

# Stratégies de vaccination contre la COVID-19



# Stratégies de vaccination contre la Covid-19

Webinaire organisé par le laboratoire AFMB (CNRS/AMU).

Le 8 février 2021

**Etienne Decroly**

Virologue, Directeur de Recherche au CNRS

Laboratoire AFMB, Aix-Marseille Université

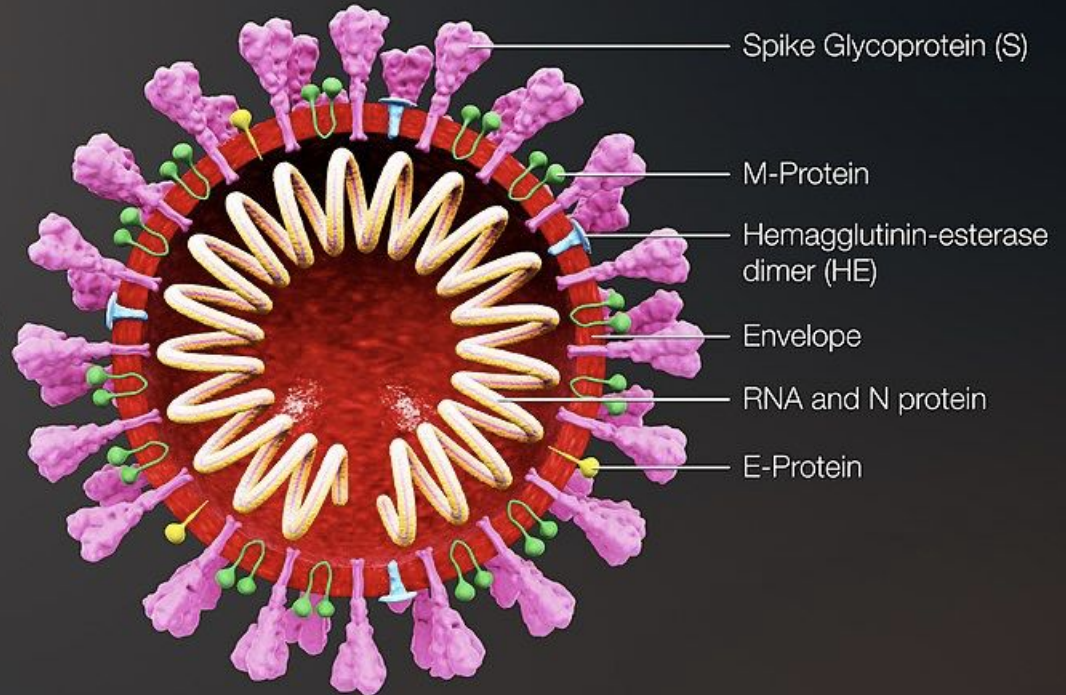
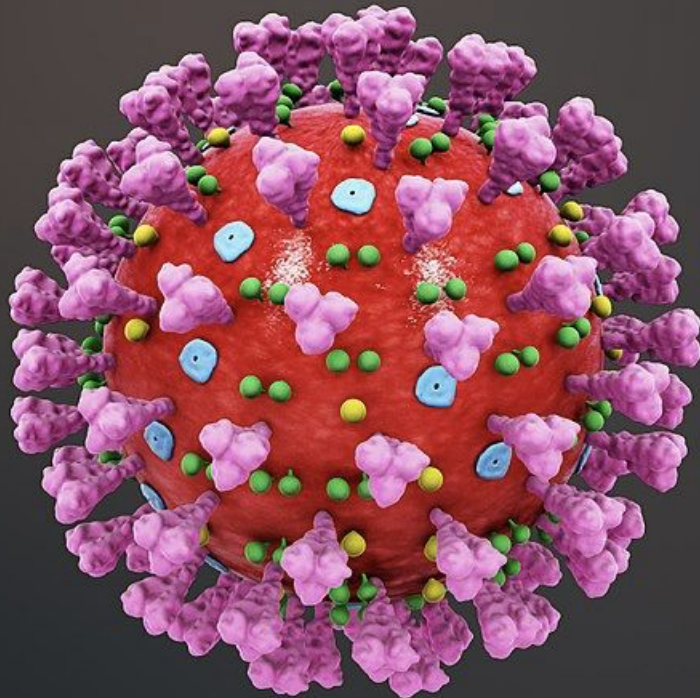
Ce webinaire est proposé en complément au cours ***Covid-19 : approches scientifiques et enjeux sociétaux*** organisé par l'Université Populaire de Marseille en octobre-novembre 2020

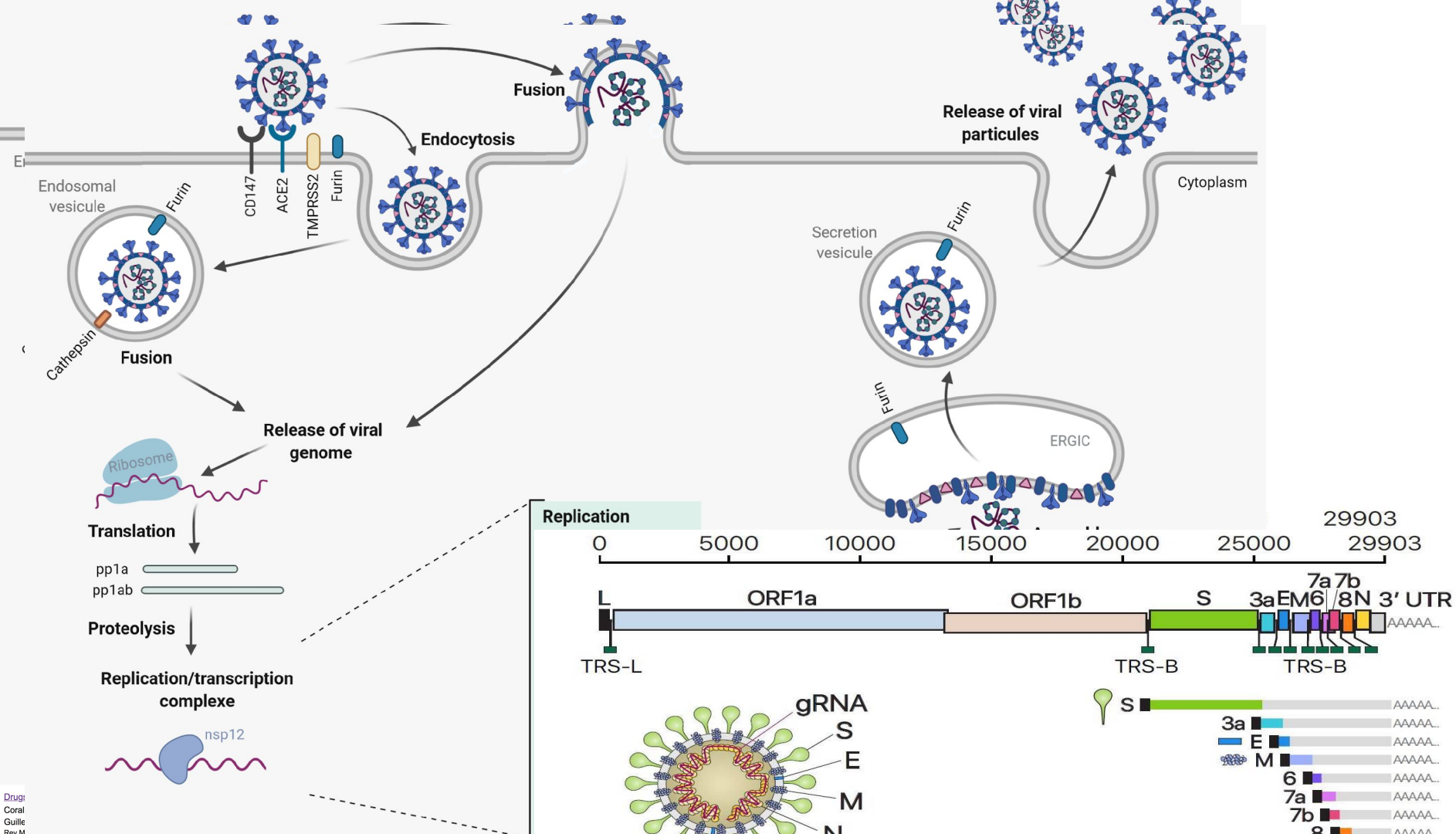
([http://www.universite-populaire-de-marseille.net/covid-19\\_2020/](http://www.universite-populaire-de-marseille.net/covid-19_2020/)).

