

Vaccination COVID: une course de fond

Yves BOTREAU BONNETERRE

Jean-Bernard SOLIGNAC

visio-conférence du 9 MARS 2020



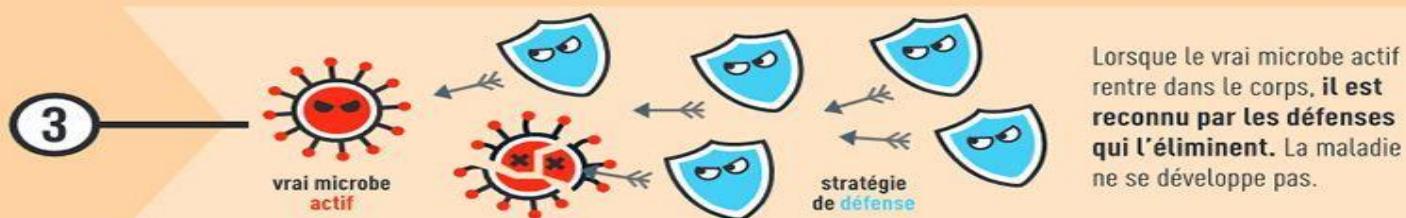
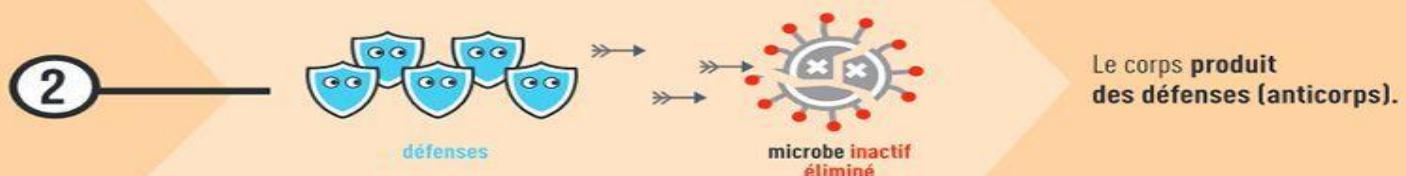
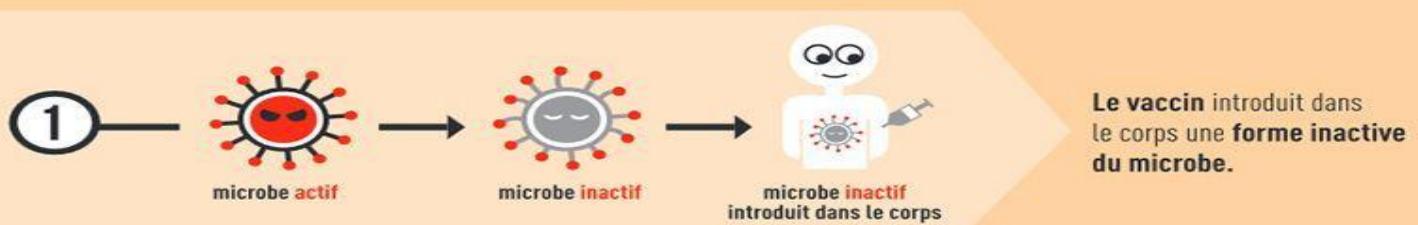
SOMMAIRE

- La vaccination comment ça marche ?
- Les différents types de vaccins classiques et innovants.
- Un peu de biologie moléculaire pour comprendre à quoi sert l'ARN messager, les virus vecteurs et la PCR.
- Présentation des vaccins sur le marché et à venir.
- Effets indésirables connus grâce à la pharmacovigilance.
- Stratégie vaccinale en France avec rappel de la situation épidémiologique.
- Organisation de la vaccination dans le LOT.
- Situation vaccinale mondiale.

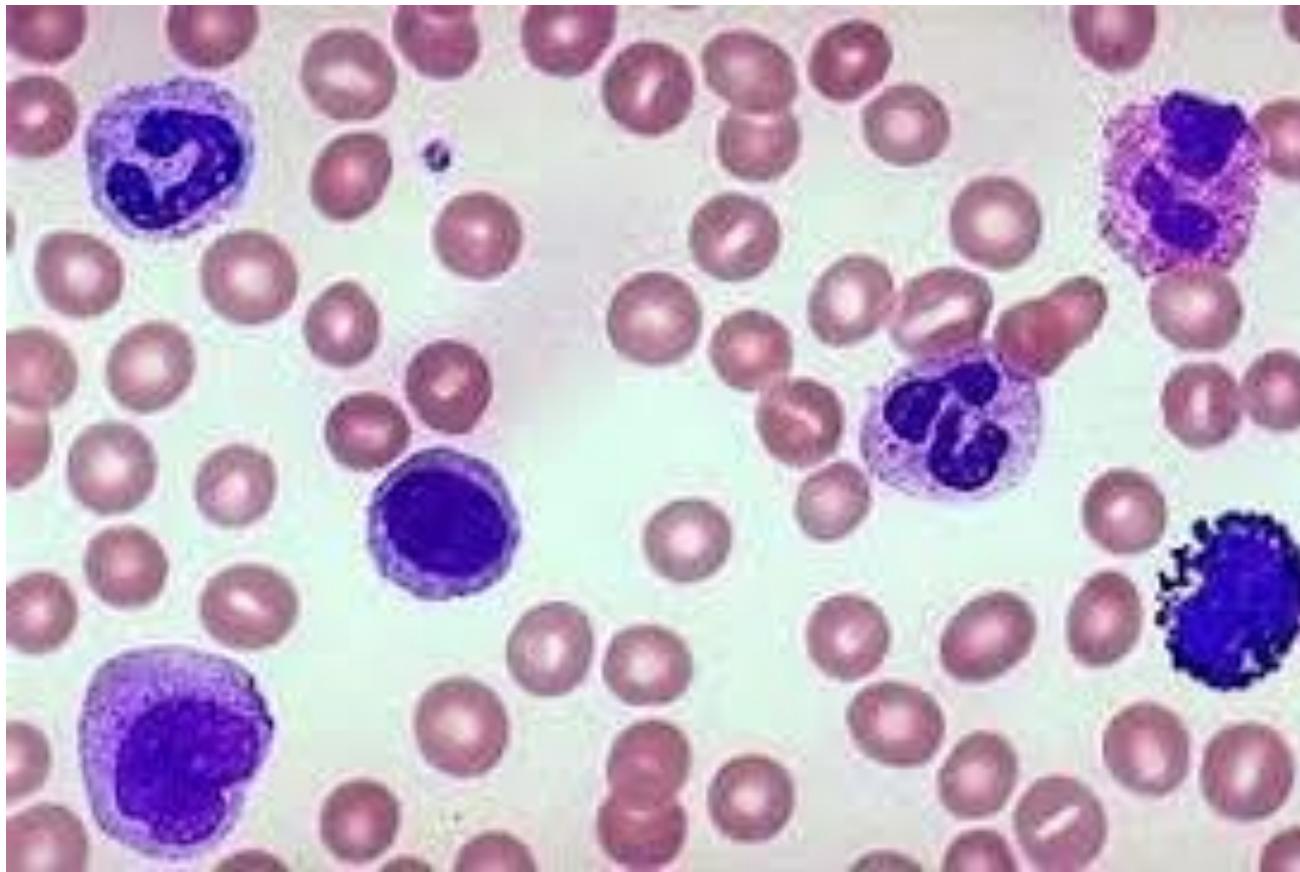
La vaccination: Comment ça marche ?

