

Développement d'un vaccin anti SARS-CoV-2

Une accélération possible et nécessaire

COREVIH
12 octobre 2020

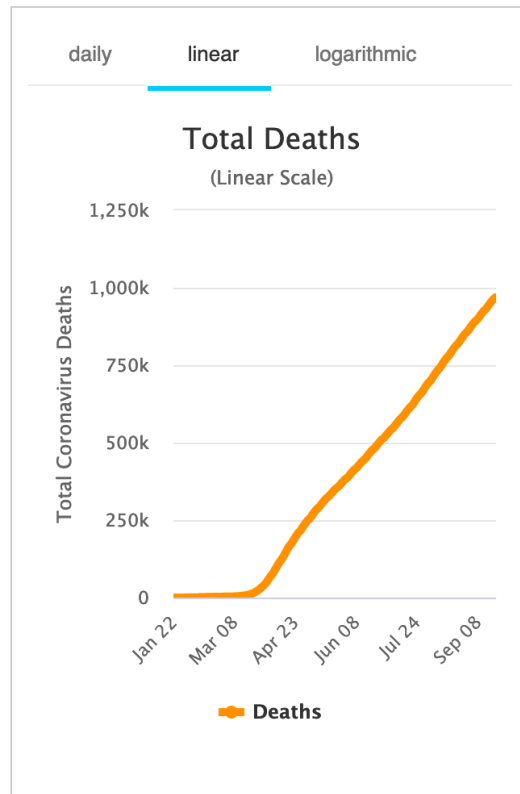
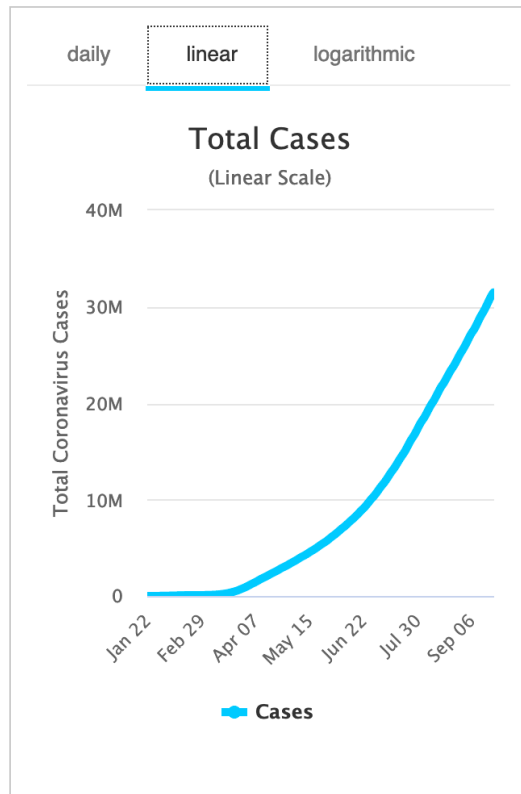
Pr Lelièvre Jean-Daniel
Service de maladies infectieuses et immunologie clinique
CHU Henri Mondor

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>

L'évolution de la pandémie COVID19 et l'efficacité temporaire des mesures de prévention actuelles, plaident pour le développement rapide d'un vaccin contre le SRAS Cov-2.



Coronavirus Cases:

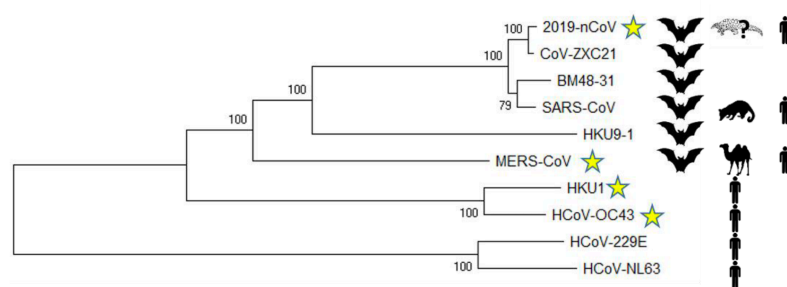
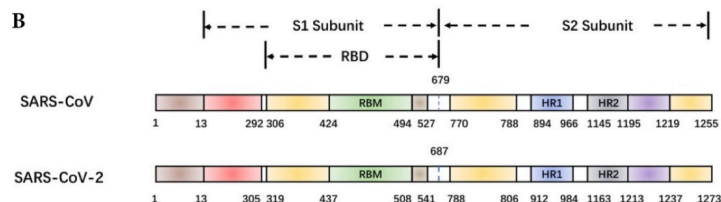
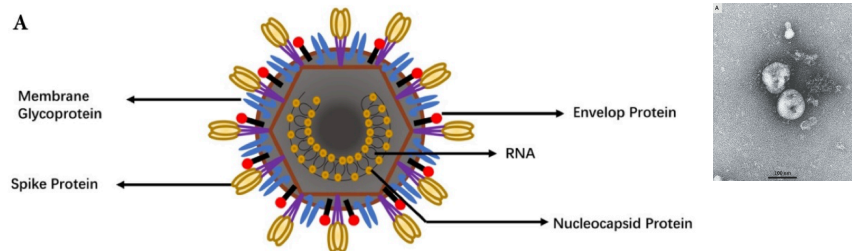
31,628,025