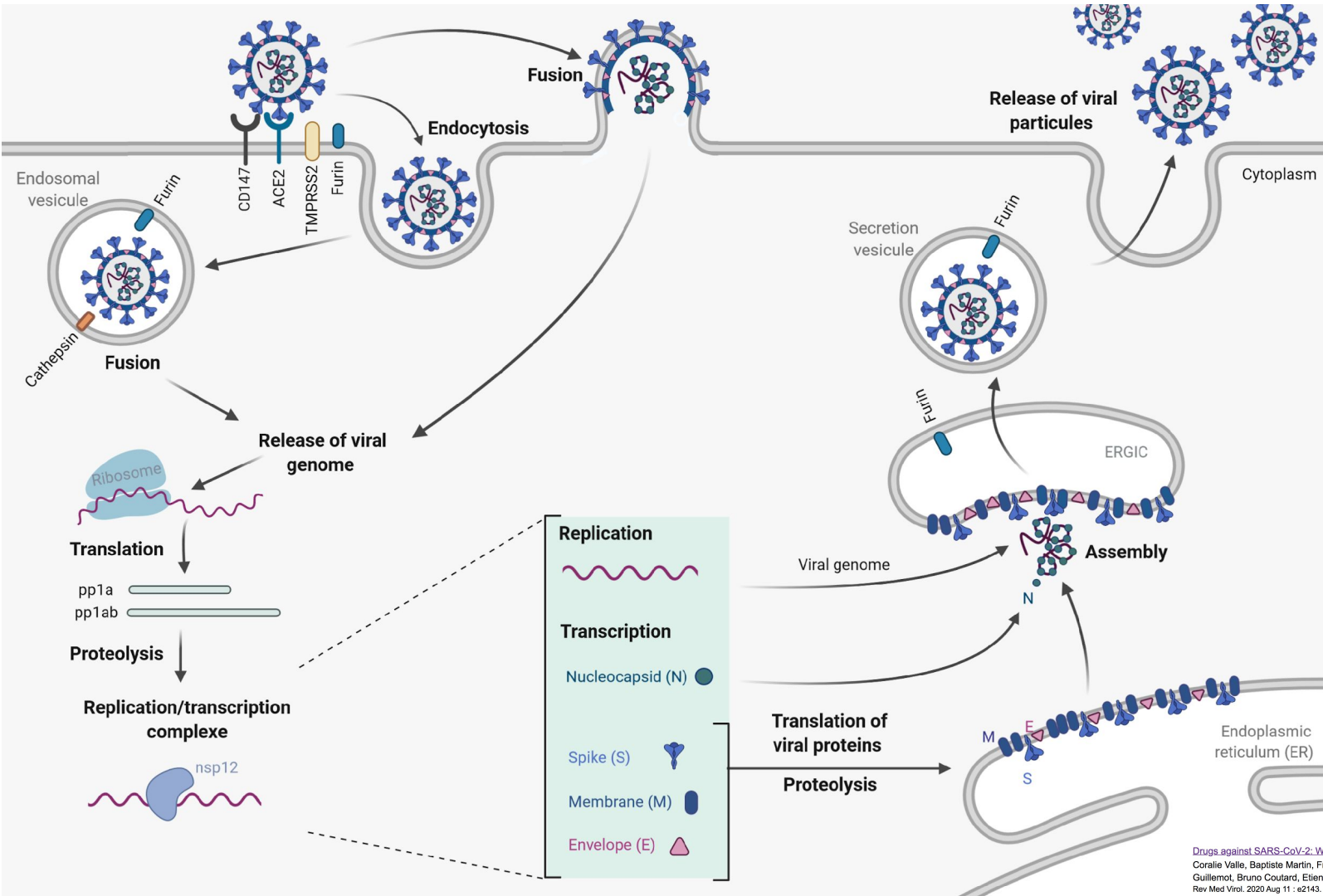
Il fait l'état des lieux des stratégies vaccinales, en présentant les principes, les avantages et les inconvénients des différents vaccins disponibles en février 2020, et l'impact de l'émergence de variants du virus sur les stratégies vaccinales.

Le webinaire était initialement destiné à aux chercheurs, techniciens, biologistes et personnels de santé. Il repose sur les concepts de base de biologie moléculaire et d'immunologie qui ont été en grande partie couverts lors des 4 séances du cours. "*Covid-19 : approches scientifiques et enjeux sociétaux*", et devrait donc être compréhensible pour les personnes ayant suivi ce cycle.

# Le SARS-CoV-2







Nouveau coronavirus

Actualisé au 3.6.2020

**VOICI COMMENT  
NOUS PROTÉGER:**



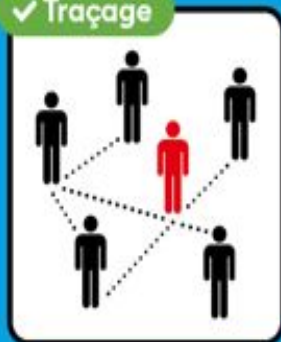
Suivre impérativement les nouvelles règles :

✓ Test



En cas de symptômes, se faire tester tout de suite et rester à la maison.

✓ Traçage



Chaque fois que c'est possible, fournir ses coordonnées pour le traçage.

✓ Isolement/quarantaine



En cas de test positif : isolement.  
En cas de contact avec une personne testée positive : quarantaine.

Pour rappel :



Garder ses distances.



Recommandé : un masque si on ne peut pas garder ses distances.



Se laver soigneusement les mains.



Éviter les poignées de main.



Tousser et éternuer dans un mouchoir ou dans le creux du coude.