Mettre en contact l'organisme avec des doses inoffensives de virus ou de bactéries(antigène) de manière à induire une réponse immunitaire et ainsi à le protéger d'une attaque ultérieure.

Le principe de la vaccination

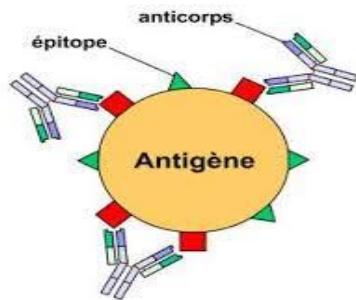


Nos défenseurs: les Globules blancs
4000 à 10 000/ ml de sang



Lymphocytes: 30% des globules blancs

- **Lymphocytes T:** T₄ auxiliaires, coordinateurs(helper)
T₈ cytotoxiques, tueurs (killer)
- **Lymphocytes B:** plasmocytes sécrétant **les anticorps**
ou immunoglobulines

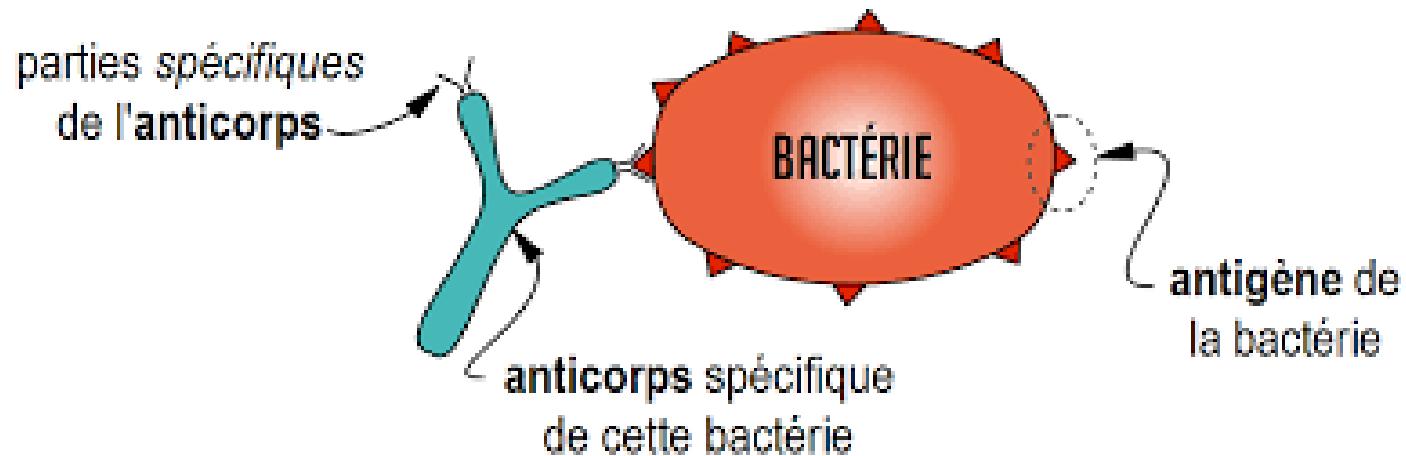


cellules B mémoire
cellules B régulatrices

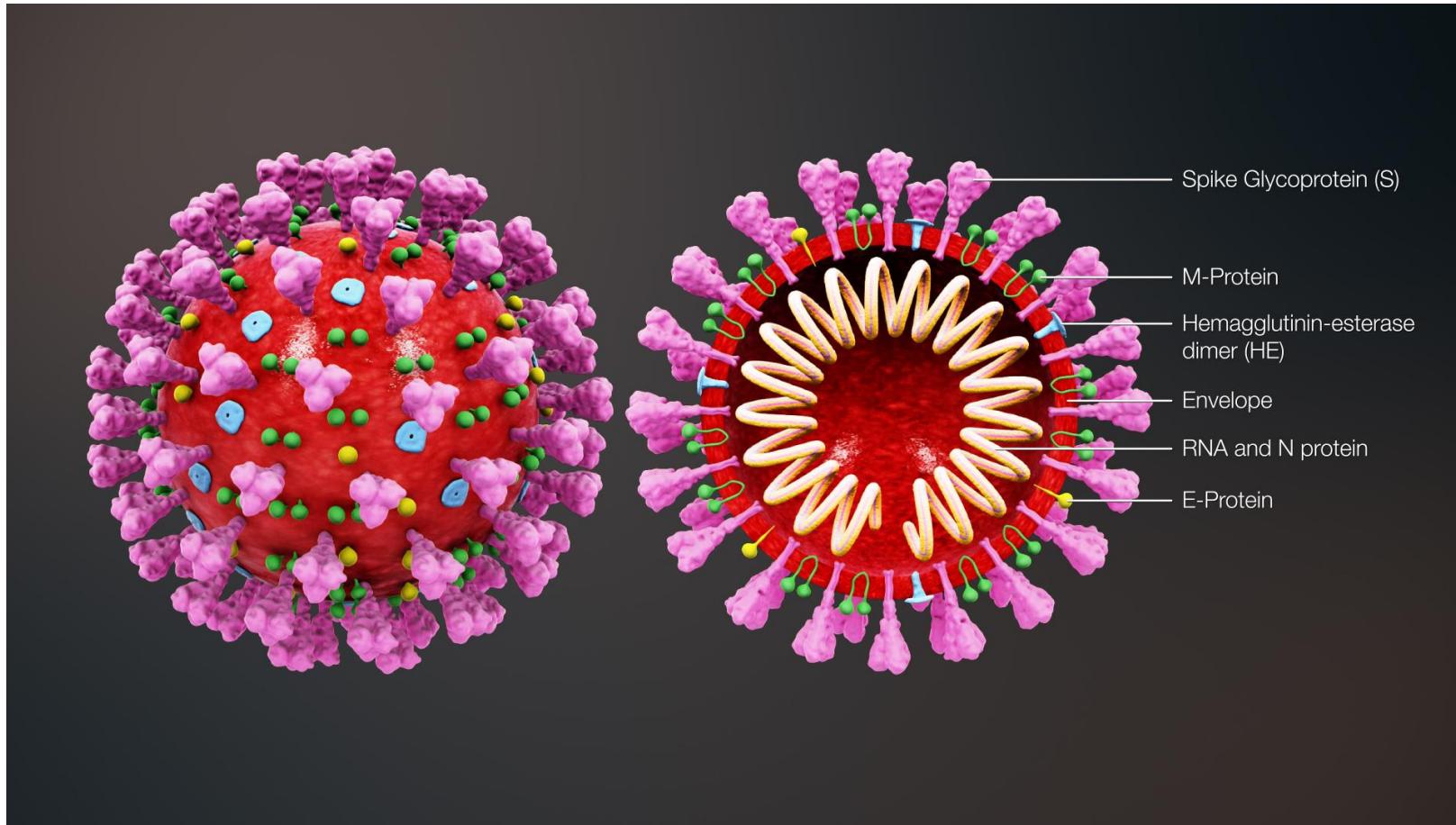


Rôles des anticorps:

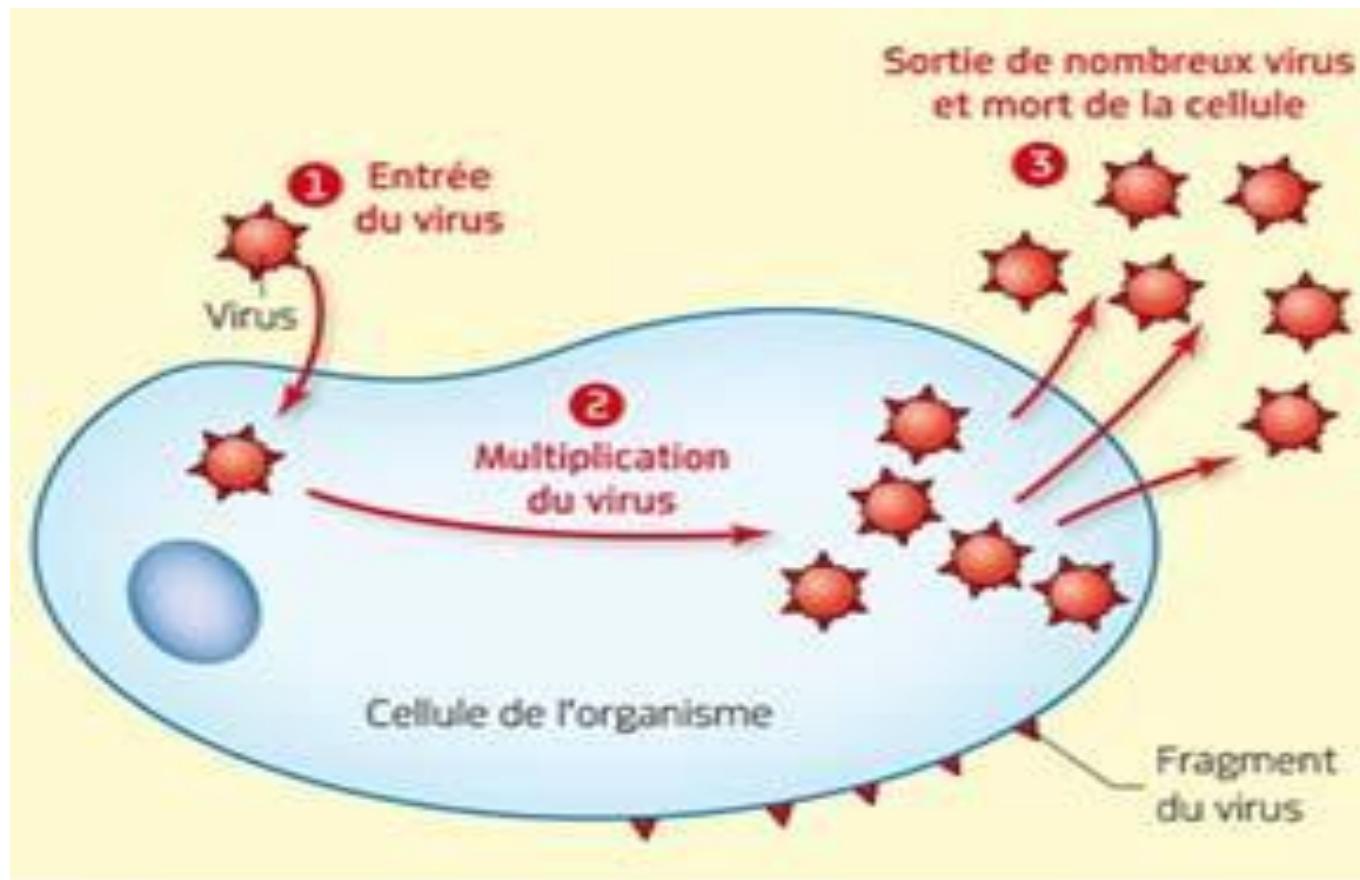
- Liaison à l'antigène: véritable filet.
- Activation du complément, protéine aidant à la destruction des bactéries.
- Activation des cellules immunocompétentes.



