

Compte -rendu Formation les vaccins et le Sars-CoV-2

Jeudi 4 juin 2020 – 16h30

PREMIERE INTERVENTION

Pr Jean-Daniel Lelièvre, service d'immunologie clinique / hôpital Henri Mondor

Faculté de médecine de Créteil

Contact : jean-daniel.lelievre@aphp.fr

INTRODUCTION

Réponses immunitaires dans les infections virales

C'est ce qu'on cherche à déclencher avec un vaccin.

Après infection, production d'anticorps (qui empêchent l'infection de la cellule par le virus) et de lymphocytes T CD8 (qui n'empêchent pas l'infection mais détruisent les cellules infectées).

+ production de lymphocytes T CD4 qui aident la réponse Ac et lymphocytaire T CD8.

Les vaccins disponibles

On choisit en fonction de l'immunité qu'on considère comme protectrice.

Les vaccins vivants atténués

Un virus rendu moins pathogène, en le cultivant longtemps en laboratoire, perd sa virulence. Ce sont les plus efficaces. Agit sur tous les pans de l'immunité et provoquent une réponse immunitaire innée. Ce type de vaccin diffuse dans l'organisme, sur plusieurs sites potentiels et peut persister assez longtemps.

Risque : retour à la virulence.

Exemple : poliomyélite, risque de retour à la virulence. Très faible 1 pour 500 000.

Au début d'une pathologie, risque dépasse bénéfique mais quand pathologie est plus rare, ce risque devient important.

Vaccin inactivé

On l'inactive par des moyens physiques ou par la chaleur. Il perd sa forme initiale. Induit moins de réponse immunitaire. Ne va diffuser que localement. Moins d'immunité innée.

De ce fait, très bonne tolérance. Mais moins actif, va nécessiter l'adjonction d'adjuvants, qui peuvent poser des problèmes de tolérance.

Immunogénicité (=efficacité) locale donc le choix de la voie d'administration est importante.

Préparation compliquée

Protéines virales

Un « bout » du virus. On utilise les protéines d'enveloppe du virus. Empêche le virus de pénétrer dans les cellules.

Bonne tolérance, adjuvants nécessaires. Pas de réponse T CD8.

Facile d'emploi

A noter :

Un vaccin induit une protection contre un agent pathogène. Protection peut être plus ou moins complète. Voir si besoin d'une immunité individuelle ou collective.

Ex : tétanos, maladie infectieuse, mais pas transmissible. Faut une protection individuelle. Même si 90 % de la population vaccinée, individuellement, vous n'êtes pas protégé.

Dans le cadre d'une maladie transmissible, on travaille plutôt l'immunité de groupe.

Quand vous vaccinez une population, pas obligé de le faire sur l'ensemble de la population. En effet, si la couverture est suffisante, quelqu'un de touché va peu diffuser l'infection.

L'immunité de groupe repose sur plusieurs facteurs. Comment on détermine le taux de couverture idéale ? Dépend du R0

Plus le R0 est élevé, plus on a besoin de vacciner largement.

R0 rougeole = 12-15, faut 95 % pop vaccinée pour assurer immunité de groupe.

R0 grippe ou SARS-CoV-2 implique une couverture de 60-70 %

LE CAS DU SARS – CoV-2

Avant de réaliser un vaccin, il faut connaître les corrélats de protection pour savoir quelles réponses stimuler.

Corrélat de protection = preuve de l'existence d'une protection contre une maladie (quelle concentration d'Ac ou TCD8)

Ou choisir de vacciner les animaux dans le cas d'une zoonose. Ex : rage /vaccination chien.

7 coronavirus susceptibles d'infecter l'humain dont trois peuvent provoquer des souffrances respiratoires: Mers-Cov, Sras...

Certains sont à l'origine d'infection bénigne (rhumes).

Virus ARN et brin d'ARN en forme de couronne, d'où le nom de coronavirus.

Virus avec enveloppe, Implique que ce virus est fragile (contrairement aux idées reçues). Tué par la chaleur.

Déjà une grande diversité du SARS-CoV2.

Type A et C hors Asie du Sud-Est

Type B : Asie du Sud-est

On risque d'être confronté, si le virus revient (probable), à des variants viraux. Donc vaccin risque d'être moins efficace.

Réponse anticorps contre les coronavirus non SARS/MERS

Rhume intéresse peu les labos donc peu de données sur la réponse anticorps

Immunité de courte durée = 5 mois/un an alors que pour la rougeole : protection à vie.

Virus qui induisent une réponse de courte durée. On ne sait pas vraiment pourquoi.

Réponses adaptatives contre le SARS-CoV-1

Virus voisin, taux de mortalité plus important.

Immunité un peu plus longue.

Etude 2006. Immunité pouvait durer 6 ans. Et 4 ans pour 50 à 74 % des sujets.