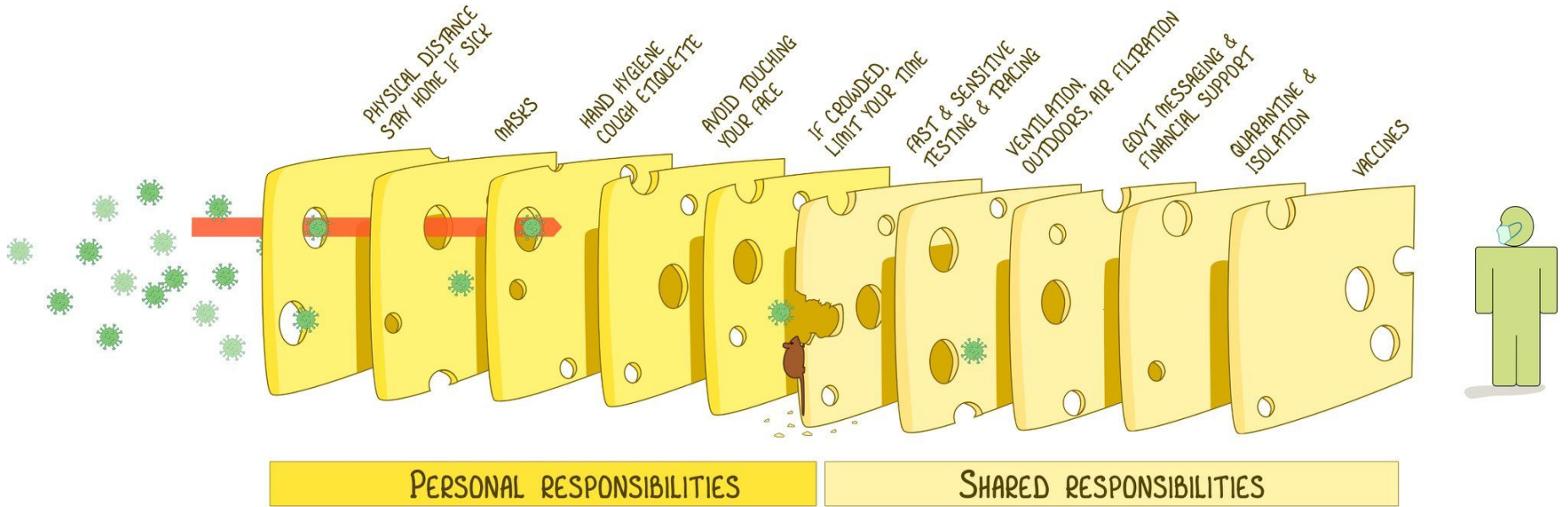
Toujours téléphoner avant d'aller chez le médecin ou aux urgences.



Si possible, continuer de travailler à la maison.

## THE SWISS CHEESE RESPIRATORY VIRUS PANDEMIC DEFENCE

RECOGNISING THAT NO SINGLE INTERVENTION IS PERFECT AT PREVENTING SPREAD



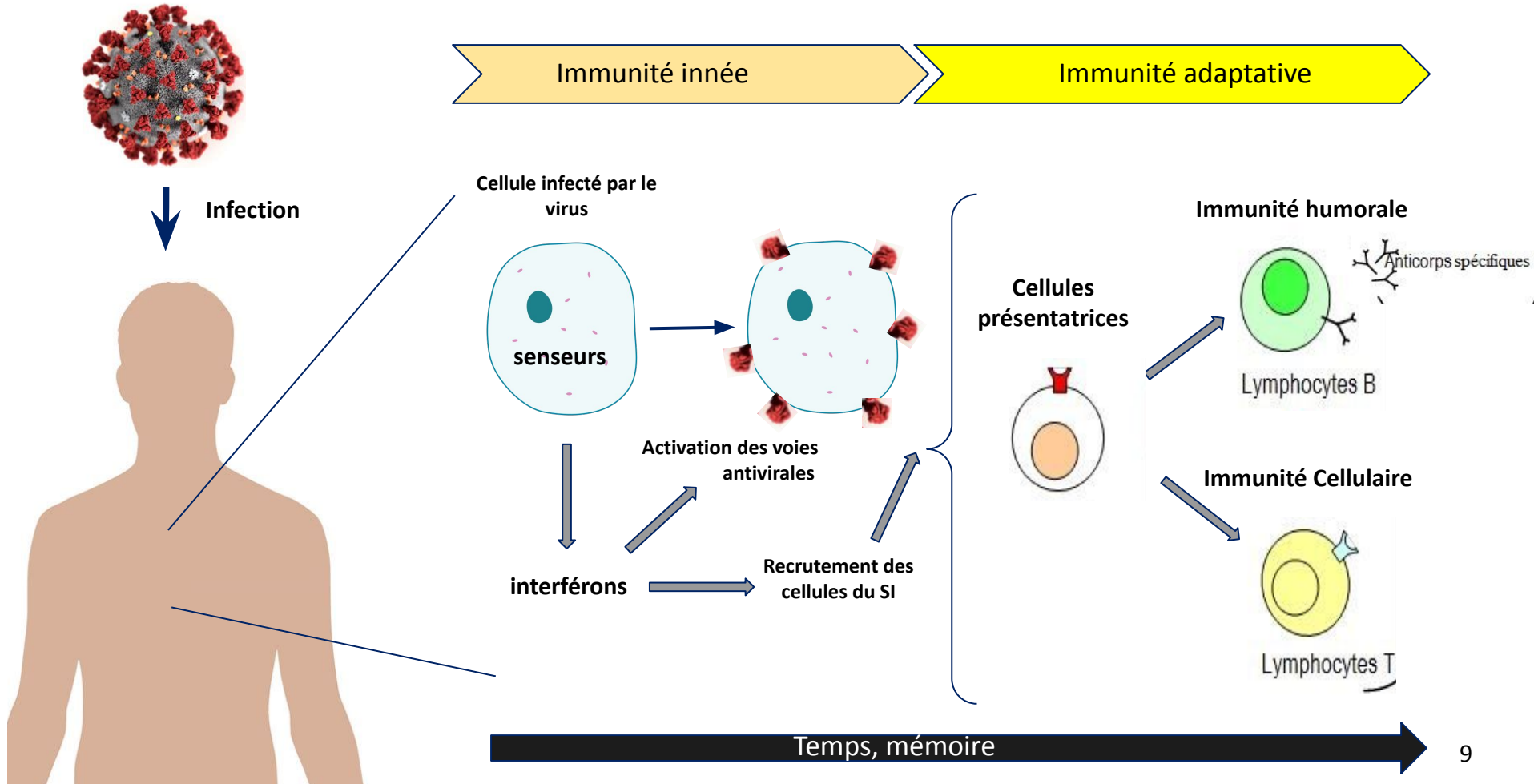
EACH INTERVENTION (LAYER) HAS IMPERFECTIONS (HOLES).  
MULTIPLE LAYERS IMPROVE SUCCESS.