Coronavirus: un virus à couronne et à ARN SRAS-CoV-2 responsable de la COVID 19



Multiplication virale



LES VACCINS DU COVID

Diversité des recherches au niveau mondial:

Les classiques

Les innovants



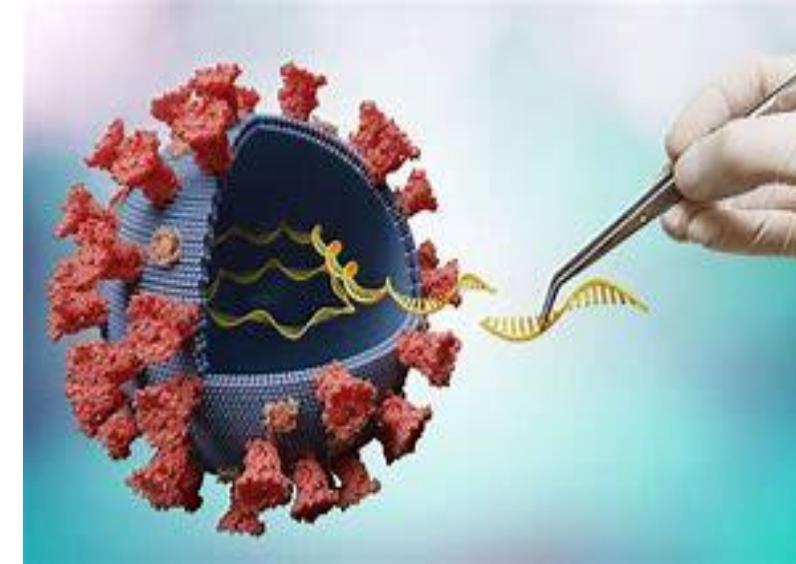
2 types de vaccins classiques:

- **Virus vivants** atténués: polio oral, rougeole, risque si immunosuppression
- **Virus inactivé**(formol, UV), adjuvant, virus entier ou fragments de virus (v. sous unitaire), comme dans la grippe,
v. **recombinant** : antigène (protéine) fabriqué par génie génétique: HVB, HPV.

2 types de vaccins innovants génétiques

Vaccin à ARN messager

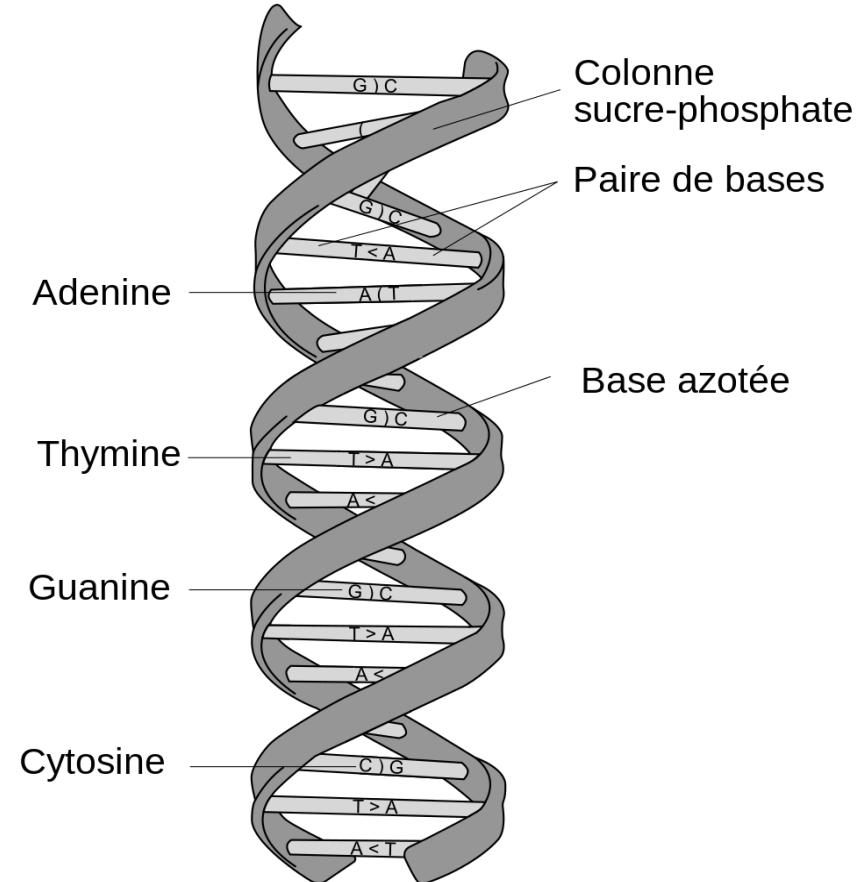
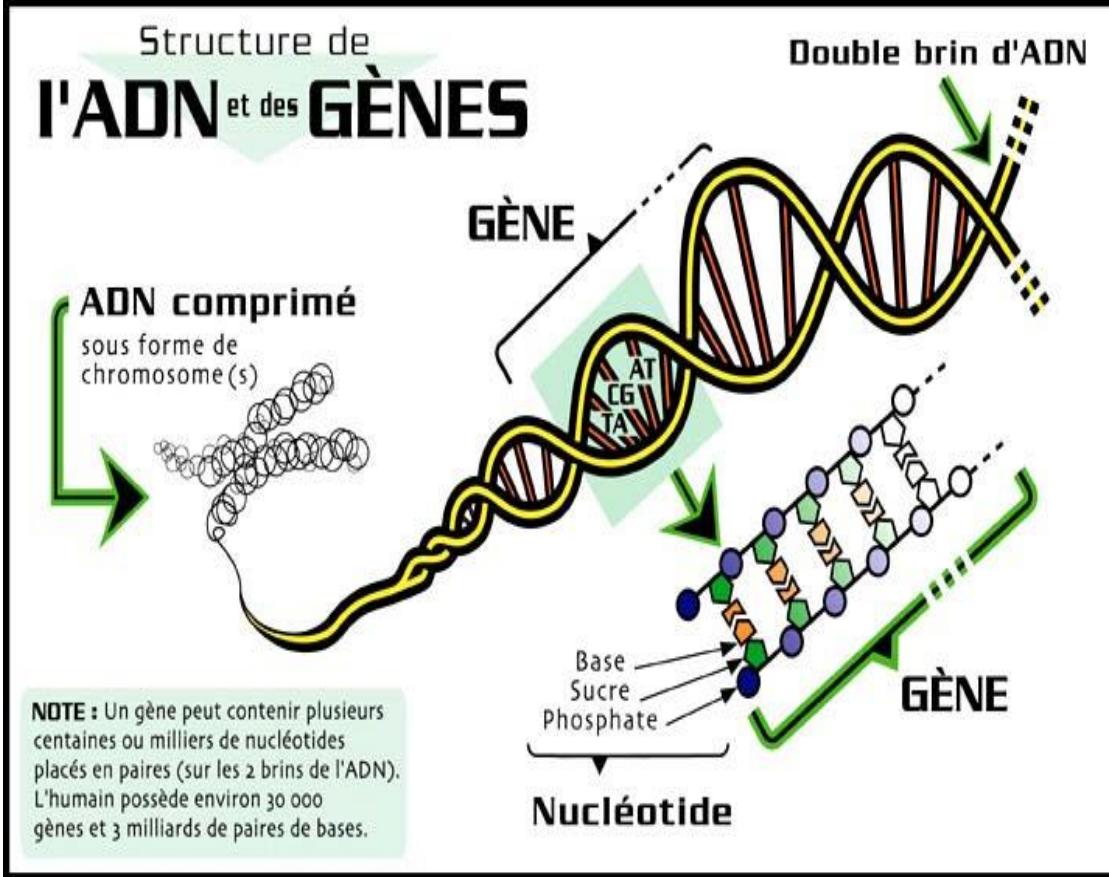
Vaccin à vecteur viral



