

Veille scientifique n°3 : on vous dit tout - ou presque - sur la Covid-19

Dr. Joséphine Bertin¹, Dr. Philippe Marrimpoeay²

Pôle de Recherche Clinique et Programmes Thérapeutiques LNA Santé

¹ josephine.bertin@lna-sante.com

² philippe.marrimpoeay@lna-sante.com

Edito

Dans la lutte contre la COVID-19, le développement d'un vaccin est un des seuls espoirs de pouvoir maîtriser la propagation du virus. C'est pourquoi, la recherche internationale est mobilisée depuis le début pour développer des vaccins sûrs et efficaces contre cette maladie. Aujourd'hui, selon l'organisation mondiale de la santé, 61 vaccins sont au stade clinique (phase 1, 2 et 3) et 172 sont au stade préclinique. Parmi eux 16 sont en phase 2/3 ou 3, dernière phase avant une possible autorisation de mise sur le marché¹(Tableau 1). En Europe, c'est l'agence européenne du médicament (EMA) qui délivre le fameux sésame. Actuellement 3 vaccins sont en cours d'étude pour approbation par l'EMA : un vaccin à ARN développé par Moderna et deux vaccins à vecteur viral développés par AstraZeneca/Oxford et Janssen². Un seul vaccin a obtenu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle par l'EMA : le vaccin à ARN développé par Pfizer/BioNTech Comirnaty. L'autorisation porte sur les sujets à partir de 16 ans.

Les technologies utilisées pour le développement de ces vaccins sont multiples. L'idée, aujourd'hui est de faire un tour d'horizon de ces différentes techniques avec leurs avantages et leurs inconvénients et de faire un focus sur les vaccins les plus avancés.

Type de vaccin candidat	Nombre de doses	Programme	Voie d'administration	Fabricant	Phase
Virus inactivé ^{3,4}	2	Jour 0 + 14	INTRA-MUSCULAIRE	Sinovac Research and Development Co., Ltd	Phase 3
Virus inactivé ⁵	2	Jour 0 + 21	INTRA-MUSCULAIRE	Sinopharm + Wuhan Institute of Biological Products	Phase 3
Virus inactivé ⁶	2	Jour 0 + 21	INTRA-MUSCULAIRE	Sinopharm + Beijing Institute of Biological Products	Phase 3
Vecteur viral (non répliquant) ⁷⁻⁹	1-2	Jour 0 + 28	INTRA-MUSCULAIRE	AstraZeneca + University of Oxford	Phase 3
Vecteur viral (non répliquant) ^{10,11}	1	Jour 0	INTRA-MUSCULAIRE	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Phase 3
Vecteur viral (non répliquant) ¹²	2	Jour 0 + 21	INTRA-MUSCULAIRE	Gamaleya Research Institute ; Health Ministry of the Russian Federation	Phase 3
Vecteur viral (non répliquant)	1-2	Jour 0 or Jour 0 +56	INTRA-MUSCULAIRE	Janssen Pharmaceutica	Phase 3
Sous-unité protéique ^{13,14}	2	Jour 0 + 21	INTRA-MUSCULAIRE	Novavax	Phase 3
ARN ¹⁵⁻¹⁷	2	Jour 0 + 28	INTRA-MUSCULAIRE	Moderna + National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	Phase 3

ARN ¹⁸⁻²⁰	2	Jour 0 + 21	INTRA-MUSCULAIRE	BioNTech + Fosun Pharma ; Jiangsu Provincial Center for Disease Prevention and Control + Pfizer	Phase 2/3
ARN	2	Jour 0 + 28	INTRA-MUSCULAIRE	CureVac AG	Phase 2/3
ARN	2	Jour 0 + 29	INTRA-MUSCULAIRE	CureVac AG	Phase 2/3
Sous-unité protéique	2-3	Jour 0 + 28 or Jour 0 + 28 + 56	INTRA-MUSCULAIRE	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical + Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Phase 3
ADN	2	Jour 0 + 28	INTRA-DERMAL	Inovio Pharmaceuticals + International Vaccine Institute	Phase 2/3
Virus inactivé	2	Jour 0 + 14	INTRA-MUSCULAIRE	Bharat Biotech International Intra-musculaireited*	Phase 3
VLP (virus like particle)	2	Jour 0 + 21	INTRA-MUSCULAIRE	Medicago Inc.	Phase 2/3

