

La saga du développement
vaccinal contre la covid 19:
mythes et réalités

Pierre SALIOU

SFMTSI

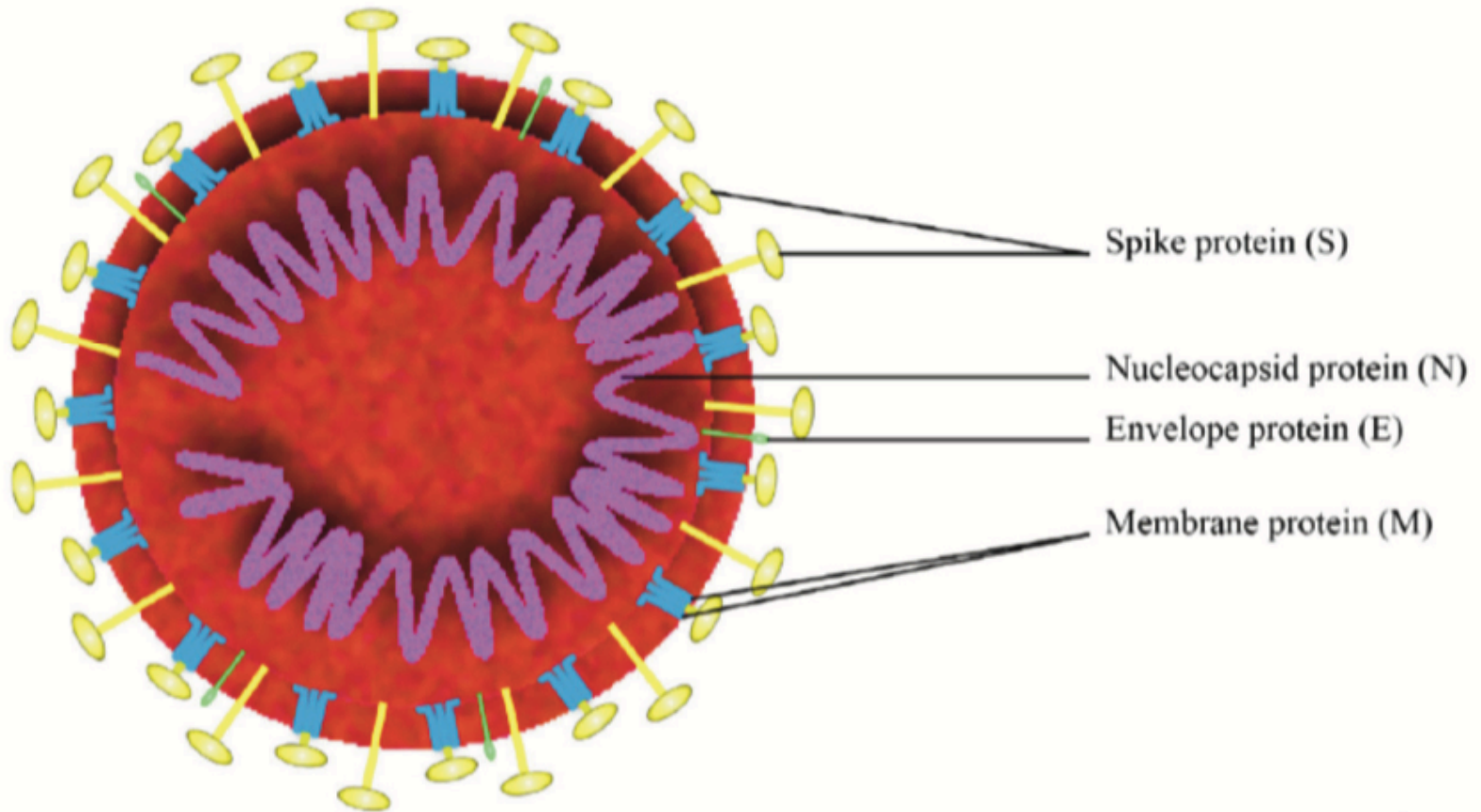
Survol de la question

- Progrès considérables en à peine 10 mois
- 180 à 200 candidats vaccins dont une quarantaine en phases cliniques
- 10 candidats en phase 3 dont les premiers résultats sont excellents pour 2
- Optimisme: oui
- Tout est-il résolu? Non, loin s'en faut...