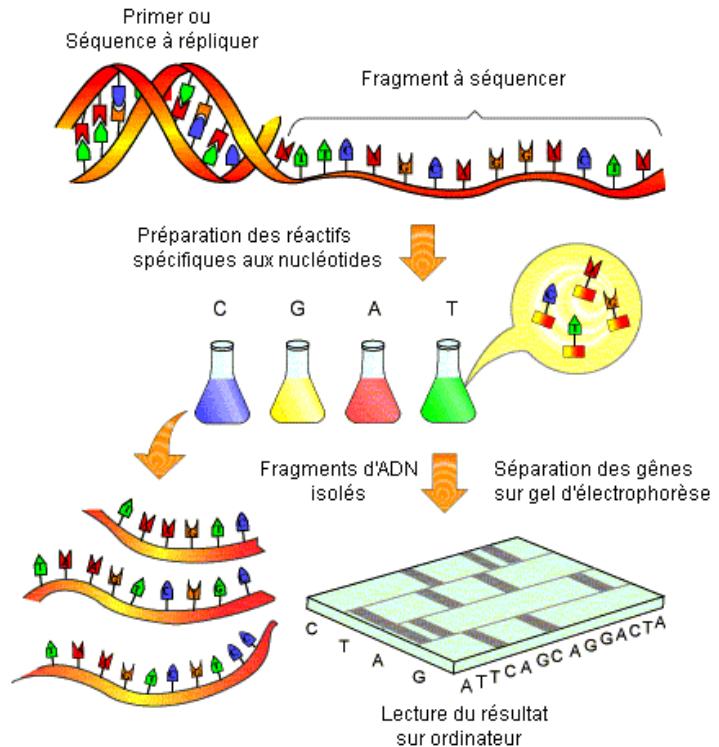
Utilisation du code génétique de la protéine S comme vaccin !

Un peu de biologie moléculaire
pour mieux comprendre





Séquençage (génotypage) de l'ADN 2003 la lecture de l'information des gènes



ACTGAGTTCCCTGGAACGGGACGCCATAG
TACTGAGTTCCCTGGAACGGGACGCCATAG
CCGTCTGGTAGGACACCCAGCCCCGTCGCG
TTCCGAGTTCCCTGGAACGGGACGCCATAG
CTTCCGAGTTCCCTGGAACGGGACGCCATAG
TCCGAGTTCCCTGGAACGGGACGCCATAG
GGATAACCGTGGTAATTCTAGAGCTATAG
ACGCCATAGAGGGTGAGAGCCCCGTCGCG
TTCCGAGTTCCCTGGAACGGGACGCCATAG
CGGGACGCCATAGAGGGTGAGAGCCCCGTCGCG
CGTCTGGTAGGACACCCAGCCCCGTCGCG

PCR: de quoi s'agit-il ?

Polymérase chain réaction

Réaction de polymérisation en chaîne ou **amplification** en chaîne par polymérase: enzyme déclenchant le processus de multiplication de la séquence d'ADN ou D'ARN par millions.

Objectif: détection de la séquence recherchée à partir d'un prélèvement d'une faible quantité d'acide nucléique.



véritable photocopieuse à gènes.

Utilisation multiple: détection des virus, charge virale dans le sang (HIV, hépatites B et C), police scientifique ...