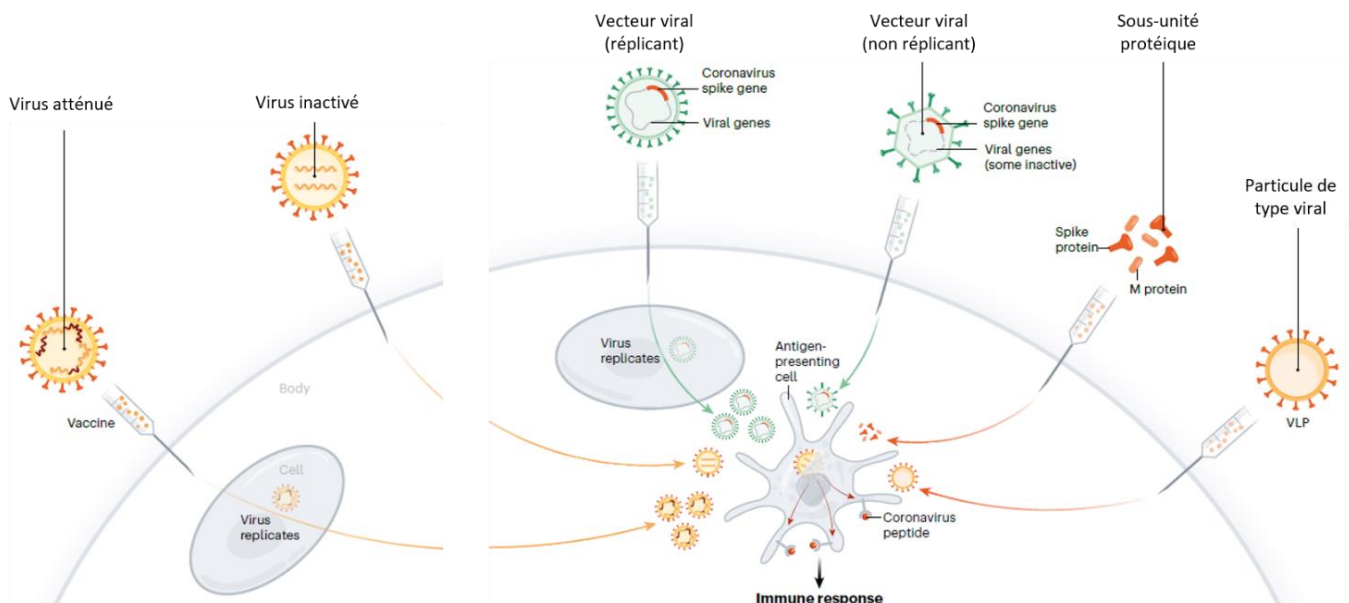
Tableau 1 : Vaccins candidats de la COVID-19 en essai clinique de phase 3 ou 2/3 avec en bleu les vaccins en cours d'approbation par l'EMA¹

Vaccins viraux (atténués ou inactivés)

Mécanisme, avantages et limites

Les vaccins viraux utilisent le virus lui-même (Figure 1). Celui-ci peut être atténué afin qu'il ne puisse plus induire la maladie. Ces vaccins induisent une forte réponse immunitaire (cellules B et T) et confèrent une immunité à long terme. Une seule administration sans adjuvant est, pour la plupart du temps, suffisante. L'administration de ces vaccins peut cependant présenter un risque chez les patients avec un système immunitaire plus faible.

Le virus peut aussi être inactivé par des agents chimiques ou par la température. Ces types de vaccins sont plus sûrs que les vaccins viraux atténués car il n'y a plus de virus vivant mais la réponse immunitaire déclenchée est plus faible. Avec ces vaccins, l'utilisation d'adjuvant est souvent



nécessaire.