Deaths:

971,779

<https://www.worldometers.info/coronavirus/>

Le SRAS CoV-2 n'appartient pas à une famille de virus inconnue



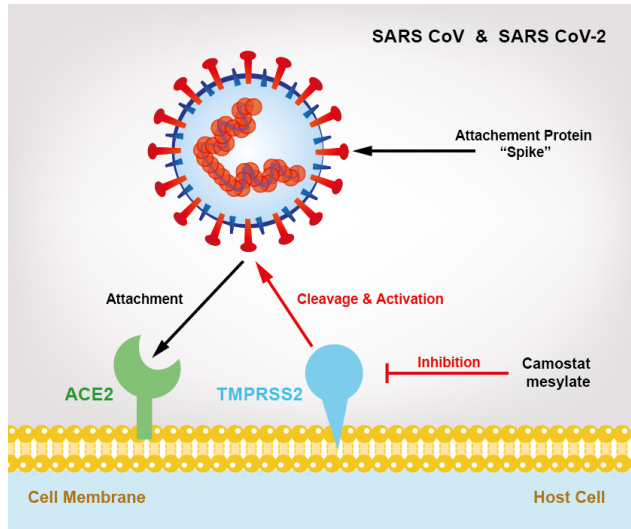
Il existe sept coronavirus susceptibles d'infecter l'Homme :

- Certains à l'origine de pathologies bénignes:
 - NL63, 229E (groupe I, alphacoronavirus)
 - HKU1, OC43 (groupe II, betacoronavirus)
- D'autres à l'origine de pathologies plus graves
 - SARS-CoV
 - MERS-CoV
 - SARS-CoV-2

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

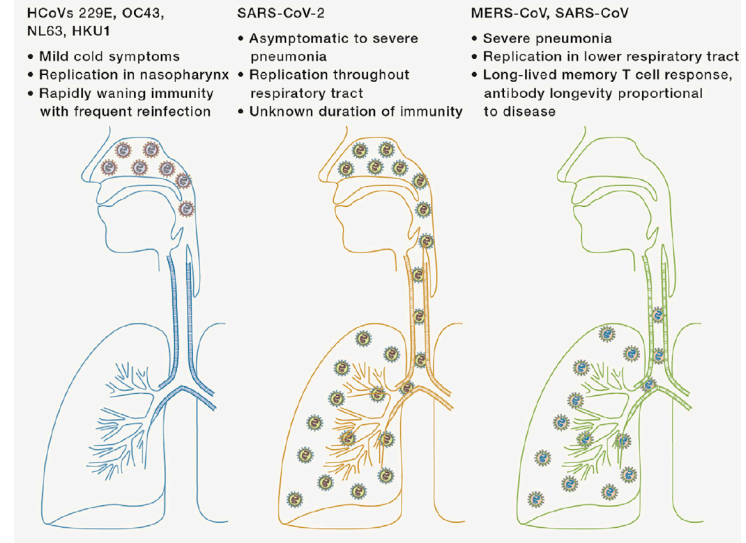
L'histoire naturelle de l'infection à CoV-2 du SRAS a été rapidement déchiffrée



ACE-2 est le récepteur du SARS CoV-2 (Angiotensin Conversion Enzyme-2 or ACE-2) comme pour le SARS CoV.

