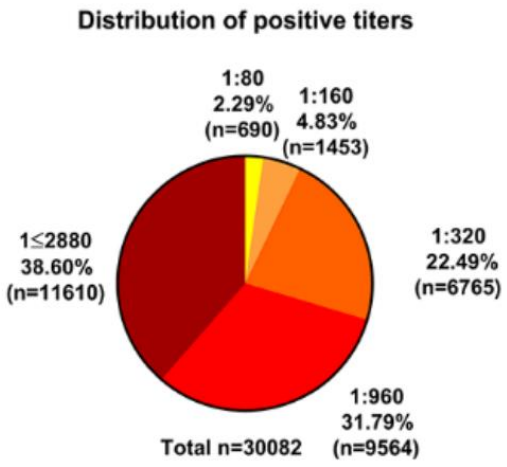
Pièce 3 => durée de la réponse immunitaire

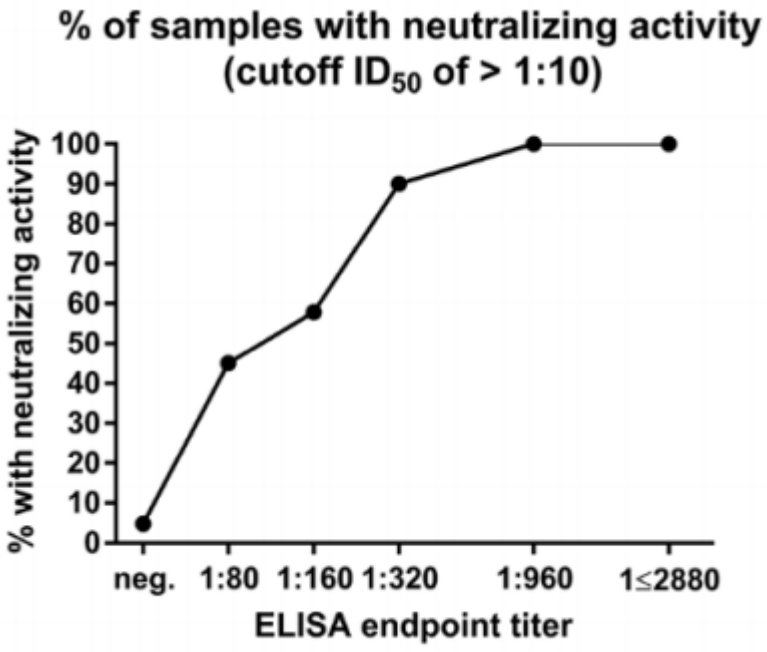
Science

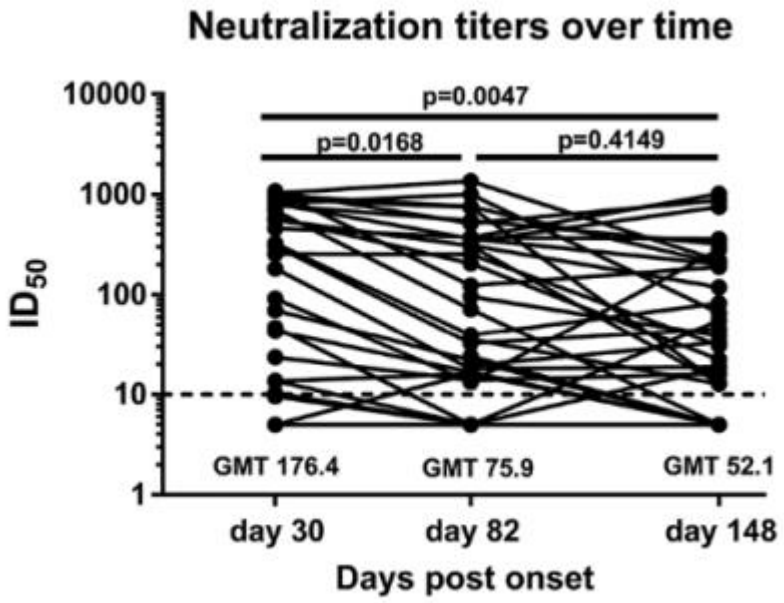
REPORTS

Cite as: A. Wajnberg *et al.*, *Science* 10.1126/science.abd7728 (2020).

Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months







Pièce 3 : messages

Immunité contre le SARS-CoV-2 :

- ✓ Titres élevés en AC anti-S
- ✓ Titres élevés en AC neutralisants
- ✓ Persistance de ces anticorps pendant 5 mois

- Inconnue:
  - ✓ Niveau de protection clinique conférée ?
  - ✓ Niveau de protection virologique conférée ?
  - ✓ Niveau de protection croisée conférée (Inquiétudes +++ variants Sud Africain et Brésilien)

Un vaccin contre la COVID-19 : pour qui, pourquoi ?

Trois pièces : interaction virus/hôte

Principes, balance efficacité/sécurité

Candidats vaccins contre le SARS-Cov-2

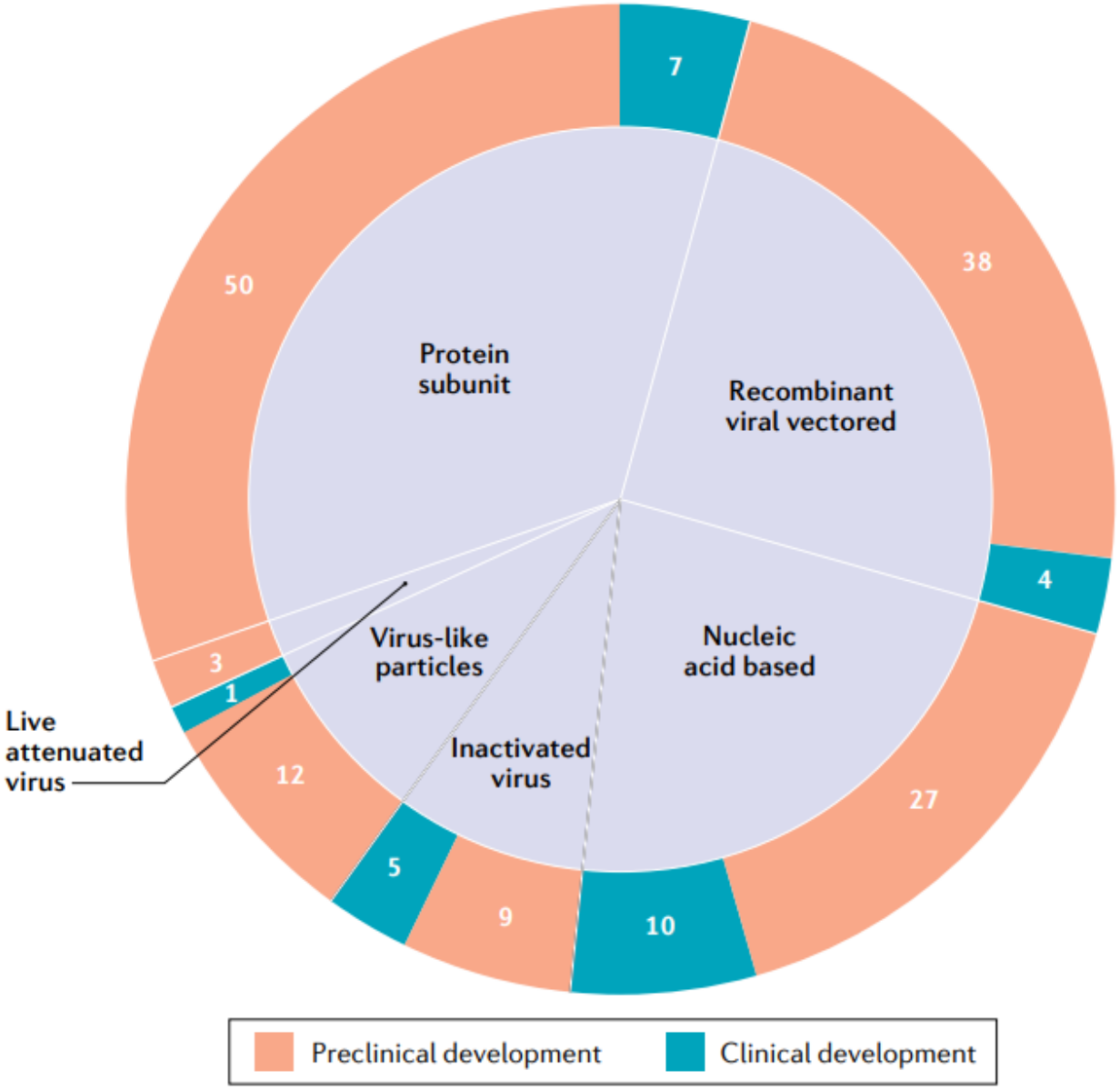
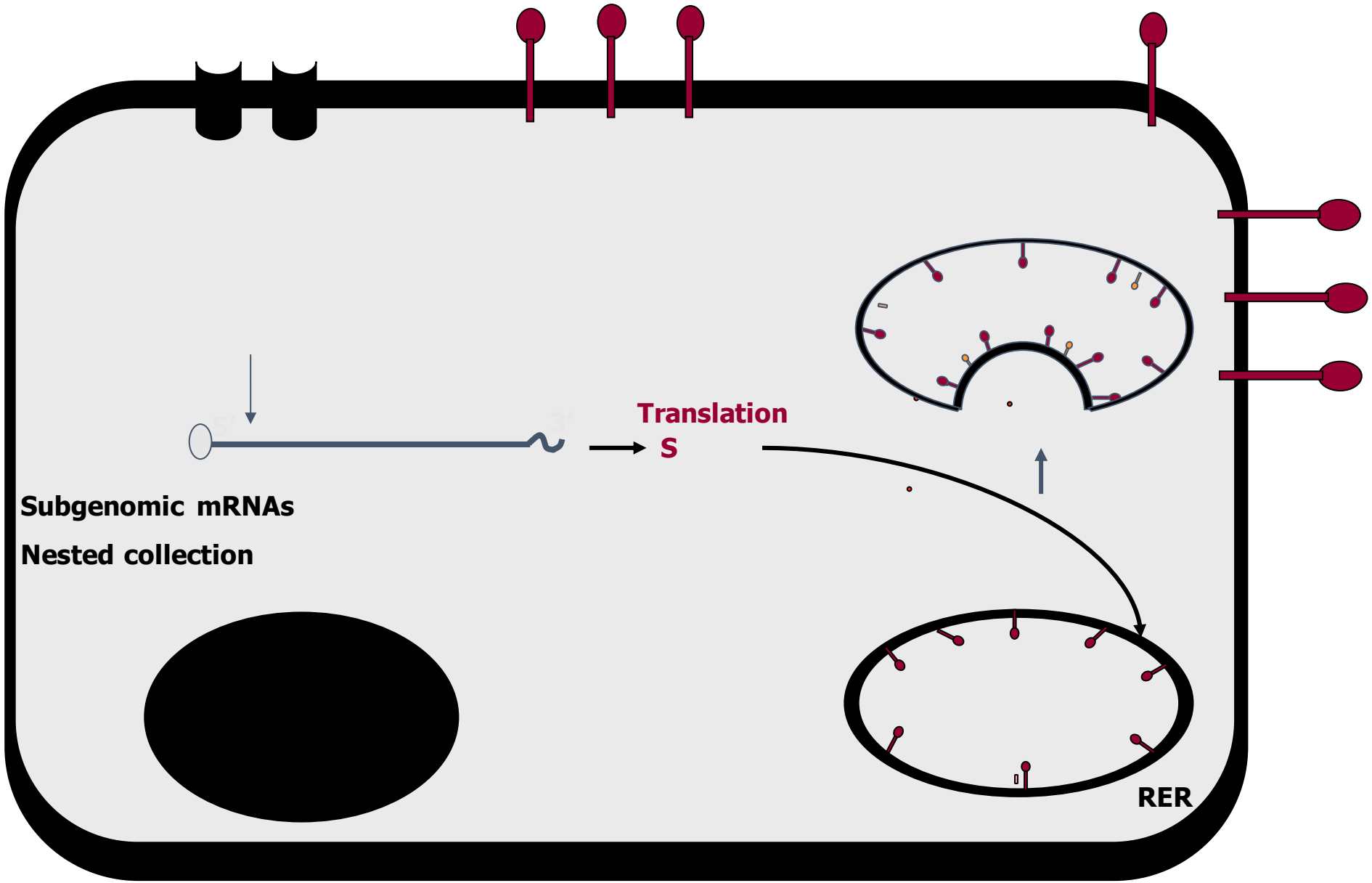