Figure 1 : Mécanisme d'action des vaccins viraux, à vecteur viral et sous-unitaire d'après Callaway et al²¹.

Vaccins en cours de développement

7 vaccins viraux inactivés dont 4 en phase 3 et un vaccin viral atténué sont actuellement au stade clinique. En Chine, Sinovac développe le vaccin appelé Coronavac. C'est un virus produit dans les cellules Vero et inactivé par du β -propiolactone. Actuellement en essai clinique randomisé en double aveugle, il est testé sur 13 000 volontaires répartis en deux groupes (18-59 ans et + de 60 ans). Lors de cet essai, le vaccin est injecté en 2 doses à deux semaines d'intervalle et avec l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant^{3,4}. De même, Sinopharm développe le vaccin BBIBP-CorV de manière similaire (Cellules Vero/ β -propiolactone/hydroxyde d'aluminium)²². Dans ce protocole testé sur 45 000 volontaires, deux doses sont utilisées aussi mais séparées de 21 jours. Enfin, la compagnie pharmaceutique indienne, Bharat biotech vient récemment de faire rentrer son vaccin atténué en phase 3.

Vaccins à vecteur viral (répliquant ou non)

Mécanisme, avantages et limites

Les vaccins à vecteurs viraux utilisent des virus peu pathogènes comme vecteurs pour introduire le matériel génétique nécessaire à la production des protéines virales servant d'antigène (Figure 1). Ces virus génétiquement modifiés peuvent être répliquants ou non. Dans ce dernier cas, les gènes responsables de la réplication ont été délétés. Ces vaccins déclenchent une forte réponse. Cependant, cette immunité peut être limitée chez des patients qui sont déjà immunisés contre le virus vecteur. De plus, ce type de vaccin demande de fortes doses pour générer une immunité. Malgré tout, cette technique permet de développer un vaccin à moindre coût et en grande quantité.

Vaccins en cours de développement

Le vaccin développé par l'université d'Oxford et Astrazeneca est le seul vaccin à vecteur viral dont les résultats ont été publiés dans des revues scientifiques. C'est un adénovirus simien non répliquatif qui avait déjà été testé pour le virus MERS chez les primates²³. Il y a seulement quelques jours, une première analyse intermédiaire sur les 4 études en cours (2 au Royaume-Uni, une au Brésil et une en Afrique du Sud) a été publiée dans *the lancet*⁹. L'ensemble des participants (23848 actuellement dont 11636 ont été inclus dans l'analyse intermédiaire) ont reçu deux doses de 5×10^{10} particules virales séparées de 28 jours (SD/SD). Seul un sous-groupe au Royaume-Uni a reçu une dose plus faible lors de la première injection de $2,2 \cdot 10^{10}$ (LD/SD).

Ces premiers résultats permettent d'évaluer une efficacité de 62.1% pour le groupe SD/SD (27 cas de covid-19 sur 4440 participants versus 71 cas de covid-19 sur 4455 participants) et de 90% pour le groupe LD/SD (3 cas de covid-19 sur 1367 participants versus 30 cas de covid-19 sur 1374 participants). Ces résultats nous donnent une efficacité moyenne de 70.4%. A l'heure actuelle, on ne sait pas pourquoi l'efficacité est plus forte dans le groupe LD/SD. Les effets secondaires observés sont douleur, sensation de fièvre, frissons, douleurs musculaires, maux de tête et malaises ($p < 0.05$). La majorité de ces effets est diminuée par la prise de paracétamol⁷. Trois cas sévères de myélite transverse ont été décrits et ont généré une pause dans l'étude. Dans deux cas, un dans le groupe control et un dans le groupe vaccin, aucun lien n'a été montré avec l'étude. Pour le troisième cas, un lien reste possible. L'étude a pu reprendre mais le monitoring est plus important en particulier le suivi neurologique.