La protéase TMPRSS2 (transmembrane serine protease-2 protease) permet l'activation de la protéine S

(Hoffmann M, et al. *Cell*. **2020** - Walls A, et al *Cell*. **2020**; Ou X, et al. *Nat Commun*. **2020**; Sungnak W, et al. *Nat Med*. **2020**; Shang J, et al *Nature* **2020**,)



	SARS-CoV-1	MERS-CoV	SARS-CoV-2
Incubation period, median (range)	4-6 days (up to 16)	4-6 days (range 2-14)	5 days (range 2-14)
Serial interval (days)	> Incubation (8)	> Incubation (12-14)	< incubation (4)
Infectious before ill	No	No	Yes

Sariol A & Perlman S, *Immunity*. **2020**;
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.005>

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

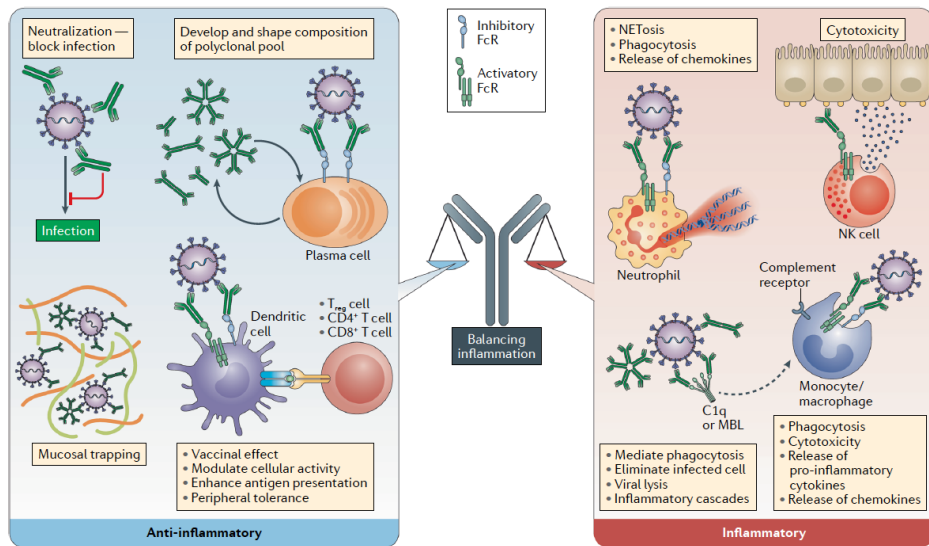
Comme pour beaucoup d'autres virus les réponses adaptatives spécifiques protectrices et associées au contrôle de la réplication virale associe des réponses **anticorps neutralisantes** contre les protéines d'enveloppe (*Jiang S, Trends in Immunology, 2020*) et des **réponses cellulaires T** contre les 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

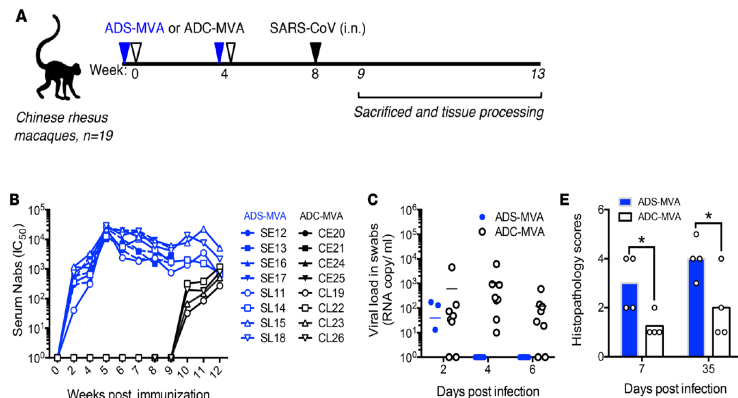
- *Anticorps neutralisante* anti spike démontré dans les modèles animaux avec l'utilisation d'anticorps monoclonaux (*Jiang S et al, Trends in Immunology, 2020*)
- *Lymphocytaire T* démontré également dans les modèles animaux (*Zhao J, J Virol, 2010*). Chez l'Homme la qualité de cette réponse est importante 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*)

...en particulier, l'effet potentiel de facilitation de la réponse anticorps post-vaccinale.



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.