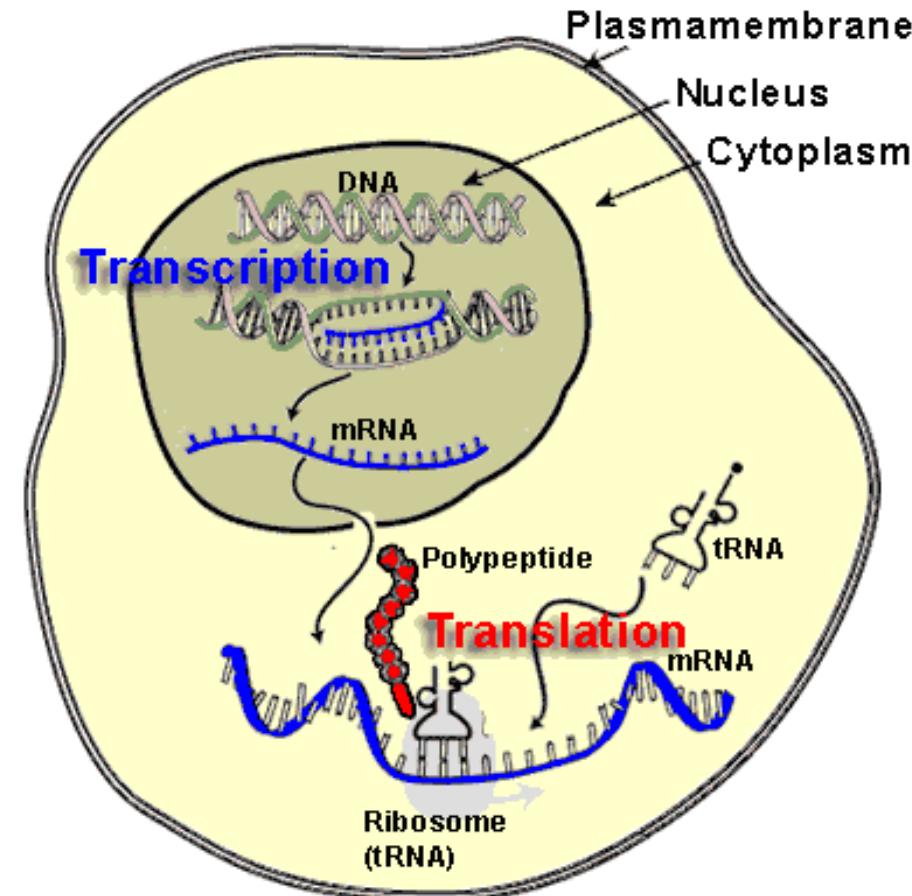
PCR : HISTORIQUE

- **1983:** Dr. **Kary Mullis** a developper la PCR
- **1985:** premiere publication de la technologie PCR par la **Cetus Corporation** .
- **1993:** Dr. Kary Mullis , **Prix Nobel** de **chimie** pour avoir conçu la technologie **PCR** .



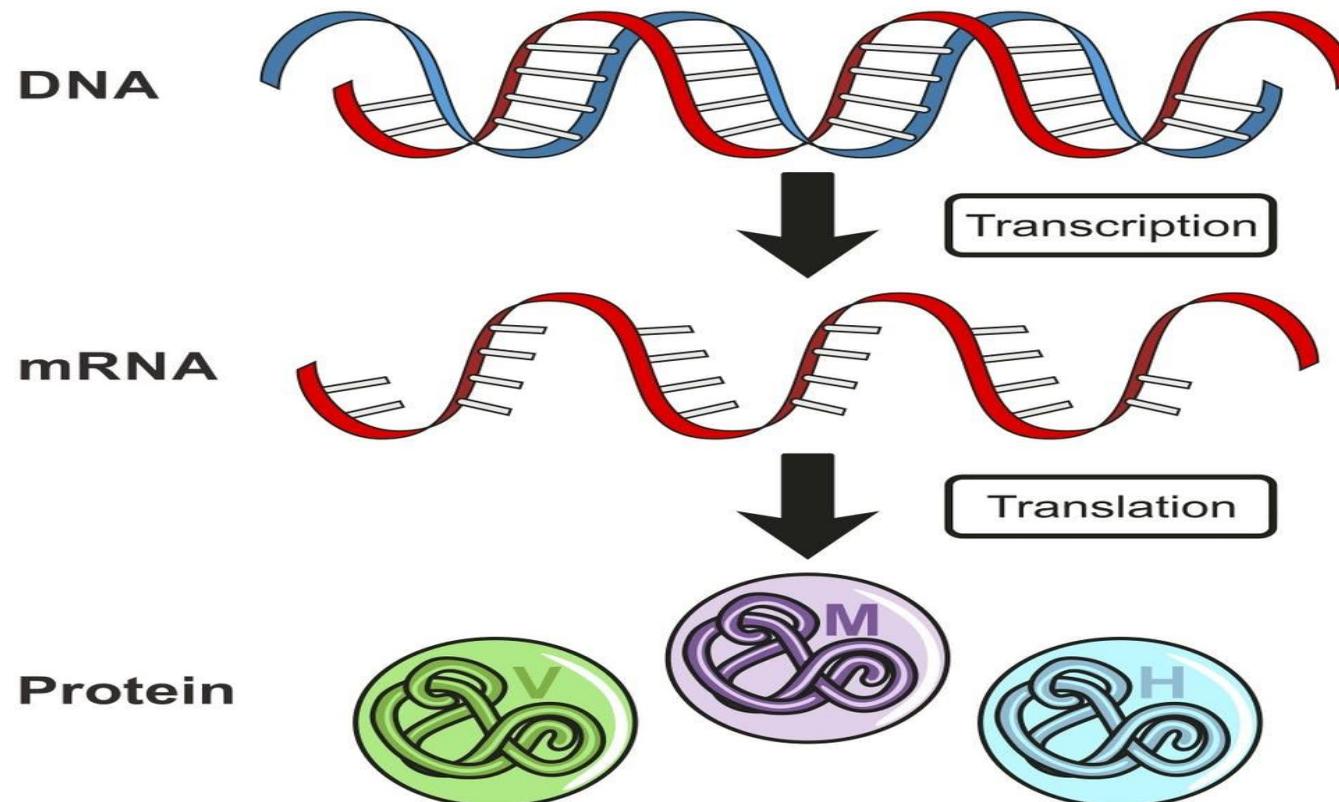
ARN messager: a quoi ça sert?