L'efficacité du vaccin a d'abord été testée sur une population jeune (18-55 ans). Dans une deuxième phase, au Royaume-Uni, des adultes en bonne santé âgés de 18 ans et plus ont été recrutés dans deux centres de recherche clinique, selon une méthode d'escalade par âge, dans les sous-groupes d'immunogénicité suivants : 18-55 ans, 56-69 ans et 70 ans et plus. Les participants étaient éligibles s'ils ne présentaient pas de comorbidités médicales graves ou non contrôlées ou un score de fragilité

élevé (s'ils étaient âgés de ≥ 65 ans)²⁴. 560 participants ont été inscrits : 160 âgés de 18 à 55 ans (100 affectés à ChAdOx1 nCoV-19, 60 affectés au placebo), 160 âgés de 56 à 69 ans (120 affectés à ChAdOx1 nCoV-19 : 40 affectés au placebo), et 240 âgés de 70 ans et plus (200 affectés à ChAdOx1 nCoV-19 : 40 affectés au placebo). Le ChAdOx1 nCoV-19 semble être mieux toléré chez les adultes âgés que chez les jeunes adultes et présente une immunogénicité similaire dans toutes les tranches d'âge après une dose de rappel. Ces résultats demandent à être consolidés afin de mesurer l'efficacité du vaccin selon les tranches d'âge.

L'Organisation Mondiale de la Santé demande une efficacité de 50% pour que le vaccin soit recommandé²⁵. De plus, des expériences de simulation ont révélé que pour prévenir une épidémie (réduire le pic de $>99\%$), l'efficacité du vaccin doit être d'au moins 60% lorsque la couverture vaccinale est de 100% (nombre de reproduction = 2,5-3,5). Ce seuil d'efficacité du vaccin s'élève à 70 % lorsque la couverture tombe à 75 % et jusqu'à 80 % lorsque la couverture tombe à 60 % et que le nombre de reproduction est de 2,5²⁶. Ces données nous permettent de penser que ce vaccin est prometteur et permettrait de diminuer les mesures barrières si les résultats se confirment. Il faudrait malgré tout, une haute couverture vaccinale.

Vaccins sous-unitaires (VLP ou sous-unité protéique)

Mécanisme, avantages et limites

Ces vaccins utilisent une protéine antigénique du virus sans matériel génétique (Figure 1). Ils sont relativement sûrs, car il n'y a pas de matériel génétique et qu'ils ne peuvent pas se répliquer. Ils concentrent la réponse immunitaire sur les parties les plus immunogènes du virus. Ces vaccins nécessitent des doses multiples pour une immunité à long terme. Ils exigent aussi des adjuvants pour créer une réponse immunitaire plus forte.

Vaccins en cours de développement

Cette technique est en particulier utilisée par Novavax qui a actuellement son vaccin en phase 3. L'étude prévoit de recruter 30 000 participants aux Etats-Unis et au Mexique.

Vaccins à acide nucléique (ARN ou ADN)

Mécanisme, avantages et limites

Ces vaccins utilisent soit un plasmide (ADN) soit une partie de l'ARN messager qui vont se servir de la machinerie cellulaire pour produire une partie des protéines virales. Aucun vaccin à acide nucléique n'a déjà été utilisé pour la vaccination jusqu'à aujourd'hui.

Vaccins en cours de développement

Le vaccin développé par Pfizer et BioNTech est le vaccin le plus avancé. Il correspond à une nanoparticule lipidique contenant une ARNm modifiée codant pour la protéine S totale avec une mutation sur deux prolines qui permettent de bloquer la protéine S en conformation dite de préfusion (Figure 2)^{19,27}. Les résultats de l'étude de phase 3 ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine* en décembre 2020. L'étude porte sur 43 448 participants de 16 ans et plus dont 18 556 ont reçu deux doses de 30 μ g du vaccin BTN162b2 et 18530 ont reçu deux doses de placebo. Elle a été réalisée dans 152 centres d'investigation dont la majorité sont aux Etats-Unis (autres pays : Argentine, Brésil, Afrique du Sud, Allemagne et Turquie). La population étudiée est assez large avec, entre autres, 35% des participants obèses, 31% avec au moins une comorbidité et 42% de plus de 55 ans.