# Vaccination



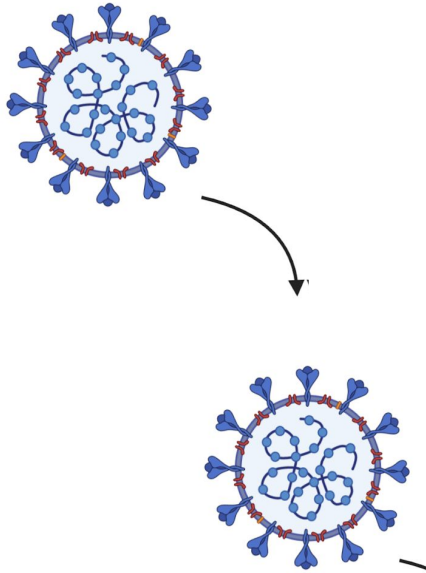


# Mécanisme de la réponse antivirale

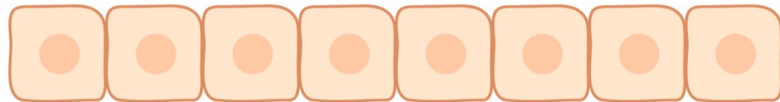


# La neutralisation

SARS-CoV-2

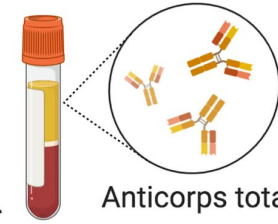
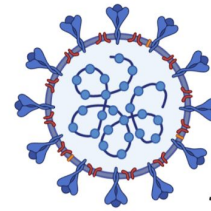