→ Synthèse des protéines

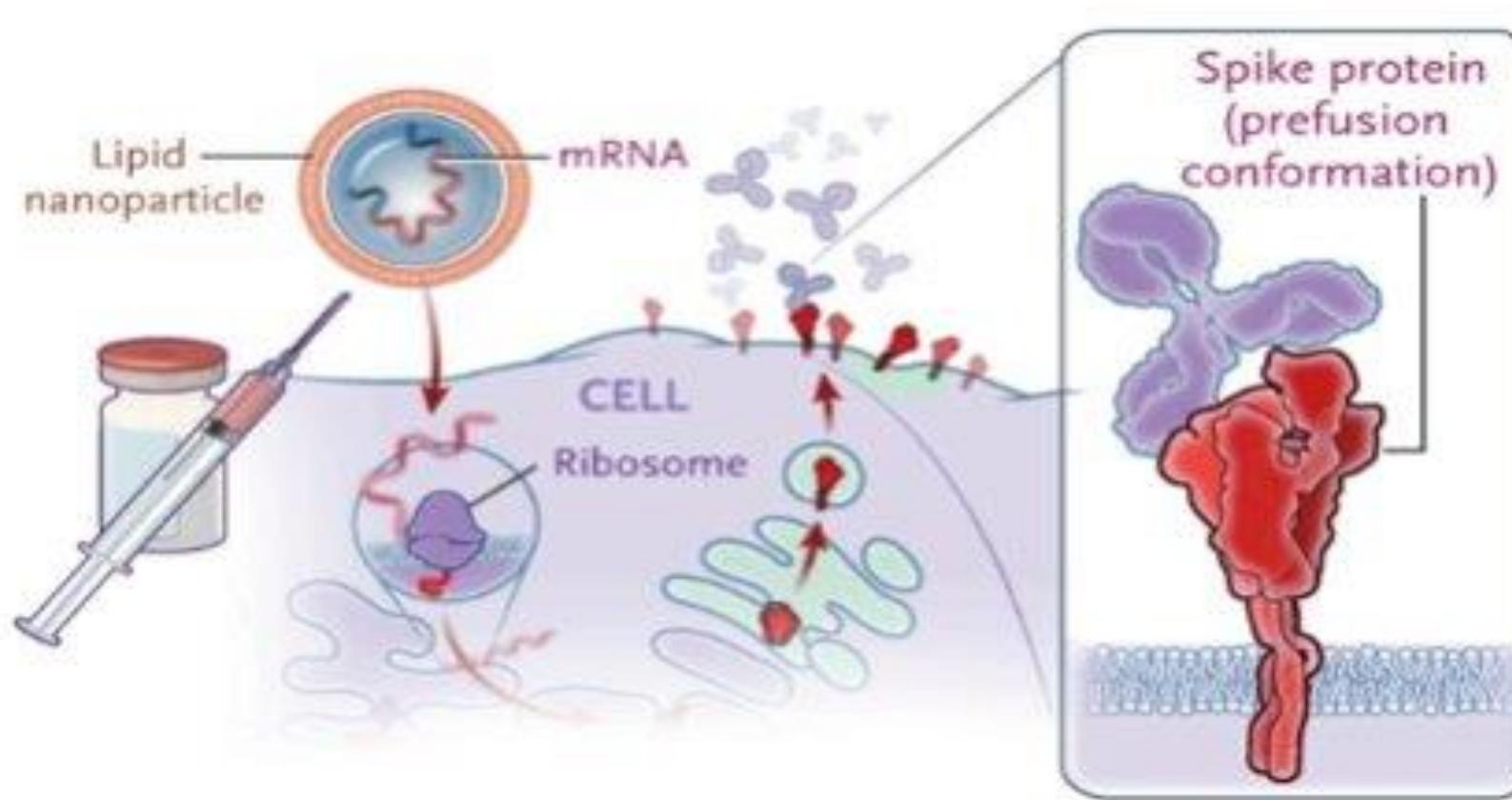


Transcription de l'information génétique

ADN (noyau) → ARN (cytoplasme)



Principe du vaccin ARN messager: la star des vaccins!



Vaccin à ARN messager: que retenir?

- Une idée non récente (1990)
- Fragilité et réaction inflammatoire: dispositif de protection et capsule lipidique(nanoparticule).
- Vie courte, rapidement éliminé de l'organisme
- Pas de risque de modifier le génome (ADN) de la cellule
- Facile à produire et à modifier si mutation virale
- Conservation au grand froid (congélation)
- Pas d'adjuvant à la différence des vaccins inactivés.

Vaccin à vecteur viral non réplicatif

Un véritable cheval de Troie:

Adénovirus , non répliquant, inoffensif chez l'homme,
« désarmé ».

ARN du code de fabrication de la protéine S converti
en ADN (reverse transcriptase) puis inséré dans le
génome du virus « vecteur »:

 Fabrication par la cellule de la protéine S

Conservation: -20 degrés.

Quelles sont les différentes étapes du développement d'un vaccin ?