Zohar T, *Nature Reviews Immunology*, 2020, 20: 392-4

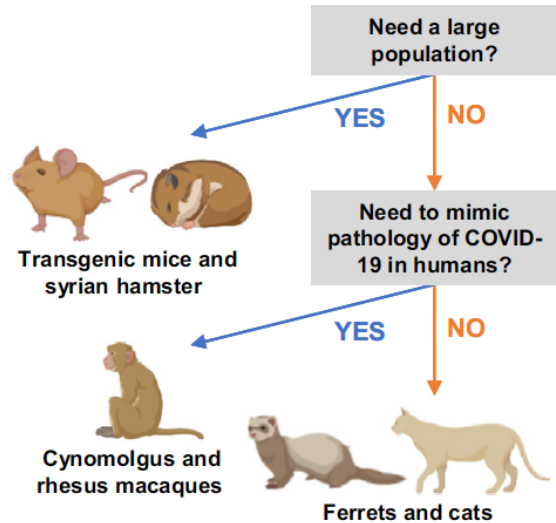


La vaccination préalable de macaques avec un vaccin MVA contenant toute la protéine S (**A**) induit une induction rapide d'anticorps neutralisants (**B**) ; un contrôle plus rapide de la réplication virale (**C**) mais une augmentation des lésions pulmonaires (**E**)

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

Les anticorps anti-S délétères semblent être dirigés contre des épitopes **hors du domaine RBD** (Wang Q et al, *ACS infect Dis*, 2016).

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

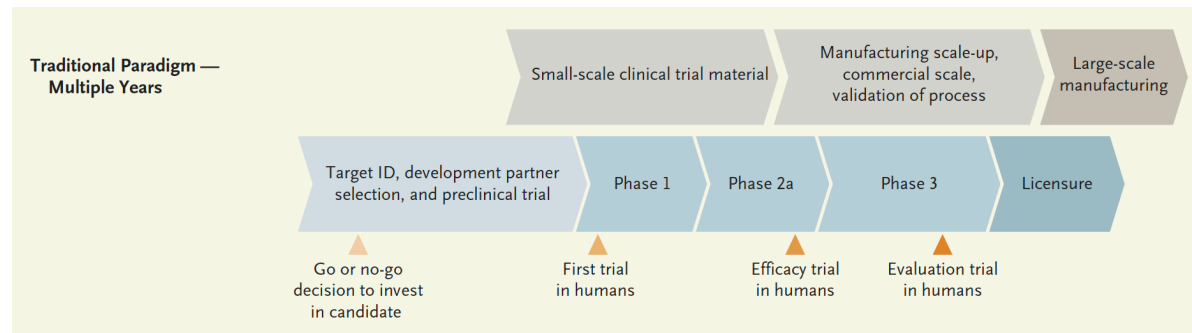


Takayama K, *Trends in Pharmacological Sciences*, 2020
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.05.005>

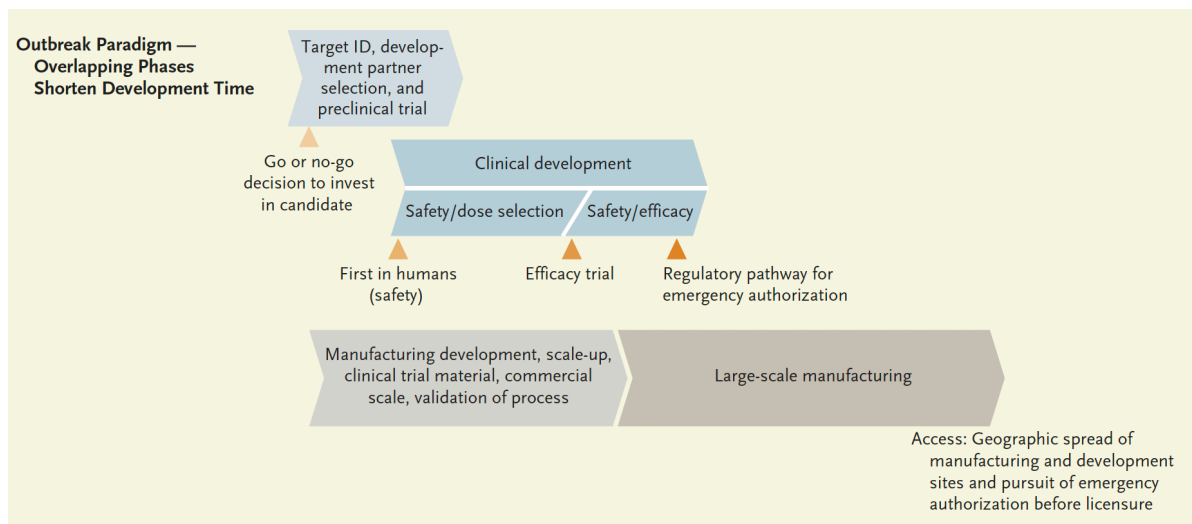
Par conséquent, les modèles animaux les plus pertinents pour l'exploration de la réponse immunitaire post-vaccinale lors de l'infection par le CoV-2 du SRAS semblent être

- **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).

