

Perspectives vaccinales dans la maîtrise de l'épidémie COVID-19

Professeur Frédéric Tangy

Directeur du Laboratoire d'innovation vaccinale - Institut Pasteur, Paris
vendredi 29 mai 2020

Présentation dans le cadre du Comité de Pilotage du séminaire MIE dédié COVID-19

Résumé

- Grâce à une entraide internationale, le génome du SARS-CoV-2 a été décrit dès le 8 janvier 2020 (1^{er} cas signalé par l'OMS le 31 décembre 2019) permettant d'identifier des cibles vaccinales.
- L'urgence pandémique liée au SARS-CoV-2 conduit à pouvoir raccourcir considérablement la durée habituellement requise pour développer un vaccin.
- Huit technologies vaccinales principales sont actuellement explorées.
- Plusieurs candidats vaccins sont en cours d'évaluation clinique, les premiers résultats définitifs pourraient être disponibles dès janvier 2021

Introduction de l'orateur par le Pr Bruno Hoen et le Pr Catherine Leport qui rappellent le contexte mondial actuel de pandémie liée à une maladie infectieuse émergente (MIE) : la COVID-19.

Le Pr Frédéric Tangy commence sa présentation en rappelant ce que doit être un vaccin et sa durée de développement, de manière générale mais également dans les conditions actuelles de la pandémie COVID, avec les implications technologiques et les risques encourus.

1. Vaccin, héritage de Jenner et Pasteur

a. Comprendre la maladie, sa transmission, sa protection

- **Principe du vaccin**
Inoculer un peu de l'agent infectieux pour ne pas développer la maladie. Le vaccin est un agent biologique, un fragment de microbe qui va permettre au système immunitaire d'induire les bonnes réponses immunitaires.
- **Interactions microbe et système immunitaire**
Les microbes co-évoluent depuis des centaines de milliers d'années avec l'espèce humaine et ont permis une évolution du système immunitaire dont le rôle est de

reconnaître les pathogènes ou les éléments des pathogènes qui entraîneraient un danger pour l'organisme infecté.

b. Isoler l'agent responsable

Grâce à l'avancée technologique l'identification de l'agent responsable de la COVID-19, le virus SARS-CoV-2, a été séquencé dès le 8 janvier 2020 permettant à la communauté scientifique de travailler sur celui-ci.

c. Concevoir un produit sûr, efficace, facile à manufacturer et à délivrer à faible coût

Droit à la santé, développer un vaccin c'est développer un produit qui peut bénéficier au plus grand nombre d'êtres humains.

2. Vaccins viraux en usage chez l'homme

Il existe différents types de vaccins dirigés contre les virus et qui peuvent utiliser :

- a. **Des virus vivants atténués** : capables de se répliquer chez l'Homme, ils permettent de développer une immunité durable. Tels que la variole (seule pathologie virale éradiquée sur la Terre), la fièvre jaune, la polio, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle, le zona, la dengue, les rotavirus.
- b. **Des virus tués, inactivés** : virus cultivé sur des substrats cellulaires, puis inactivation de celui-ci, permettant la perte de son caractère pathogène. Donne une immunité plus courte que les vaccins vivants atténués, nécessitant de réaliser des rappels ou d'y associer des adjuvants. Par exemple; niveau de protection du vaccin grippal 50-55% vs. 95% pour celui de la rougeole. Ces vaccins sont ceux protégeant de la rage, la grippe, la polio, l'hépatite A, l'encéphalite japonaise ou l'encéphalite à tique.
- c. **Des pseudo particules génétiques** : synthèse par une culture cellulaire d'un antigène capable de s'auto-assembler pour constituer une structure particulière qui ressemble au pathogène. Des adjuvants et des rappels peuvent être nécessaires. Il s'agit des vaccins dirigés contre le HBV (virus de l'hépatite B) ou le HPV (papillomavirus humain).
- d. **Nouvelles technologies** : vaccins à acides nucléiques (ADN ou ARNm), vecteurs viraux (virus exprimant des antigènes), nouveaux adjuvants, VLP (pseudo particules virales), protéines recombinantes.

3. Etapes habituelles du développement d'un vaccin (durées moyennes)

La durée classique de développement d'un vaccin s'étale entre 8 et 15 ans, allant jusqu'à 25 pour la dengue, les développements les plus rapides ont pu être de 6 ans. Les étapes se succèdent de la manière suivante : recherche académique, étape préclinique, essais de phase I, essais de phase II, essais de phase III, mise sur le marché, phase de pharmacovigilance. La phase de fabrication industrielle s'étale en parallèle de l'ensemble de ces étapes.

a. Les différentes étapes :

- **Recherche académique** : cette étape vise à identifier l'antigène qui sera la cible du vaccin.