Essais précliniques	Ils sont pratiqués sur des animaux, (généralement des rongeurs, puis des singes).	Objectif : sélectionner les meilleurs candidats-vaccins et éviter d'administrer à l'Homme des vaccins inefficaces ou trop inflammatoires.
Les essais cliniques de Phase I	Ils sont pratiqués chez l'Homme, sur quelques dizaines de volontaires.	Objectifs : surveiller l'apparition d'effets secondaires (innocuité), mesurer la tolérance au vaccin et observer la réponse immunitaire.
Les essais cliniques de Phase II	Ils sont pratiqués chez l'Homme, sur quelques centaines (voire milliers) de volontaires, pendant plusieurs mois, dans différentes cliniques.	Objectifs : approfondir l'étude des anticorps et/ou des lymphocytes B et T pour établir la dose expérimentale optimale de vaccin. Préciser la stratégie vaccinale et mettre en place un éventuel calendrier vaccinal.
Les essais cliniques de Phase III (dernière étape avant la commercialisation)	Ils sont pratiqués chez l'Homme sur plusieurs dizaines, voire centaines de milliers de volontaires.	Objectifs : Déterminer si le vaccin protège efficacement contre la maladie et si oui, combien de temps. Déceler d'éventuels effets secondaires qui ne seraient pas apparus jusqu'ici. Évaluer l'efficacité du vaccin en fonction des différentes classes d'âge ou des personnes à risque.
Les essais cliniques de Phase IV	Ils sont pratiqués chez l'Homme, après commercialisation du vaccin.	Objectifs : Préciser les modalités d'utilisation du vaccin pour des populations spécifiques (qui n'auraient pas été incluses dans les essais de phase II et III) et vérifier la présence ou l'absence d'effets indésirables rares.

Pfizer (USA)- BioNTech(Allemagne) le leader

- **V. ARNm (COMIRNATY)**, arrivé en tête après 10 mois de recherche!
- Étude sur 43448 personnes(phase 3)
- Efficacité évaluée à 95% avec 2 doses (21 jours)
- Conservation contraignante (-70 degrés),5 jours au frigo
- Flacon: 6 doses
- 12 euros la dose
- 78 millions de doses commandées par la France
- Utilisé depuis le 21 décembre 2020
- Retards de fabrication (usine en Belgique).

Moderna (entreprise de biotechnologie américaine, dirigée par S. Bancel)

V. ARNm

Utilisé en France depuis le 6 janvier 2021

Essais au USA sur 30 000 volontaires

Efficacité identique au comirnaty

Conservation: - 20 degrés, 30 jours après décongélation (frigo)

2 doses espacées de 28 jours (14 euros la dose)

54 millions de doses commandées par la France.

ASTRA ZENECA (RU et Suède) +université d'OXFORD

V. vecteur viral (adénovirus non réplicatif de chimpanzé),
vecteur déjà utilisé contre EBOLA

AMM UE: 29 janvier, HAS: 2 février 2021

Efficacité: 70%, peu étudiée chez les + de 65 ans en phase 3

Cible en France : **soignants** et personnes âgées de 50 à 64 ans avec comorbidité, indication étendue jusqu'à 75 ans à compter du 3 mars

2 doses (1 dose: 2,50 euros, Flacons de 10 doses), intervalle: 9 à 12 semaines

Conservation: 2 à 8 degrés, possibilités de vaccination par MT, P et IDE

Déjà utilisé par le RU, commandé par de nombreux pays (coût et logistique)

44 millions de doses commandées en France.

JANSSEN (Belgique), filiale de Johnson§
Johnson(USA)

V. Vecteur viral (adenovirus humain)

Etudes phase 3 en cours (40 000 personnes)

AMM FDA le 27 février

1 dose, efficacité: 66,9 %

Conservation non contraignante (2 à 8 degrés)

30 millions de doses commandées par la France.

Curevac (Allemagne) partenariat avec
Novartis (suisse) et Bayer (Allemagne)

V. ARN m

En phase 3, 2 doses , 28 jours

AMM UE attendue en mai

50 millions de doses d'ici la fin de l'année

En course avec le **NOVAVAX** (USA):

V. recombinant

Spoutnik V I. R. Gamaleya (Russie)

V. Vecteur viral avec 2 adénovirus différents pour les 2 doses

Autorisé en Russie en septembre 2020

Efficacité: 92% : phase 3 intermédiaire

Conservation: 2 à 8°C, stockage: -18°C, Bonne tolérance

Homologué dans plusieurs pays : Argentine, Algérie, Guinée ..

Production mondiale dans des usines locales (Corée, Brésil, Inde)

Homologation UE probablement en 2021.

Plusieurs vaccins chinois

SINOVAC et SINOPHARM: V. à virus inactivé

Vaccination débutée en juillet 2020.

Efficacité: 79% pas de publication sur la phase 3.



CANSINO: V. à vecteur viral

Exportation des vaccins à l'étranger: essai en cours au Brésil.

faible coût.

50 millions de chinois vaccinés (février 2021).

Et la France?

INSTITUT PASTEUR avec MERK (USA): échec du choix d' une technologie connue : vaccin de la rougeole comme **vecteur**.

Réponse anticorps insuffisante, abandon des essais en janvier 2021.

SANOFI: vaccin **recombinant**: « accident » ou erreur technologique en cours de fabrication.

Retard de fabrication, opérationnel en fin 2021 ?

mise à contribution pour produire le v. Pfizer B.

Vaccin **ARN m** en partenariat avec start up américaine (translat bio).

VALNENA (NANTES): le spécialiste des vaccins du voyage (cholera, L,C..) vaccin classique. Financement F et RU++, fin 2021 ?

Compétitions et collaborations

160 candidats vaccins dont 15 en phase 3, collaborations B P et biotech.

Avril 2020: Accélérateur ACT : dispositif pour accélérer l'accès aux outils de lutte contre la COVID-19 (diagnostic et traitement).

COVAX: accès mondial et équitable aux vaccins (OMS).

Collaboration européenne pour les investissements et précommandes.

Rôle de l'Inde: grande puissance pour les vaccins et les médicaments.

un vaccin en phase 3 (covaxin), usines de production de vaccins étrangers
diplomatie sanitaire comme la Russie et la Chine.

Objectif France: 40 millions de vaccinés en juin 2021, 10 millions en avril ?

4 millions de vaccinés à ce jour.