Fig. 1 | **The global COVID-19 vaccine landscape.** The six major types of candidate

4/09/2020 Nature Review Immunology

	Inactivé (virus entier)	Protéine S exprimée par vecteur viral	Protéine S exprimée par un ARN messager (Moderna/BioNTech)
Développeurs	Sinovac	University of Oxford (Astrazaneca)	Moderna NAID BioNTech Pfizer
Description	Virus entier inactivé Adjuvant Alu	Vecteur viral non réplicatif (Ad chimpanzé) (Expression de S)	ARNmessager Enrobage nanoparticules lipidiques

Expression de la protéine S (ARN recombinant/ Adénovirus vecteur d'expression)



	Inactivé (virus entier)	Protéine S exprimée par vecteur viral	Protéine S exprimée par un ARN messager (Moderna/BioNTech)
Développeurs	Sinovac	University of Oxford (Astrazaneca)	Moderna NAID BioNTech Pfizer
Description	Virus entier inactivé Adjuvant Alu	Vecteur viral non réplicatif (Ad chimpanzé) (Expression de S)	ARNmessager Enrobage nanoparticules lipidiques
Dosage et voie	2 doses, IM	2 doses, IM	2 doses, IM
Conservation	4 °C (Congélation proscrite)	4 °C (2 – 8 °C)	Md : -20 °C (4 °C – 30 j) BT : - 80 °C

	Inactivé (virus entier)	Protéine S exprimée par vecteur viral	Protéine S exprimée par un ARN messager (Moderna/BioNTech)
Développeurs	Sinovac	University of Oxford (Astrazaneca)	Moderna NAID BioNTech Pfizer
Description	Virus entier inactivé Adjuvant Alu	Vecteur viral non réplicatif (Ad chimpanzé) (Expression de S)	ARNmessager Enrobage nanoparticules lipidiques
Dosage et voie	2 doses, IM	2 doses, IM	2 doses, IM
Conservation	4 °C (Congélation proscrite)	4 °C (2 – 8 °C)	Md : -20 °C (4 °C – 30 j) BT : - 80 °C
Efficacité	Non déterminée	62 – 90 % (23/11/2020)	Md : 94,5 % (16/11/2020) BT : 95 % (18/11/2020)
Données	Nd	90 % reporté dans un protocole non projeté 131 COVID+	Md : 95 COVID +, Graves 11/11 dans placebo BT : 170 COVID+, Graves 9/10 dans le placebo

Quel impact attendre de ces niveaux d'efficacité?

Table 1. Clinical Outcomes, Resource Use, and Costs During the Course of a COVID-19 Epidemic