infection



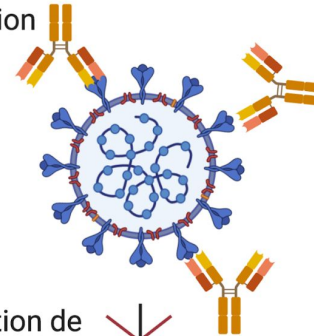
SARS-CoV-2

Serum de patient

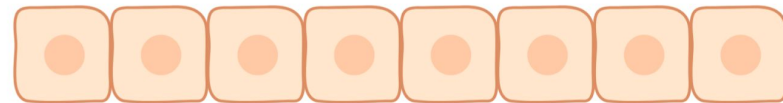


Anticorps totaux

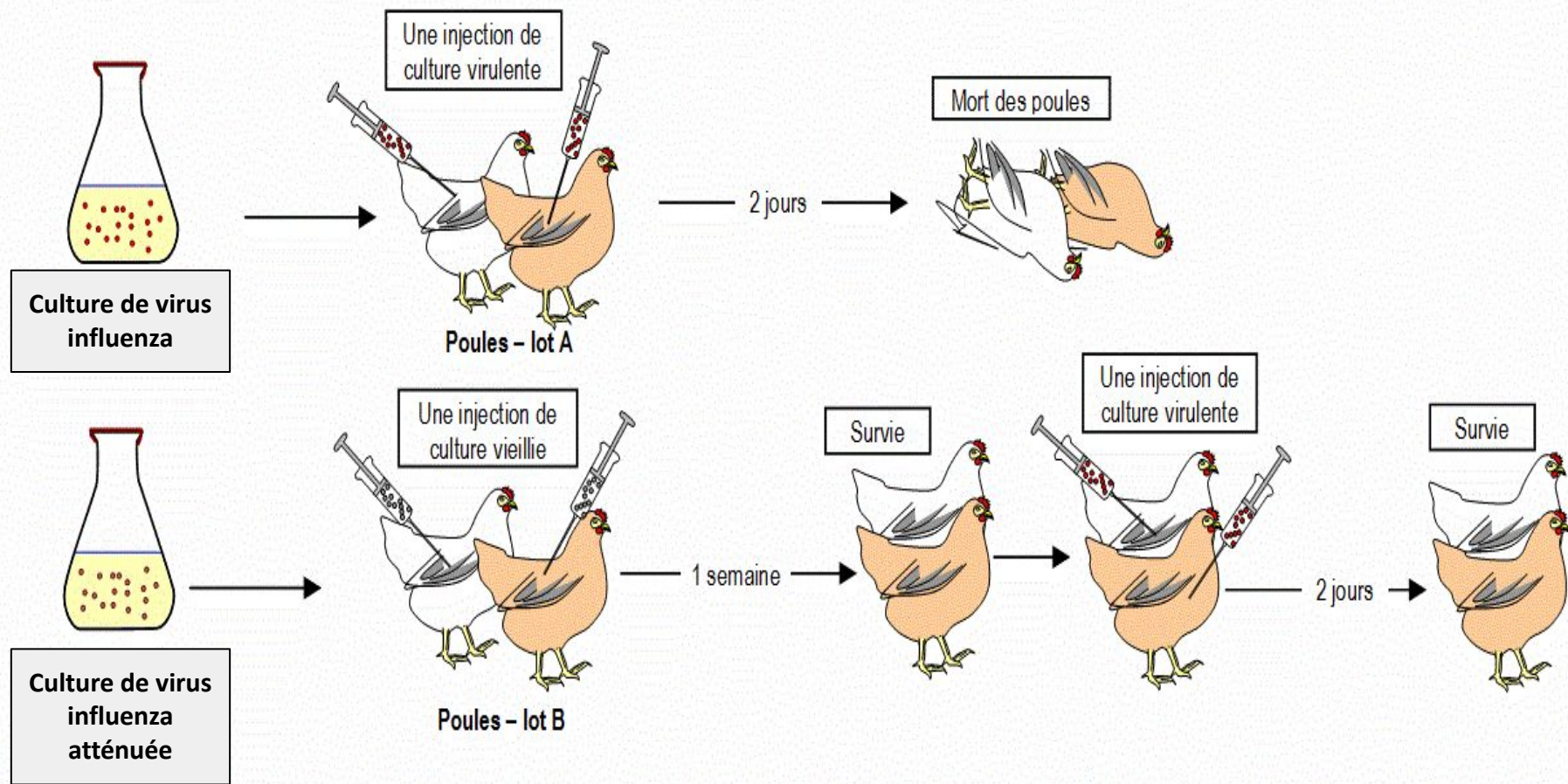
Neutralisation



Inhibition de l'infection

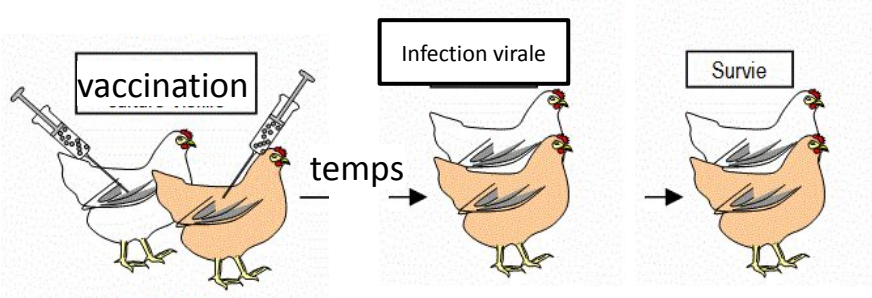


# Principe de la vaccination



# La vaccination : bénéfices individuels et collectifs

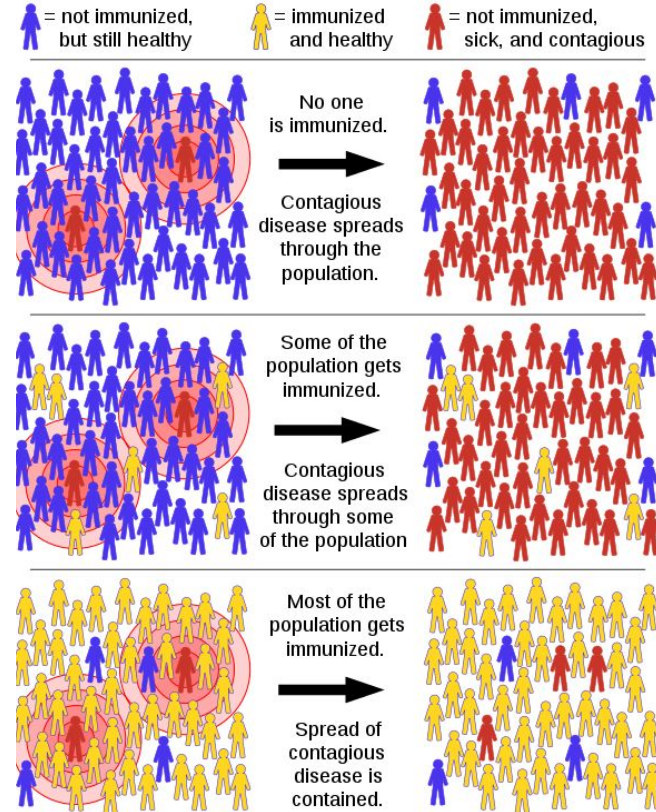
## Bénéfices individuel : protection



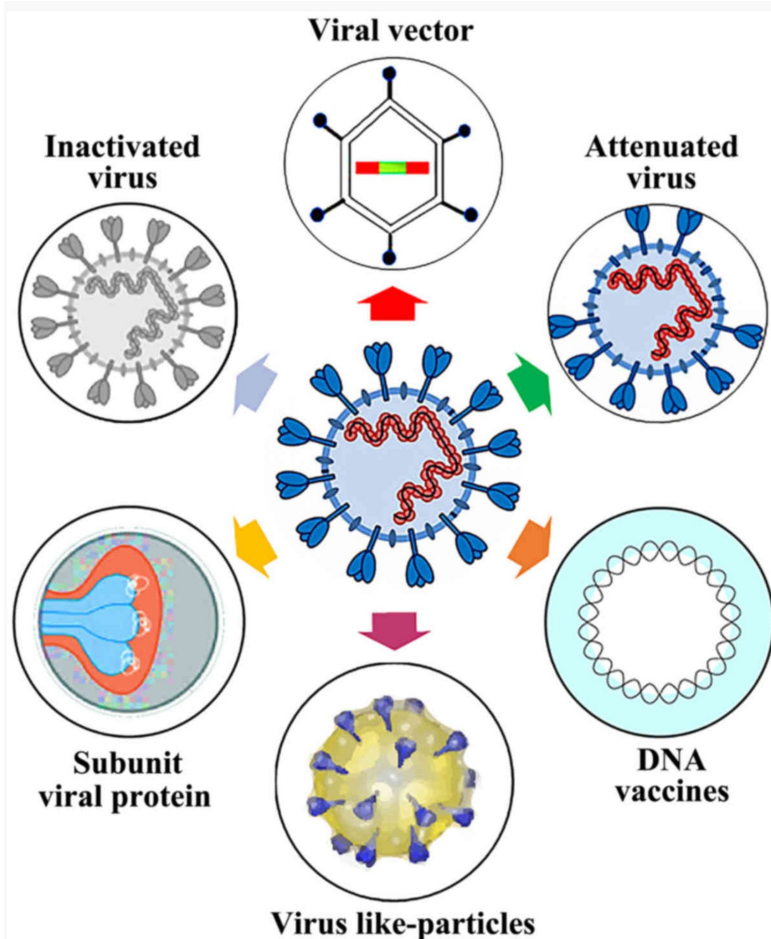
## Risques effets indésirables

- Réaction lors de la vaccination
- Protection incomplète
- Adjuvants
- Désordre immunitaires (ie AC facilitant)