L'expérience avec le vaccin anti Ebola montre que la durée de développement du vaccin peut être réduite



Lurie N et al, *NEJM*, 2020 DOI: 10.1056/NEJMp2005630



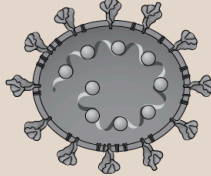
.... cette réduction porte essentiellement sur la phase de fabrication, qui commence très tôt dans le processus de développement des vaccins

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

Classical platforms

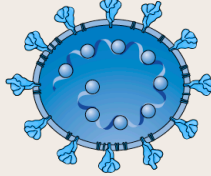
Whole-inactivated virus

Example: Polio vaccine
COVID-19:
PiCoVacc in phase 1
clinical trials



Live-attenuated virus

Example: MMR vaccine
COVID-19:
in preclinical stage



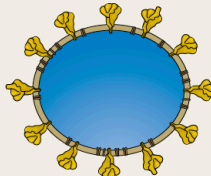
Protein subunit

Example: Seasonal
influenza vaccine
COVID-19:
NVX-CoV2373 in
phase 1/2 clinical trials



Virus-like particle

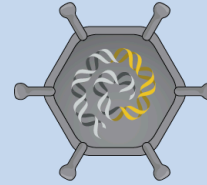
Example: Human
papillomavirus vaccine
COVID-19:
in preclinical stage



Next-generation platforms

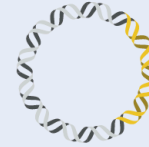
Viral vector

Example:
VSV-Ebola vaccine
COVID-19:
AZD1222, Ad5-nCoV
in phase 1/2/3 clinical trials



DNA

Example:
Not currently licensed
COVID-19:
INO-4800 in phase 1
clinical trials



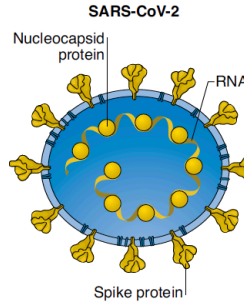
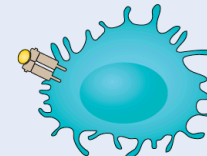
RNA

Example:
Not currently licensed
COVID-19:
mRNA-1273, BNT162
in phase 1/2 clinical trials



Antigen-presenting cells

Example:
Not currently licensed
COVID-19:
LV-SMENP-DC,
COVID-19/aAPC
in phase 1/2 clinical trials



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

Si les plates-formes classiques peuvent être utilisées, elles peuvent présenter un certain nombre d'inconvénients potentiels

Type	Benefits	Disadvantages	Clinical trial on SARS CoV-2
Live attenuated vaccine	<ul style="list-style-type: none"> • Best immunogen • Several vaccines available with other pathogens 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of return to virulence • Requirement BLS3 for preparation 	<ul style="list-style-type: none"> • Pre clinical
Whole inactivated vaccines	<ul style="list-style-type: none"> • Good immunogen • Several vaccines available with other pathogens 	<ul style="list-style-type: none"> • Requirement BLS3 for preparation • Difficulty producing large quantities of vaccine 	<ul style="list-style-type: none"> • Phase 3 (n=2) • Phase 2 (n=2) • Results phase 1 SARS CoV (<i>Lin JT et al, Antiviral Therapy 2007</i>)
VLP and protein vaccines	<ul style="list-style-type: none"> • Ease of use • Several vaccines available with other pathogens 	<ul style="list-style-type: none"> • Use of adjuvants • Non-optimal protein structure (glycosylation) 	<ul style="list-style-type: none"> • Phase 2 b (n=1) • Phase 2 (n= 2) • Phase 1 (n = 3)

Les plateformes de nouvelle génération sont mieux adaptées au développement d'un vaccin contre un agent pathogène en phase pandémique.