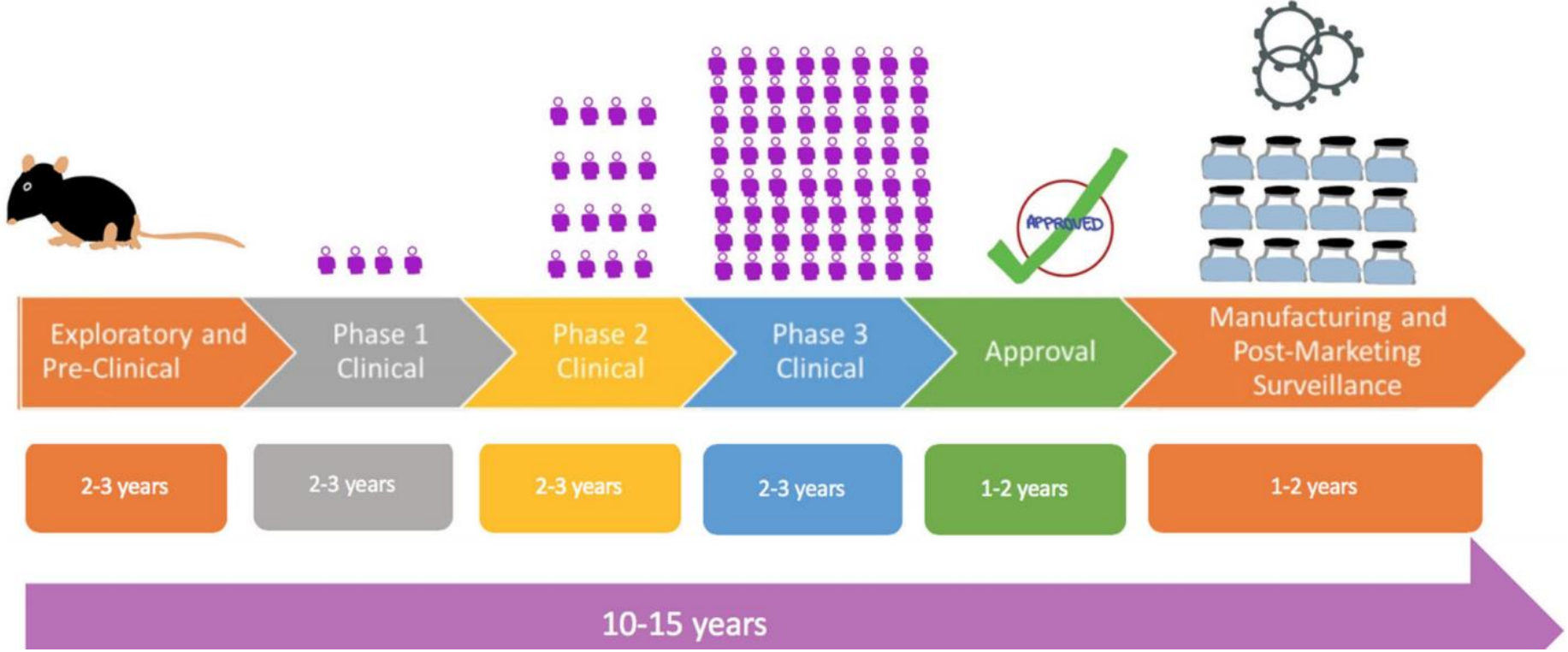
Scenario	Total SARS-CoV-2 cases (in millions)[a]	Symptomatic cases (in millions)	Hospitalized cases (in millions)	Number of patients ventilated (in millions)	Deaths (in thousands)	Total beds days (in millions)	Ventilated days (in millions)	Direct medical costs (in billions)	Productivity losses (in billions)
	Median (95% CI)	Median (95% CI)	Median (95% CI)	Median (95% CI)	Median (95% CI)	Median (95% CI)	Median (95% CI)	Median (95% CI)	Median (95% CI)
R_0 of 2.5									
No vaccination	282.5 (280.7, 284.3)	232.1 (223.9, 240.0)	48.1 (46.4, 49.8)	8.5 (6.5, 9.7)	4,160.9 (4,014.2, 4,302.0)	267.2 (251.7, 282.6)	68.0 (51.8, 77.9)	883.5 (808.5, 980.8)	2,796.4 (1,661.8, 4,515.5)
Vaccination occurs when 15% of the population has been exposed to SARS-CoV-2									
70% vaccine efficacy, 75% coverage	104.0 (27.8, 282.5)	89.8 (23.7, 235.6)	18.6 (4.9, 48.8)	3.24 (0.81, 9.22)	1,609.4 (424.3, 4,223.7)	103.9 (27.3, 273.3)	25.9 (6.5, 73.4)	341.2 (90.5, 922.9)	1,119.1 (236.1, 3,775.6)
80% vaccine efficacy, 50% coverage	144.3 (96.9, 282.6)	120.3 (77.1, 234.6)	24.9 (16.0, 48.6)	4.3 (2.6, 9.1)	2,156.8 (1,382.5, 4,206.3)	138.8 (88.3, 273.3)	34.6 (20.9, 73.4)	460.1 (285.8, 920.8)	1,486.5 (686.1, 3,879.1)

Bartsch et al / Am J Prev Med 2020;59(4):493–503

	Inactivé (virus entier)	Protéine S exprimée par vecteur viral	Protéine S exprimée par un ARN messager (Moderna/BioNTech)
Développeurs	Sinovac	University of Oxford (Astrazaneca)	Moderna NAID BioNTech Pfizer
Description	Virus entier inactivé Adjuvnat Alu	Vecteur viral non réplicatif (Ad chimpanzé) (Expression de S)	ARNmessager Enrobage nanoparticules lipidiques
Dosage et voie	2 doses, IM	2 doses, IM	2 doses, IM
Conservation	4 °C (Congélation proscrite)	4 °C (2 – 8 °C)	Md : -20 °C (4 °C – 30 j) BT : - 80 °C
Efficacité	Non déterminée	62 – 90 % (23/11/2020)	Md : 94,5 % (16/11/2020) BT : 95 % (18/11/2020)
Données	Nd	90 % reporté dans un protocole non projeté 131 COVID+	Md : 95 COVID +, Graves 11/11 dans placebo BT : 170 COVID+, Graves 9/10 dans le placebo
Sécurité court terme	Nd	Réactions locales et systémiques	Réactions locales et systémiques
Sécurité long terme	Nd	En cours	En cours