## Bénéfices collectifs : immunité collective immunité stérilisante?



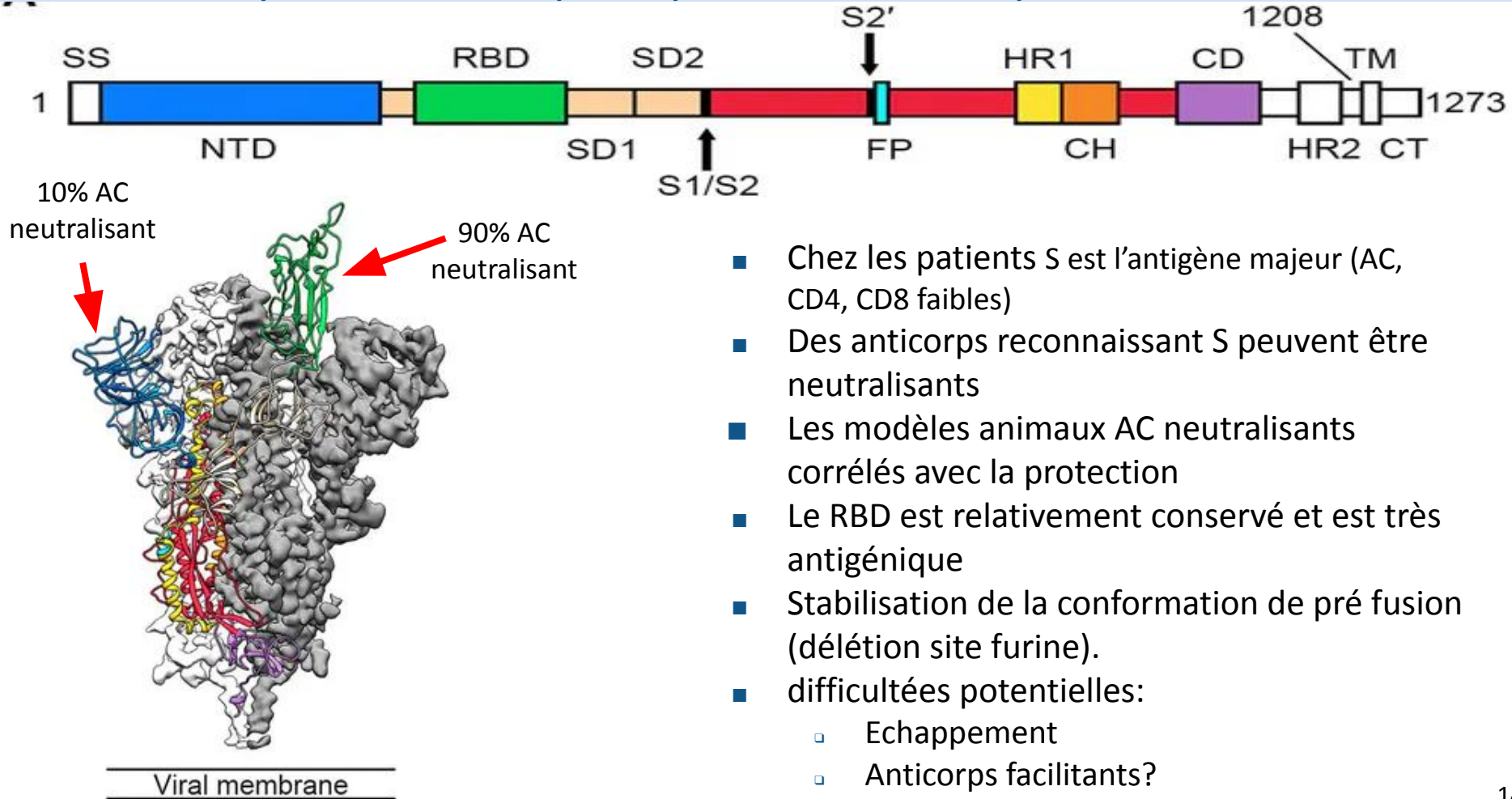
# Différentes plateformes vaccinales



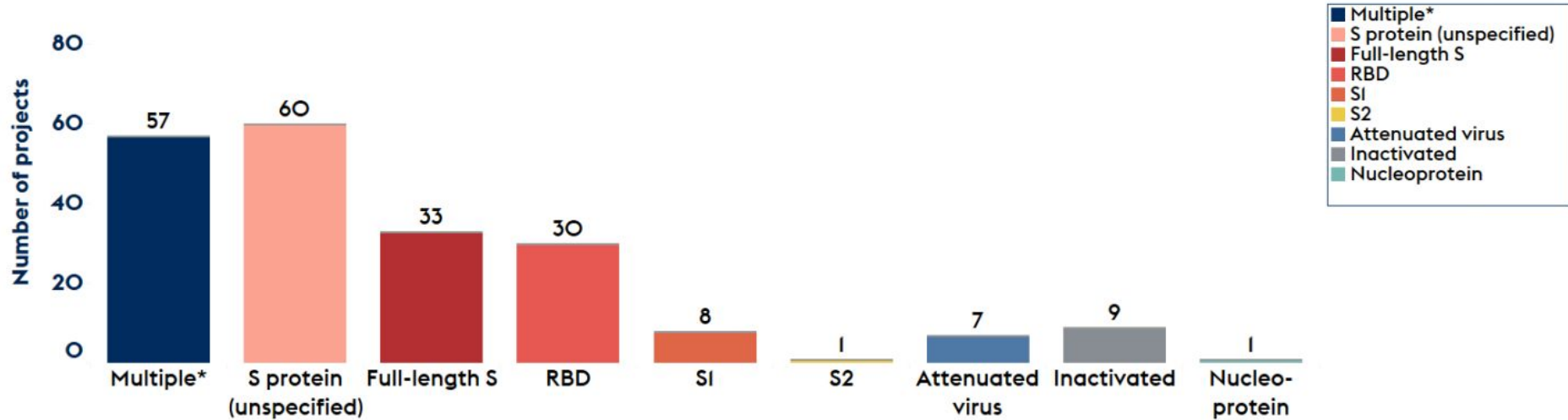
Chaque stratégie a des avantages et des inconvénients :

- Qualité de l'immunité induite
  - B versus T,
  - **mucosal?** etc...
  - antigenic drift ?
- Risques et bénéfices différents pour chaque type de vaccin

# La protéine S est principalement ciblée par les vaccins



# Protéines ciblées par les vaccins



Supplementary Figure 1 | **Profile of COVID-19 vaccine projects by antigen target.** \*Multiple: vaccine projects target more than one antigen in their approach. The data is for projects with available information only. See Supplementary Box 1 for details of the data and analysis.