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

De nombreux vecteurs viraux recombinants sont utilisés pour servir de plateforme vaccinale

Virus utilisés en tant que **vecteurs** permettant l'intégration de fragment **génomiques hétérologues** permettant l'expression des protéines à l'intérieur des cellules dendritiques

Lors de l'infection les antigènes sont exprimés et l'hôte est capable d'induire des réponses immunitaires contre l'agent pathogène cible

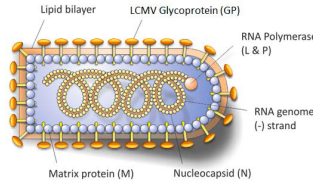
Ces virus sont **généralement défectifs** qui ne font qu'un cycle de réplication cellulaire



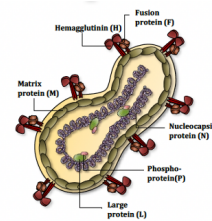
Adenovirus



MVA



VSV

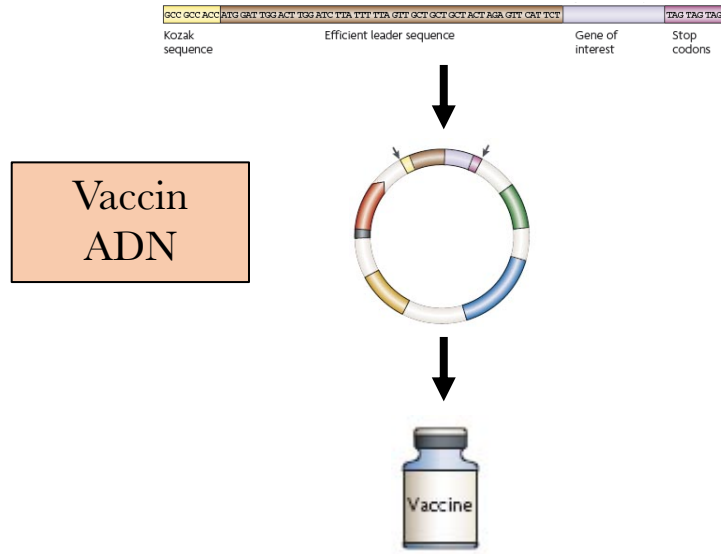


Measles

Pour certains d'entre eux, des données cliniques sont déjà disponibles pour le MERS/SARS CoV ou d'autres infections.

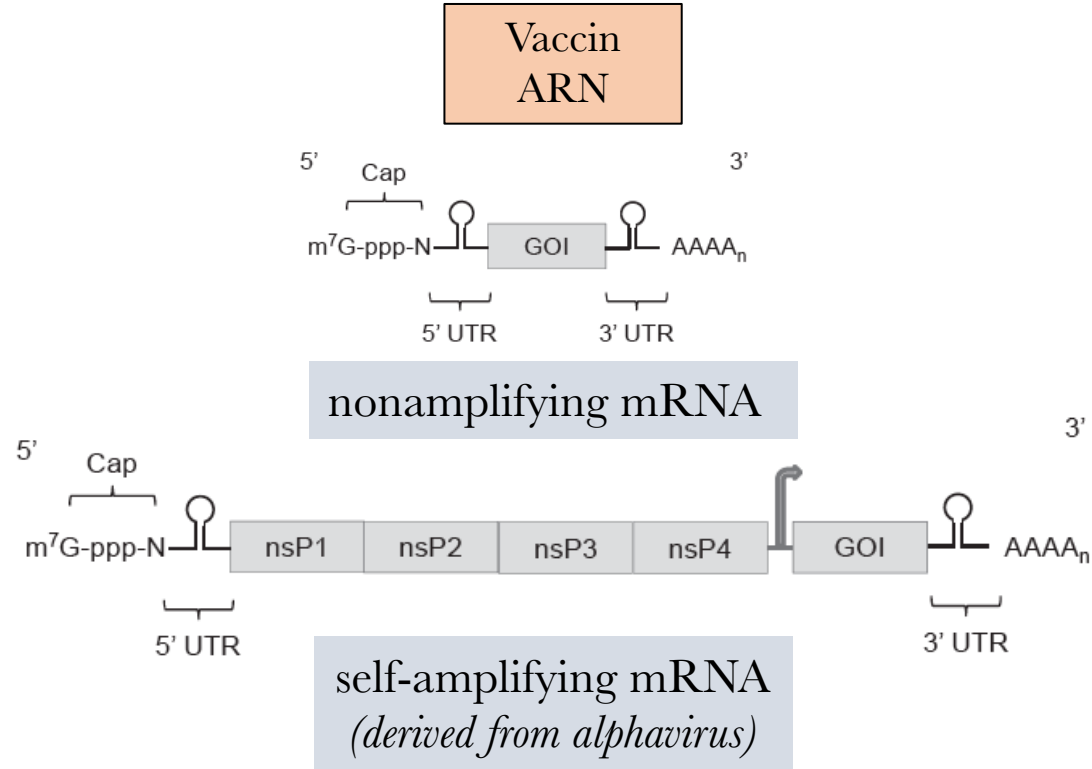
Viral vector	Speed of action	Immunization experience with other pathogens (Phase 2, 3 or 4)	Clinical trial on SARS CoV-2	Limiting role of anti-vector response
MVA	+	Yes (HIV, TB, Ebola MVABEA®)	• Results phase 1 MERS-CoV (<i>Koch T, Lancet Infect Dis, 2020</i>)	No
VSV	+++	Yes (HIV, Ebola ERVEBO®)	• Phase 1 (n=1)	No
Ad5	+	Yes (HIV, Ebola)	• Phase 3 (= 2?, 1 alone, 1 in combination with Ad26)	Yes
Ad26	+	Yes (HIV, RVS, Ebola ZABDENO®)	• Phase 3 (n=1? in combination with ad5) • Phase 1/2 (n=1)	Yes
ChAd0X1	+	No	• Phase 3 (n=&) • Results phase 1 MERS-CoV (<i>Folegatti PM, Lancet Infect Dis, 2020</i>)	Yes
Measles	?	No	• Phase 1 (n=1)	No