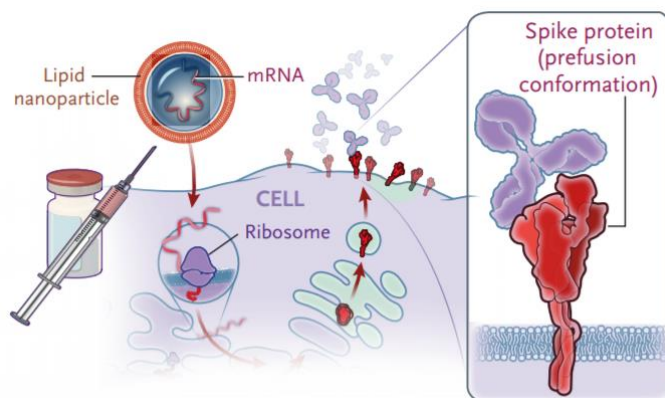


Figure 2 : Mécanisme d'action des virus à acide nucléique d'après Polack et al²⁸

Les réactions locales sont principalement de la douleur moyenne à modérée ressentie au niveau du site d'injection. Cette douleur est moins observée chez les participants de plus de 55 ans (71% vs 83% lors de la première dose et 66% vs 78% pour la deuxième dose). On observe peu de rougeur et de gonflement. Les réactions systémiques les plus courantes sont la fièvre et les maux de tête. Ceux-ci sont plus fortement observés chez les jeunes. Les réactions plus sévères sont observées dans moins de 2% des cas sauf pour la fatigue (3.8%) et les maux de tête (2%). Par ailleurs, on observe 0.3% de lymphadénopathie avec le vaccin BTN162b2 (contre 0.1% pour le placebo). Enfin, il y a eu 6 participants décédés pendant l'étude (2 avec le vaccin et 4 avec le placebo) mais aucun décès n'a été relié à l'essai.

Seulement 8 cas de Covid-19 ont été signalés dans le groupe BTN162b2 contre 162 dans le groupe contrôle ce qui nous donne une efficacité de 95% (Tableau 2). L'efficacité observée dans les sous-groupes est proche de l'efficacité globale observée (94.6% pour les participants avec de l'hypertension, 91.7% pour les participants de plus de 65 ans avec au moins une comorbidité, 94.9% pour les participants avec une IMC>30, ...).

	BNT162b2 Vaccine	Placebo
Symptomatic Covid-19	8	162
	N=18198	N=18325
Severe Covid-19	1	9
	N=21669	N=21686
Vaccine efficacy of 95% (95% credible interval, 90.3–97.6%)		

Tableau 2 : Résultat de l'efficacité du vaccin BTN162b2 d'après Polack et al²⁸

Pour le moment, le suivi des participants est de 2 mois après la seconde dose pour la moitié des participants. Le suivi continuera encore pendant 2 ans après la seconde dose. Ceci permettra de suivre les événements indésirables sur le long terme et de déterminer la durée de protection du vaccin contre le virus. De plus, d'autres essais cliniques sont prévus sur les enfants, les femmes enceintes et les groupes à risque (surtout immunodéprimés).

Concernant, le vaccin de Moderna, seulement les essais de phase 1 ont été publiés. Comme le vaccin de Pfizer et BioNTech, celui-ci est une nanoparticule lipidique contenant une ARNm modifiée codant pour la protéine S totale avec une mutation sur deux prolines qui permettent de bloquer la protéine S en conformation dite de préfusion. Deux phases 1 ont été réalisées : une première avec 45 adultes de 18-55 ans et une deuxième avec 40 adultes de plus de 56 ans^{15,17}. Les réactions observées dues au

vaccin sont fatigue, frissons, maux de tête, douleurs musculaires et douleurs au niveau du site d'injection. Un participant a développé de l'urticaire lors de la première dose et a arrêté l'essai. L'essai clinique de phase 3 a commencé en juillet avec un recrutement de 30 000 participants²⁵.