Principe de base

- Induction d'anticorps neutralisants contre la protéine de surface Spike du virus qui se lie spécifiquement, par l'intermédiaire de son domaine RBD, au récepteur ACE-2 des cellules du tractus respiratoire pour permettre l'introduction du virus dans l'organisme
- Les anticorps doivent bloquer cette liaison
- En espérant que Spike reste stable, sans muter...

SARS-2 Coronavirus



Types de vaccins en développement

- Vaccin Chinois traditionnel à virus entiers inactivés
- Tous les autres: GÉNIE GÉNÉTIQUE
 - vaccins vivants recombinés
 - vaccins « sous-unitaires » recombinants
 - vaccins à ARN messenger (mRNA)

Vaccins vivants recombinés

- Utilisant des adenovirus avec insertion du mRNA pour exprimer la protéine S (en phase 3)
 - = Oxford/AstraZeneca: adenovirus simien non répliquable chez l'homme mais pouvant exprimer S
 - = Janssen: adenovirus humain non pathogène (Ad 26) qui peut se répliquer : risque d'immunisation contre l'adenovirus contrecarrant la revaccination contre la covid19
- NB: Virus vaccinal rougeole programmé avec gène S (Institut Pasteur/Merck)

Vaccins sous unitaires recombinants

- Antigène Spike exprimé *in vitro* en baculovirus cultivé sur cellules d'insectes et adjuvé
 - =vaccin Novavax, très immunogène, en phase 3
 - = vaccin Sanofi/GSK:phase 1,2

Vaccins mRNA

- Vaccins innovants jamais utilisés chez l'homme:
injection du mRNA de Spike sans vecteur

= Vaccin Moderna

= Vaccin Pfizer/BioNtech

Premiers résultats des phases 3 « somptueux »

= Vaccin Sanofi/Translate Bio

Développement pré-clinique

Résultats préliminaires des phases 3

- Efficacité après 2 injections à 28 jours d' intervalle, contre la maladie:
 - = Pfizer/BioNtech: 95%
 - = Moderna: 94,5%

Nécessité d' analyser les données mais il semble que les vaccins protègent contre les formes graves

Points positifs et négatifs

- Point positif: synthèse mRNA facile et peut être produit en grande quantité

- Point négatif: RNA très fragile dans le milieu extérieur et doit être injecté dans des nano-particules lipidiques sinon dégradé dès introduction dans l'organisme

= Conservation: - 70°C pour Pfizer

-20°C pour Moderna (pourrait se conserver quelques jours à +4°C)

Problèmes non résolus

- Durée d'immunité conférée: rappels à 6 mois , 1 an?
- Étude de l'immunité à médiation cellulaire+++
- Analyse fine de la phase 3 pour juger de la protection des sujets vulnérables
- Protection contre la maladie: oui. Quid contre l'infection? Le virus continuera à circuler...

Stratégie à venir

- Compte tenu de la balance favorable bénéfice/risque, il est très vraisemblable que les autorités réglementaires donneront « une autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) » temporaire (en attendant les réponses aux nombreuses questions qu'elles ne manqueront pas de poser...) pour vacciner en particulier les soignants et les plus vulnérables

La vaccination universelle?

- Elle n' est certainement pas pour demain et il est illogique de discuter aujourd' hui en France d une vaccination obligatoire
- Nécessité d' une Vaccinovigilance stricte préalable à large échelle +++
- En attente des résultats des phases 3 des autres vaccins de « première génération »++

Autre problème

- Lorsque un vaccin sera autorisé, il deviendra non éthique d' utiliser un placebo dans les études d' efficacité
- Certes: possibilité d' études comparatives... mais retard dans les résultats, surtout si l' incidence de la maladie diminue spontanément

Conclusions

- Optimisme: oui
- Possibilité de vacciner certaines personnes à risque début 2021: non illusoire
- Vaccination universelle: pas encore envisageable. Pas assez de recul
- Peut-être faudra-t-il attendre un vaccin administrable par spray nasal qui induirait une immunité locale à IgA évitant ainsi l'infection (vaccin vivant recombiné en cours de développement à Washington)?