- **Préclinique** : étape qui consiste à tester l'antigène candidat chez l'animal, phase obligatoire selon le protocole d'Helsinki, elle s'opère d'abord chez des petits modèles animaux tel que les petits rongeurs, puis chez les primates. Le but de cette étape est d'évaluer la non toxicité du produit.
- **Essais cliniques de phase I** : permet l'évaluation de la sûreté du vaccin chez un petit nombre de volontaires (<100) jeunes en bonne santé. Des essais de doses croissantes sont réalisés. Cette étape permet également la détermination de la voie d'administration (intra musculaire, sous cutané...) et l'analyse de la réponse immunitaire. Dure plusieurs mois (6 mois au minimum). Permet de valider la fabrication industrielle.
- **Fabrication industrielle** : étape qui consiste à produire le vaccin dans des conditions réglementaires (GMP : good manufacturing process) à grande échelle.
- **Essais cliniques de phase II** : recherche de la sûreté et de la non toxicité du vaccin évaluée en phase I chez un plus grand nombre de volontaires. Analyse à plus grande échelle la réponse immunitaire. Cette étape peut durer 5 ans. Possibilité d'effectuer un « challenge » chez les volontaires de la phase I en les infectant avec l'agent infectieux pour évaluer leur réponse immunitaire. Ce « challenge » peut éviter d'effectuer une phase III.
- **Essais cliniques de phase III** : évaluent l'efficacité du vaccin, vaccin administré chez des sujets à risque, qui peuvent présenter la maladie. Cette étape est longue, par exemple pour le vaccin de la dengue elle a duré cinq ans.
- **Mise sur le marché** : obtention de la part des agences réglementaires de la commercialisation du vaccin.
- **Pharmacovigilance** : pendant cette phase l'industriel doit surveiller les effets secondaires qui pourraient survenir chez les 100 000 premiers sujets recevant le vaccin et les rapporter aux autorités compétentes.

b. Cas particulier du développement du vaccin préventif de la COVID-19 :

- **Recherche académique** : très courte, identification de l'antigène ; la spicule virale (protéine S)
- **Préclinique** : cette étape a été sautée.
Essais cliniques de phase I, II et III : ces étapes ont été combinées.

4. La fonction d'un vaccin est d'induire une longue mémoire avec persistance des anticorps sériques contre les antigènes viraux et vaccinaux

Dans le cas de virus vivant (vaccin, rougeole) la demi-vie ($T_{1/2}$) des anticorps sériques est plus longue que celles des antigènes inactivés (Tétanos, diphtérie); $T_{1/2}$ Vaccin 92 ans, taux des anticorps Rougeole stable à vie vs. $T_{1/2}$ Tétanique 11 ans, $T_{1/2}$ Diphtérie 19 ans.

5. L'humanité fait face depuis plusieurs décennies à un nombre grandissant de nouvelles infections virales mortelles émergentes ou ré-émergentes

Depuis une quarantaine d'années on note la recrudescence de maladies émergentes virales ; grippe pandémiques AH₁N₁ ou AH₅N₁, VIH (létalité 90%), Ebola (létalité 70%), Lassa (létalité 80%), Nipah (létalité 80%), d'autres virus issus d'espèces animales (zoonose) tel que le singe (VIH), les chauves-souris ou d'autres rongeurs (Ebola, Nipah, SARS, Lassa). Ces maladies peuvent être vectorisées par des moustiques (Chikungunya, Dengue, West Nile, Zika). Le coût global mondial de ces épidémies lors de

la dernière décennie a été évalué à 220 milliards de dollars, coût supérieur au coût des catastrophes naturelles et des guerres sur la même période. De nouveaux vaccins sont donc nécessaires.

6. CEPI : coalition pour la préparation aux épidémies

Coalition qui finance la mise au point de vaccins contre les maladies émergentes (MERS-CoV, Lassa, Nipah...), financement gouvernemental et philanthropique.

7. Développement de l'immunité contre le SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est un coronavirus, entouré de spicule (protéine spike), protéine d'enveloppe trimérique qui reconnaît le récepteur ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2). D'autres protéines sont présentes à la surface du virus comme la protéine M. En infectant la cellule le virus est ensuite capté dans des vésicules intracellulaires, puis fusionne à la surface des vésicules, libère son génome qui est traduit en protéines, puis s'effectue le ré-assemblage des virus dans des vésicules, qui bourgeonnent à la surface de la cellule et permettent un relargage de nouveau virus.

La réponse immunitaire ; le virus (ou les antigènes qui composent le vaccin) est capté par une cellule présentatrice d'antigène (monocytes, macrophages, cellules B) et présenté sous forme de peptide à leur surface aux cellules T-helper par l'intermédiaire du complexe majeur d'histocompatibilité qui induit la réponse immunitaire. Ainsi, les cellules B et T prolifèrent et deviennent des plasmocytes qui produisent des anticorps ou des cellules cytotoxiques. Une mémoire immunitaire est alors mise en place dans les organes lymphoïdes.