Conditions d’évaluation
1. Timing serré mais….

Nature **586,** 516–527 (2020). https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3


APPROVED
Exploratory and Pre-Clinical
Phase 1 Clinical
Phase 2 Clinical
Phase 3 Clinical
Approval
Manufacturing and Post-Marketing Surveillance
2-3 years
2-3 years
2-3 years
2-3 years
1-2 years
1-2 years
10-15 years

Exploratory and Pre-Clinical
Phase 1 Clinical
Phase 2 Clinical
Phase 3 Clinical
Approval
Manufacturing and Post-Marketing Surveillance
12-24 months

BMJ 21 Octobre 2020;371:m4037 http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4037

	Moderna	Pfizer	AstraZeneca (US)	AstraZeneca (UK)
Vaccine name	mRNA-1273	BNT162	AZD1222	AZD1222
Registration No	NCT04470427	NCT04368728	NCT04516746	NCT04400838 (UK), NCT04536051 (Brazil), NCT04444674 (South Africa)
Target enrolment	30 000	43 998	30 000	19 330
Ages eligible	18+	12+	18+	5-12, 18+
Protocol publicly available	Y	Y	Y	N†
Notable excluded populations:				
Children and adolescents	Excluded	Many excluded	Excluded	13-17 excluded
Immunocompromised patients	Excluded	Excluded	Excluded	Excluded
Pregnant or breastfeeding women	Excluded	Excluded	Excluded	Excluded
Endpoints undergoing formal study‡:				
Prevention of symptomatic disease in vaccine recipient	Y	Y	Y	Y
Reduction in severe covid-19 (hospital admission, ICU, or death)	N	N	N	N¶
Interruption of transmission (person to person spread)	N	N	N	N

Table 1 — Chance that a very rare side-effect (0.01%) will not be observed

Number of patients treated	Chance of missing (%)
500	95.1
1000	90.5
2500	77.9
5000	60.7
7500	47.2
10000	36.8
15000	22.3
20000	13.5
25000	8.2
30000	5.0

WILLEM K. AMERY
Why There is a Need for Pharmacovigilance
PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY 8: 61–64 (1999)

Comparons à ce qui se fait habituellement….

Table 1. Characteristics of 21 Vaccines Approved by the FDA From 2010 to 2020

Characteristic	Median (IQR)
Indication, No. (%)	
Influenza	5 (23.8)
Meningococcus	5 (23.8)
DTaP[a]	2 (9.5)
Other[b]	9 (42.9)
Vaccines granted accelerated approval, No. (%)	4 (19.0)
Clinical development period, y[c]	8.1 (6.1-10.5)
FDA review period, mo[d]	12.0 (10.8-21.0)
No. of clinical trials supporting vaccine approval[e]	7 (5-13)
No. of pivotal efficacy trials	2 (1-3)
No. of trials considered essential to establish lot-to-lot consistency[f]	1 (1-1)
No. of patients in the safety database	6710 (4576-15 997)
Duration of follow-up for serious adverse events, mo	6 (6-12)

Questions ouvertes……

1. Quelle sera l'efficacité des vaccins sur réduction de la transmission virale ?
2. La vaccination induira-t-elle une immunité stérilisante ?
3. Quelle est la durée de la protection conférée? Des rappels seront-ils nécessaires? A quelle fréquence ?
4. Si des réinfections se produisent chez la personne immunisée, seront-elles graves ?
5. La circulation virale et la COVID-19 connaîtront-elles des épisodes saisonniers récurrents ?
6. Des variants d'éviction vont-ils être favorisés, sélectionnés ?

Lancet November 21, 2020 DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32472-7

Discussion - Conclusion

……