Effet bénéfique de la vaccination contre SARS-CoV avec protéine RBD

Dans un modèle souris, la vaccination avec un vaccin (RBD Fc) permet de protéger la souris de l'infection sans induire de lésions pulmonaires.

Souris vaccinée développent anticorps et n'ont pas de lésions pulmonaires en cas de réinfection.

Réponses anticorps délétères dans les infections par les coronavirus

Connus pour la Dengue ou le VIH.

Dans ce cas, les Ac facilite la pénétration du virus dans les macrophages. Voire génèrent une hyperinflammation.

Été démontré dans le cas du SARS-CoV1 chez le macaque. En l'occurrence, la vaccination préalable a produit des anticorps MAIS a occasionné une augmentation des lésions pulmonaires.

Les singes non vaccinés étaient ainsi moins malades que les vaccinés. Ce sont les anticorps qui ont

induit ces effets délétères.

Serait-ce le cas chez les humains ?

Observé les anticorps chez des patients touchés par le SARS-CoV1, même type de réponses. Sauf ceux qui avaient guéri.

Réponses anticorps contre le SARS CoV-2

Réponse anticorps apparaît à distance de la contamination initiale.

On pense qu'ils participent à l'immunité mais sans doute pas à la guérison.

Pour le moment, noté aucune réaction croisée avec virus coronavirus saisonniers.

Réponses anticorps plus forte chez les sujets âgés.

Réponses lymphocytaires T contre le SARS CoV-2

Réponses fréquentes mais pas uniquement contre la protéine S. Conséquence : réfléchir à la diversité des antigènes à inclure dans le vaccin.

La réponse immunitaire contre le SARS-CoV-2 est elle protectrice ?

Macaques infectés par le virus ont développé une immunité et ont été protégés après une réinfection 35 jours plus tard.

Les nouvelles plateformes

1. Les vecteurs viraux recombinants

Via des virus défectifs qui ne font qu'un cycle de réplication, mais qui permettent l'intégration de fragments génomiques hétérologues permettant l'expression des protéines à l'intérieur des cellules dendritiques.

Pb : immunité anti-vecteur, avant ou après. Donc difficulté de faire des rappels

Ex : le vaccin contre la dengue.

Exemple dans le cas du Sars-Cov2 :

La plateforme poxvirus – Le MVA

Stable et immunogénique.

La plateforme adénovirus

Coupe un bout de l'ADN de l'adénovirus et on va le remplacer par un bout du SARS-CoV-2.

Très stable.

Existe immunité anticorps contre le vecteur. 50 % des adultes ont des anticorps contre adénovirus 5.

La plateforme VSV (vesicular stomatis virus)

Pas d'anticorps contre le VSV dans la population générale.

Inconvénient : Neurotoxicité (liée à protéine d'enveloppe. Faut enlever les protéines d'enveloppe et les remplacer par un ADN d'intérêt.

Conservation à -70°C

La plateforme rougeole

Repose sur mêmes concepts.

2. Les vaccins utilisant des acides nucléiques

Vaccin ADN

Avantage : stable, facile à produire.

Mais réponse immunogénique faible, donc nécessite adjuvant.

Les vaccins ARN

Prend un bout d'ARN

Pb : L'organisme détruit rapidement ces ARN.

Pas besoin d'adjuvants.

Essais en cours

Soit à l'état pré-clinique soit en phase 1 (étude tolérance), soit en phase 2 (immunogénocité). Pour le moment un seul dans ce cas.

Type : adénovirus 5, adénovirus 26, ARN, virus inactivé, vecteur rougeole (Pasteur)...

Premiers résultats satisfaisants avec adénovirus 5

120 candidats vaccins

On n'aura sans doute pas de vaccin dans 12 mois. Plutôt horizon 5 ans.

DEUXIEME INTERVENTION

Daniel Floret

Professeur émérite de pédiatrie

Université Claude Bernard Lyon 1

Vice-président de la commission technique des vaccinations

Contact : daniel.floret@univ-lyon1.fr

Expérience de lutte contre une pandémie/maladie émergente par la vaccination

La grippe A (H1N1) 2009.

Pandémie déclenchée au Mexique, donc rapidement reconnue.

A priori, situation idéale. Car les pays développés étaient préparés à la survenue d'une pandémie de type H5N1. Et pré-enregistrement de vaccins prototypes H5N1. + industrie vaccins grippe déjà efficace.

Résultats : on a pu commencer à vacciner 6 mois après le début de la pandémie. Mais la vaccination n'a pas eu d'impact sur la cinétique de la pandémie (intérêt à l'échelle individuelle uniquement).

Couverture vaccinale : que 8 %.

Les modélisations indiquaient qu'une vaccination débutée plus de 28 jours après le déclenchement de la pandémie n'amortit pas le pic, réduit seulement la durée.