8. Plus de 120 candidats vaccins testés contre le SARS-CoV-2

Ces vaccins sont destinés à présenter à l'organisme un antigène du SARS-CoV-2 qui ne donnera pas la maladie mais provoquera une réponse immunitaire destinée à protéger d'une infection ultérieure. Au moins huit types de vaccins sont testés.

On distingue différentes technologies vaccinales :

- a. **Virus : inactivé (5 stratégies en développement)** ou atténué (une stratégie en cours de développement).
- b. **Vecteurs viraux (25 stratégies en développement)** : virus vivant répliquatif (capable de se multiplier dans l'organisme introduit pour développer une réponse systémique) ou non répliquatif (ajout de gène additionnel dans le génome viral, pour que le virus exprime l'antigène lors de son développement).
- c. **Acides nucléiques (25 stratégies en développement)** : ADN, ARN
- d. **Protéines recombinantes (30 stratégies en développement)** : actuellement il n'existe aucun vaccin protéique anti viral. Exemple du vaccin anti tétanique ou anti diphtérique qui bloque les toxines bactériennes.

9. Les vaccins contre le SARS-CoV-2 seront issus des biotechnologies, des universités et des entreprises de biotech.

- a. Vaccin développé par l'université d'Oxford : adénovirus de chimpanzé (chadox1 ncov-19), vecteur non répliquatif. Impossibilité de réaliser deux injections car la préimmunité empêche un vecteur non répliquatif de se développer. D'autre part pour les vecteurs non répliquatifs les doses à injecter sont de l'ordre de 10^{10} à 10^{12} particules virales infectieuses par injection. Une

récente publication rapporte une protection partielle de primates ; le virus étant présent dans la sphère respiratoire supérieure.

- b. Vaccin de l'Institut Pasteur : vecteur rougeole, virus humain vivant atténué répliquatif, capable de se multiplier, non gêné par les anticorps préexistants. Haut niveau de sécurité.
- c. Vaccin Sanofi : protéine de Baculovirus, exemple du flublok anti grippal.
- d. Vaccin Moderna : technologie ARNm (risque d'intégration)
- e. Vaccin Curevac : technologie ARNm
- f. Vaccin Inovio : technologie ADN

10. Le portfolio CEPI pour un vaccin COVID-19

Huit plateformes sélectionnées :

- a) Institut Pasteur, Themis Bioscience, université de Pittsburg, développe le vecteur rougeole.
- b) Université de Hong Kong, développe le virus vivant atténué.
- c) Novavax, développe une protéine recombinante.
- d) Université d'Oxford, développe l'adénovirus de chimpanzé.
- e) Université de Queensland, développe une protéine recombinante.
- f) Moderna, développe l'acide nucléique ARN.
- g) Inovio, développe l'acide nucléique ADN.
- h) CureVac, développe l'acide nucléique ARN.

Ces stratégies devraient prochainement être évaluées dans le cadre d'essais cliniques.

11. La plateforme rougeole de l'Institut Pasteur

Vaccin vivant atténué contre la rougeole, un des vaccins humains les plus sûrs et les plus efficaces qui sauve chaque année la vie de 2-3 millions d'enfants. Le virus responsable de la rougeole est un virus acquis par les voies respiratoires. Il est immunosuppresseur. Suite à une rougeole l'individu perd toutes ses mémoires immunitaires préexistantes. Virus atténué, un Paramyxovirus, ARN non segmenté polarité négative, 16 000 nucléotides. Un seul sérotype viral connu pour le virus de la rougeole d'où aussi le succès du vaccin. Cinquante mutations du génome entre la souche atténuée et la souche de départ. Lors de l'introduction du vaccin aux Etats Unis, la maladie a disparu (mais voir le contraste important avec la Grande-Bretagne, par exemple). La rougeole est récemment en recrudescence dans certains pays européens et aux USA du fait d'une couverture vaccinale insuffisante due à la défiance vaccinale en augmentation.

Développement de la plateforme :

Réalisation d'un clone du génome du virus, ajout d'unité additionnelle de transcription utilisée pour exprimer des gènes additionnels.

Projet de développement du vaccin rougeole SARS-CoV-2 : synthèse des gènes SARS-CoV-2 (janvier 2020), clonage et génération vecteurs (février 2020), essais cliniques souris (avril 2020), fabrication lot GMP (juin 2020), essai clinique phase I (juillet 2020), manufacture grande échelle (août-septembre 2020), essais cliniques phase II/III (octobre 2020), résultats (janvier 2021). Ce processus a été accéléré par rapport au temps de développement classique de vaccins.