Conclusion

Comme nous venons de l'aborder, la recherche mondiale s'est mobilisée dans cette lutte contre la pandémie Covid-19 par la mise à disposition de vaccins qui, seule, pourra apporter une immunité collective. De nombreux éventuels vaccins sont à l'étude avec de multiples méthodes technologiques pouvant apporter une immunité et que cette revue de bibliographie a souhaité préciser.

A l'heure où nous écrivons ces dernières lignes, l'Agence Européenne du Médicament – EMA- a approuvé le vaccin à ARN développé par Pfizer/BioNTech Comirnaty. Une AMM conditionnelle a été accordée en France le 21/12/20 et l'HAS va publier ses recommandations le 24/12/20 pour débiter la vaccination ; le lancement de la phase 1 de la vaccination dans notre pays, recommandée par le Ministère des Solidarités et de la Santé, est prévu dans les derniers jours de cette année.

Une bonne nouvelle pour terminer une année hors norme...

Bibliographie

1. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (consulté le 22/12/20).
2. Cavaleri, D. M. How are COVID-19 vaccines developed. *Clin. Trials* 18. structured
3. Palacios, R. *et al.* Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of treating Healthcare Professionals with the Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac - PROFISCOV: A summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* **21**, 853 (2020).
4. Gao, Q. *et al.* Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science* **369**, 77–81 (2020).
5. Xia, S. *et al.* Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA* **324**, 951–960 (2020).
6. Xia, S. *et al.* Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect. Dis.* (2020) doi:10.1016/S1473-3099(20)30831-8.
7. Folegatti, P. M. *et al.* Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* **396**, 467–478 (2020).
8. van Doremalen, N. *et al.* ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature* **586**, 578–582 (2020).
9. Voysey, M. *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet Lond. Engl.* (2020) doi:10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
10. Zhu, F.-C. *et al.* Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Lond. Engl.* **396**, 479–488 (2020).
11. Zhu, F.-C. *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet Lond. Engl.* **395**, 1845–1854 (2020).
12. Logunov, D. Y. *et al.* Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet Lond. Engl.* **396**, 887–897 (2020).

13. Guebre-Xabier, M. *et al.* NVX-CoV2373 vaccine protects cynomolgus macaque upper and lower airways against SARS-CoV-2 challenge. *Vaccine* **38**, 7892–7896 (2020).
14. Keech, C. *et al.* Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N. Engl. J. Med.* **383**, 2320–2332 (2020).
15. Jackson, L. A. *et al.* An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* **383**, 1920–1931 (2020).
16. Widge, A. T. *et al.* Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N. Engl. J. Med.* (2020) doi:10.1056/NEJMc2032195.
17. Anderson, E. J. *et al.* Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N. Engl. J. Med.* **383**, 2427–2438 (2020).
18. Mulligan, M. J. *et al.* Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* **586**, 589–593 (2020).
19. Polack, F. P. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* (2020) doi:10.1056/NEJMoa2034577.
20. Walsh, E. E. *et al.* Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N. Engl. J. Med.* (2020) doi:10.1056/NEJMoa2027906.
21. Callaway, E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature* **580**, 576–577 (2020).
22. Wang, H. *et al.* Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell* **182**, 713-721.e9 (2020).
23. van Doremalen, N. *et al.* A single dose of ChAdOx1 MERS provides protective immunity in rhesus macaques. *Sci. Adv.* **6**, eaba8399 (2020).
24. Ramasamy, M. N. *et al.* Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Lond. Engl.* **396**, 1979–1993 (2021).
25. WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines. <https://www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines>.
26. Bartsch, S. M. *et al.* Vaccine Efficacy Needed for a COVID-19 Coronavirus Vaccine to Prevent or Stop an Epidemic as the Sole Intervention. *Am. J. Prev. Med.* **59**, 493–503 (2020).
27. Wrapp, D. *et al.* Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation. *BioRxiv Prepr. Serv. Biol.* (2020) doi:10.1101/2020.02.11.944462.
28. Polack, F. P. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* *NEJMoa2034577* (2020) doi:10.1056/NEJMoa2034577.