# Les phases du développement de vaccins

Pre-clinical



Lab studies  
Animals

Phase I



Tens of people

Phase II



Hundreds of  
people

Phase III



Thousands of  
people

Phase IV



Hundreds of  
thousands of  
people

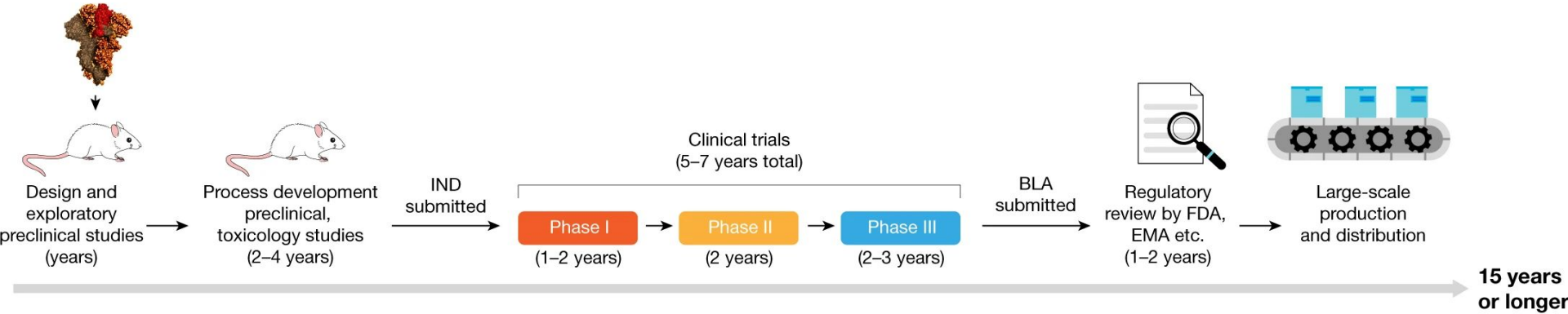
Pre-licensure tests

Post-licensure tests

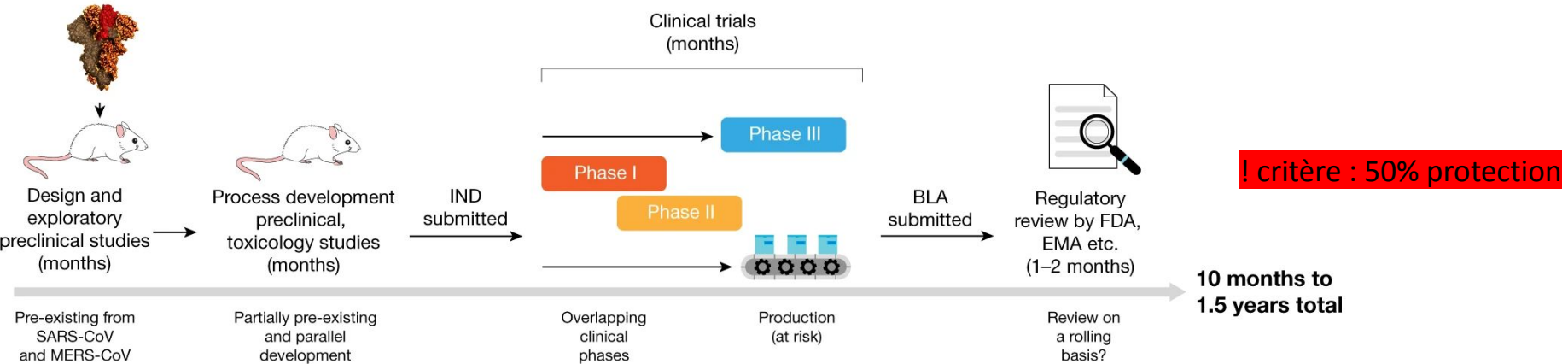


# Les phases du développement d'un vaccin

## Traditional development



## SARS-CoV-2 vaccine development



- **Hamster**
  - Infection efficace, transmission entre congénères, perte de poids, formes sévères
  - Manque d'outils d'étude chez cette espèce
- **Souris**
  - Pas susceptible naturellement à l'infection
  - Il existe des souris transgéniques hACE2
  - Nombreux outils expérimentaux et modèles pour l'étude des mécanismes des réponses immunitaires
- **Furet**
  - Infection efficace, des voies respiratoires principalement et transmission entre congénères
  - Manque d'outils d'étude chez cette espèce
- **Singes (macaques)**
  - infection efficace, mais pas de pathologie sévère
  - Réponse immunitaire efficace, et prédictive (ie dose)
  - Bon modèle pour le suivi virologique (vaccin et antiviraux)
  - Coût et disponibilité

# Différentes plateformes vaccinales utilisées pour le SARS-CoV-2

### Vaccins inactivés

sinovac

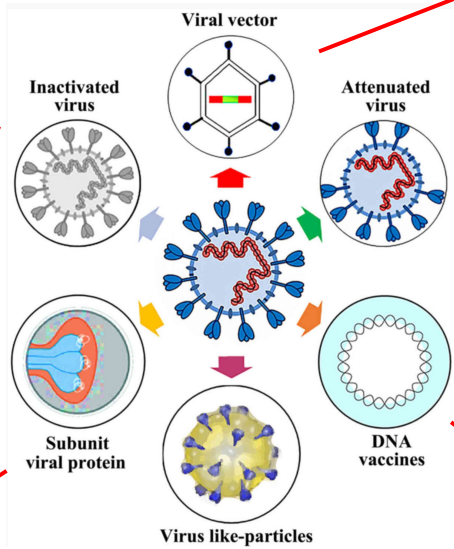
北京天坛生物制品股份有限公司  
BEIJING INSTITUTE OF BIOLOGICAL PRODUCTS CO., LTD.

武汉生物制品研究所有限责任公司  
WUHAN INSTITUTE OF BIOLOGICAL PRODUCTS CO., LTD.

BHARAT BIOTECH

icmr  
INDIAN COUNCIL OF MEDICAL RESEARCH

INDIAN INSTITUTE OF TECHNOLOGY



### Vaccins sur des vecteurs adénoviraux

AstraZeneca UNIVERSITY OF OXFORD

CanSinoBio

Johnson & Johnson Beth Israel Lahey Health Beth Israel Deaconess Medical Center

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

### Vaccins sous-unitaires

NOVAVAX  
Creating Tomorrow's Vaccines Today

medicago gsk

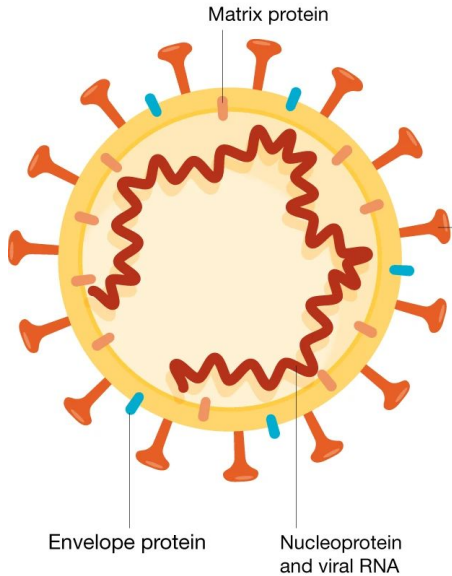
### Vaccins à RNAm

moderna NIH National Institutes of Health  
Turning Discovery Into Health

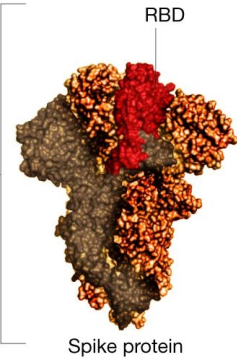
BIONTECH Pfizer FOSUN PHARMA

# Les plateformes vaccinales contre le SARS-CoV-2

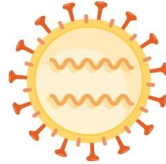
**a** SARS-CoV-2



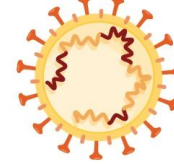
**b** RBD of the spike protein



**c** Inactivated vaccines contain SARS-CoV-2 that is grown in cell culture and then chemically inactivated



**d** Live attenuated vaccines are made of genetically weakened versions of SARS-CoV-2 that is grown in cell culture



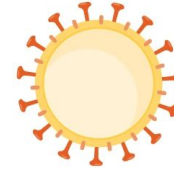
**e** Recombinant spike-protein-based vaccines



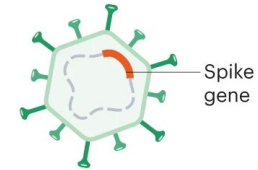
**f** Recombinant RBD-based vaccines



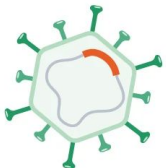
**g** VLPs carry no genome but display the spike protein on their surface



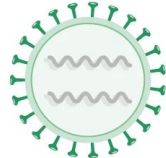
**h** Replication-incompetent vector vaccines cannot propagate in the cells of the vaccinated individual but express the spike protein within them



**i** Replication-competent vector vaccines can propagate to some extent in the cells of the vaccinated individual and express the spike protein within them



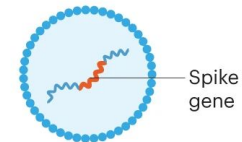
**j** Inactivated virus vector vaccines carry copies of the spike protein on their surface but have been chemically inactivated