Ebola

Connu depuis 1976. A occasionné de nombreuses épidémies, limitées. Mais en 2014, épidémie plus importante : 28 000 cas en Afrique de l'Ouest et plus de 11 000 décès. A généré la volonté de mettre au point un virus.

Comment ont été évalués les candidats vaccins ?

Complicé dans le cadre d'une maladie qui circule peu ou pas.

Administré à des primates non humains, puis charge virale, puis constaté le nombre de survivants et réponse immunitaire. Permet de sélectionner les vaccins pour lequel le taux de survie des

Chimpanzés était de 100 %.

Le premier qui est arrivé pour les humains était un vaccin vivant (jamais testé sur l'Homme)

Les études ont montré une bonne efficacité du vaccin. Puis l'épidémie s'est arrêtée.

RDC 2018, nouvelle survenue d'Ebola. Campagne de vaccination en anneaux. 300 000 personnes vaccinées. Efficacité : 97,5 %

Note : les éléments indispensables à la mise au point du vaccin (voies d'entrée, immunité acquise, populations cibles...) ne sont découverts que lors du déroulement de l'épidémie.

La vaccination est-elle une stratégie réaliste pour lutter contre une pandémie ?

Aubaine pour les scientifiques, intérêt varié pour les industriels, mais cauchemars pour les autorités de santé. Car il doit être disponible rapidement, la protection doit être rapidement acquise (idéalement dès la première dose), le vaccin doit être accepté du public (polémique vaccin H1N1). Il faut donc que le public ait le sentiment que le vaccin ait été bien testé, documenté et soit sans danger.

Ce qui est quasiment impossible :

- Délais incompressibles
- Difficulté, sauf si vaccin vivant, que l'individu soit protégé dès la première dose
- Évaluation porte sur un nombre limité d'individus.

Question clé : comment gagner du temps ?

Étapes incontournables : phase préclinique, modèles animaux / Développement clinique avec démonstration de preuves, puis études randomisées, test vs placebo (ne peut être réalisée que si la maladie circule). Cette dernière phase prend forcément plusieurs mois.

Peut-on la contourner ? Cf le « challenge humain » (recruter des volontaires, que l'on va vacciner (ou placebo) puis soumettre à une charge virale). Défendu par plusieurs experts, organismes de santé ou labos.

OMS a dû se prononcer sur le cadre à définir pour ce « challenge humain ».

Avantage : efficacité vaccinale peut être évaluée sur un faible nombre de participants. Le résultat est évalué en quelques jours / semaines. Estime que risque minime sur volontaires jeunes.

Inconvénients : le groupe placebo se trouvent confrontés à la maladie (+ ceux vaccinés si efficacité du vaccin trop faible). Risque grave dans le cas de la COVID... Perte de confiance dans le vaccin.

L'évolution actuelle de la pandémie n'est pas une bonne nouvelle pour l'évaluation des vaccins. D'où la précipitation à démarrer une phase 3.

Comment pourraient-être utilisés les vaccins ?

Il est peu probable que les premiers vaccins permettent d'emblée une vaccination de masse. Donc sans doute priorités : personnes âgées ou en comorbidité, personnes exposées, personnes jugées essentielles au fonctionnement du pays (décision politique).

Que faire de ceux qui ont déjà eu la maladie ?

On ne sait toujours pas si elle est immunisante mais on peut supposer qu'il serait logique de ne pas vacciner les personnes immunes. Se pose donc la question de l'efficacité des tests sérologiques pré-vaccinaux.

A quoi peut-on s'attendre ?

Hypothèse 1

Déchaînement des anti-vaccinaux/ Thèses complotistes/ Conflits d'intérêts/ Résurgence des polémiques du passé (vaccins multidoses avec thiomersal, adjuvants..)

Sondage : 75 % accepteraient d'être vaccinés.

Hypothèse 2 : le vaccin arrive alors que la maladie est plus discrète.

Quelle serait l'acceptabilité du vaccin dans les populations éloignées des clusters ?

La stratégie en anneau pourrait être efficace (en post-exposition) dans les clusters, si le vaccin déclenche une réponse immune plus rapidement que le temps d'incubation de la maladie.

Hypothèse 3 : le vaccin arrive après la fin de la pandémie

Les épidémies de coronavirus précédentes n'ont pas permis de générer un vaccin puisqu'elles se sont arrêtées rapidement. De plus, lors du développement de vaccins contre le Mers et le Sras, phénomène d'exacerbation de la maladie.

Il semble pourtant essentiel de mettre au point ces vaccins pour limiter la prochaine pandémie.

Difficile car l'industrie sera frileuse à l'idée de produire des vaccins qu'ils ne vendront peut-être pas.

Par ailleurs, les états doivent prévoir de grands espaces de stockage pour ces vaccins.