Les plateformes de vaccins à ADN et ARN sont également intéressantes



Un **seul plasmide** codant pour le gène d'intérêt est utilisé dans cette stratégie.

Kutzler MA et al, *Nat Rev Gen*, **2009**, 776



Brito AL et al, *Advances in Genetics*, **2015** ; 89: 179

Cependant, il existe moins de données cliniques disponibles sur les humains avec ces vaccins

Type of vaccine	Speed of action	Immunization experience with other pathogens (Phase 2, 3)	Clinical trial on SARS CoV-2
DNA	requires several injections and electroporation for optimal efficiency Low immunogenicity	Yes (HIV, TB)	<ul style="list-style-type: none">• Phase 2 (n=1)• Phase 1/2 (n=3)• Results phase 1 MERS-CoV (<i>Modjarrad K, Lancet Infect Dis, 2019</i>)• Results phase 1 SARS-CoV, (<i>Martin JE, Vaccine, 2008</i>)
RNA	Highly immunogenic	No	<ul style="list-style-type: none">• Phase 3 (n=1)• Phase 2/3 (n=1)• Phase 2 (n=2)

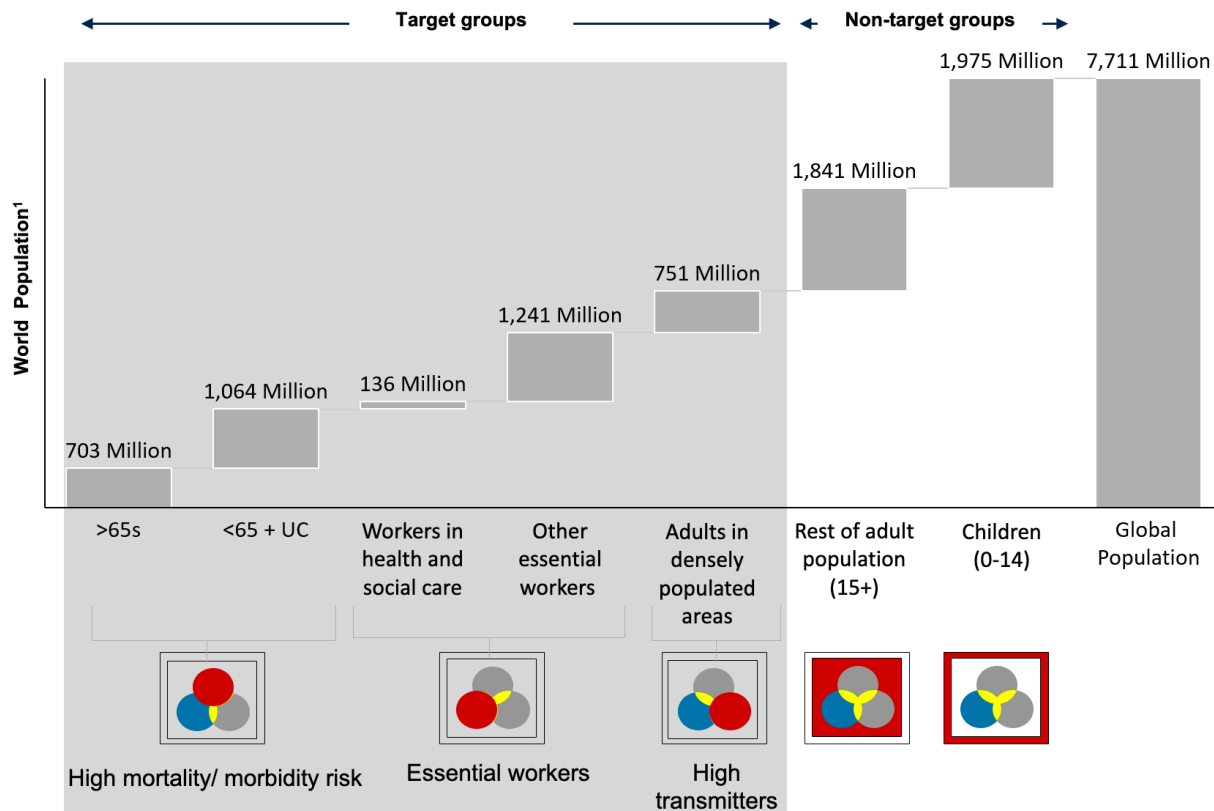
Résumé des principaux résultats des phases 1/2 des vaccins actuellement en phase 3

Vaccine candidate	sponsor	Nb Injection (I) Nb Volunteers (V)	Tolerance	Immunogenicity	ref
Ad5 ncoV	Casino biologics	I n = 1 (3 different doses) V n = 108	Fever, local pain No SAE	<ul style="list-style-type: none"> • ELISA D28 100% (HD) • Nab D28 75% (HD) • ELISPOT IFNg D28 97 % (HD) 	<i>Zhu FC, Lancet , 2020</i>
AZD1222 (ChadOX1)	Oxford U Asta Zeneca	I n= 1 (n=2 for 10) V n = 543	Fatigue, local pain No SAE	<ul style="list-style-type: none"> • ELISA peak D28 • Nab D28 100% (n =35) • ELISPOT peak D28 	<i>Folegatti PM, Lancet , 2020</i>
CoronaVac (Inactivated)	Sinovac	I n=2 (D0, D21) V n= 243	Fever, local pain No SAE	<ul style="list-style-type: none"> • ELISA D35 100% • Nab D35 97 % 	<i>Xia S et al, JAMA, 2020</i>
mRNA-1273	Moderna	I n = 2 (D0, D28) (3 different doses) V n = 45	Fatigue, Fever local pain, No SAE	<ul style="list-style-type: none"> • ELISA D57 = Convalescent • Nab D57 =Convalescent • T cell Th1 profile 	<i>Jackson LA, NEJM, 2020</i>
BNT162 (mRNA) RBD only	Pfizer, BioNTech	I n = 2 (D0, D21) (3 different doses) V n = 36	Fatigue, local pain, No SAE	<ul style="list-style-type: none"> • ELISA D35 = Convalescent • Nab D35 =Convalescent 	Yes
NVX-CoV2373 (Protein + adjuvant)	Novavax	I n=2 (D0, D21) V n= 108 (83 vaccine = adjuvant, 25 vaccine)	Mild No SAE	<ul style="list-style-type: none"> • ELISA D35 V+Ad>V> Convalescent • Nab D35 V+Ad>V> Convalescent • T cell Th1 profile 	<i>Keech C, NEJM, 2020</i>

Au total, le développement accéléré d'un vaccin contre le SRAS CoV-2 peut être considéré sereinement car

1. Des données sont disponibles sur la ***réponse immunitaire post-vaccinale*** contre les virus MERS CoV et SARS CoV, étroitement liés.
2. Des ***modèles animaux de vaccins*** contre l'infection par le CoV-2 du SRAS ont été rapidement mis au point.
3. En plus des vaccins classiques, il existe de ***nouvelles plateformes de vaccins*** en développement rapide qui ont été validées pour d'autres infections (Ebola) ou en phase 1 contre les infections à CoV MERS/SARS.
4. Nous ***pouvons modifier le schéma classique*** de développement des vaccins (phase préclinique - phase 1 - phase 2 - phase 3 - autorisation de mise sur le marché) sans mettre en danger les volontaires.

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



Les résultats d'un certain nombre de données peuvent modifier cette mise en œuvre

En effet, les paramètres essentiels à connaître pour définir de manière optimale les politiques en matière de vaccins sont :

1. Le ***niveau d'efficacité du vaccin***
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. Et peut-être, enfin et surtout, ***l'adhésion des populations cibles***

Merci pour votre attention