**k** DNA vaccines consist of plasmid DNA encoding the spike gene under a mammalian promoter



**l** RNA vaccines consist of RNA encoding the spike protein and are typically packaged in LNPs



# Efficacité en modèles animaux

Company (ref.)	Vaccine candidate (type)	Dose range (route)	Neut. titre after prime	Neut. titre after boost	T cell response	Challenge dose (route)	URT protection	LRT protection	Species
Sinovac <sup>34</sup>	PiCoVacc (inactivated virion + aluminium hydroxide)	3–6 µg (i.m.) 3X	None <sup>a</sup>	1:10 range <sup>a</sup> after first boost; 1:50 range <sup>a</sup> after second boost	ND	10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> (i.t.)	Partial <sup>b</sup>	Partial (low dose) <sup>b</sup> Complete (high dose)	Rhesus macaques
Beijing Institute of Biological Products <sup>33</sup>	BBIBP-CorV (inactivated virion + aluminium hydroxide)	4–8 µg (i.m.) 2X	1:100 range <sup>a</sup>	1:200 range <sup>a</sup>	ND	10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> (i.t.)	Partial <sup>b</sup>	Complete <sup>b</sup>	Cynomolgus macaques
AstraZeneca <sup>49</sup>	ChAdOx1nCoV-19 (non-replicating AdV)	2.4 × 10 <sup>10</sup> VP; 1x or 2x (i.m.) 2X	1:5–1:40 range <sup>a</sup>	1:10–1:160 range <sup>a</sup>	Yes	2.6 × 10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> (i.t., oral, i.n., ocular)	None (1x) <sup>c</sup> None (2x) <sup>c</sup>	Partial (1x) <sup>c</sup> Complete (2x) <sup>c</sup>	Rhesus macaques
Janssen <sup>41</sup>	Ad26COVS1 (non-replicating AdV)	1 × 10 <sup>11</sup> VP (i.m.) 2X	1:100 range <sup>d</sup>	NA	Low	10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> (i.n., i.t.)	Complete in S.PP group <sup>c</sup>	Complete in S.PP group <sup>c</sup>	Rhesus macaques
Moderna <sup>57</sup>	mRNA-1273 (mRNA via LNPs)	2 × 10–100 µg (i.m.) 2X	ND <sup>e</sup>	1:501–1:3,481 range <sup>d</sup>	Yes, CD4, T <sub>FH</sub>	7.6 × 10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> (i.n., i.t.)	None (10 µg) <sup>c</sup> Partial (100 µg) <sup>c</sup>	Partial (10 µg) <sup>c</sup> Complete (100 µg) <sup>c</sup>	Rhesus macaques
Novavax <sup>79</sup>	NVX CoV2373 (spike protein + Matrix-M)	2 × 2.5–25 µg 2X	Not reported	17,920–23,040 range <sup>a</sup>	ND	10 <sup>4</sup> plaque-forming units (i.n., i.t.)	Partial (low dose) <sup>c</sup> Complete (higher doses) <sup>c</sup>	Complete <sup>c</sup>	Cynomolgus macaques

protect, low respiratory tract, cross-neutralisant AB

protect, low respiratory tract, cross-neutralisant AB

<sup>a</sup>Based on microneutralization assay with CPE as readout.

<sup>b</sup>Based on viral genome RNA copy number.

<sup>c</sup>Based on subgenomic RNA copy number.

<sup>d</sup>Based on microneutralization assay with a SARS-CoV-2 reporter virus; 50% reduction in relative light units as readout.

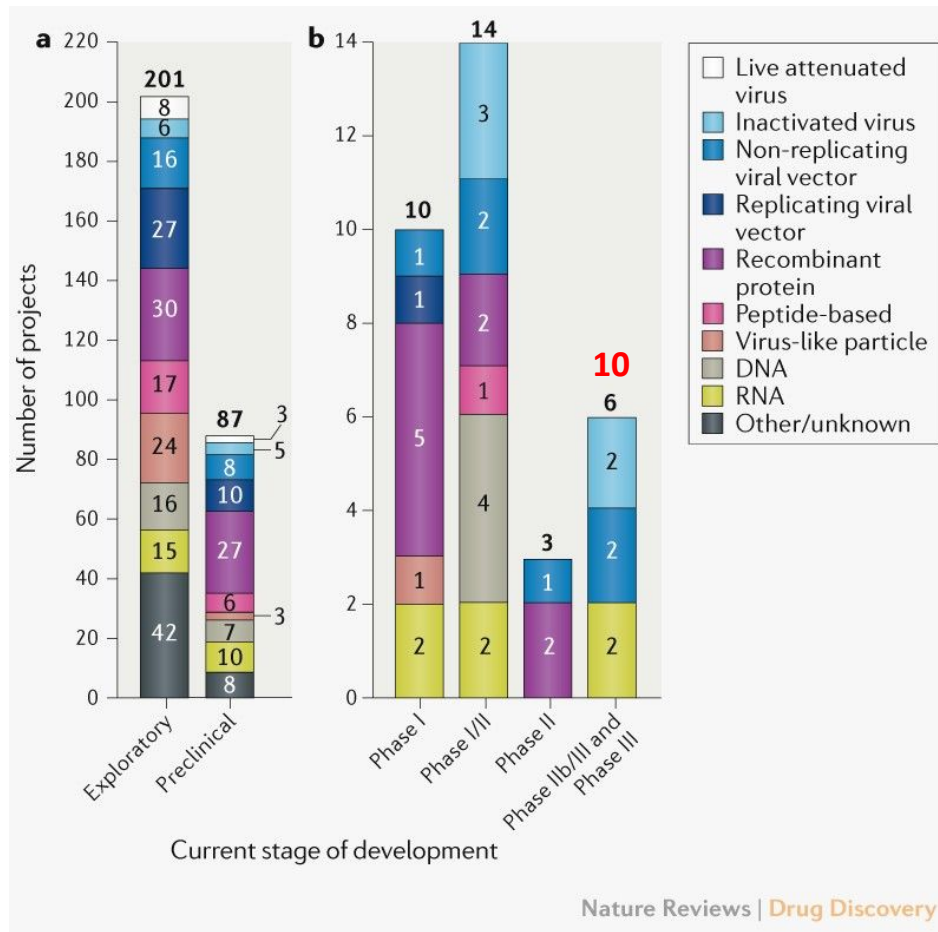
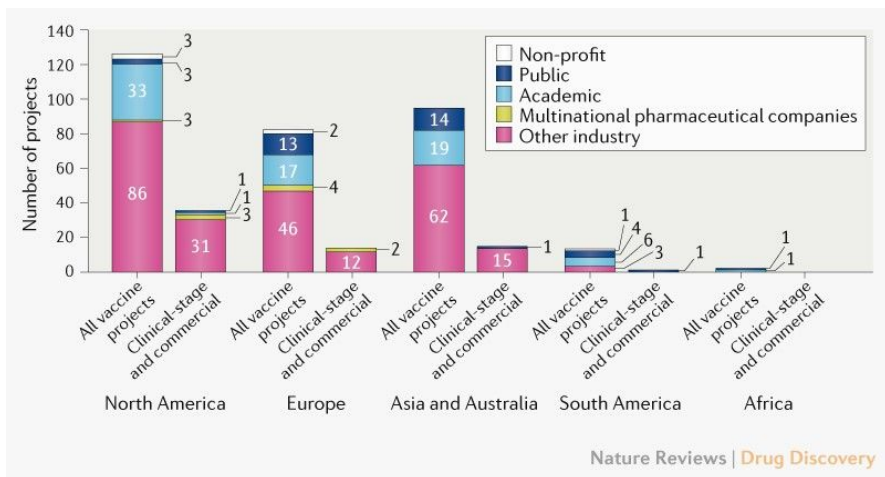
<sup>e</sup>Not assessed using authentic SARS-CoV-2.

Neut., neutralizing antibody; NA, not applicable; ND, not determined; i.m., intramuscular; i.n., intranasal; i.t., intratracheal; T<sub>FH</sub>, T follicular helper cells.

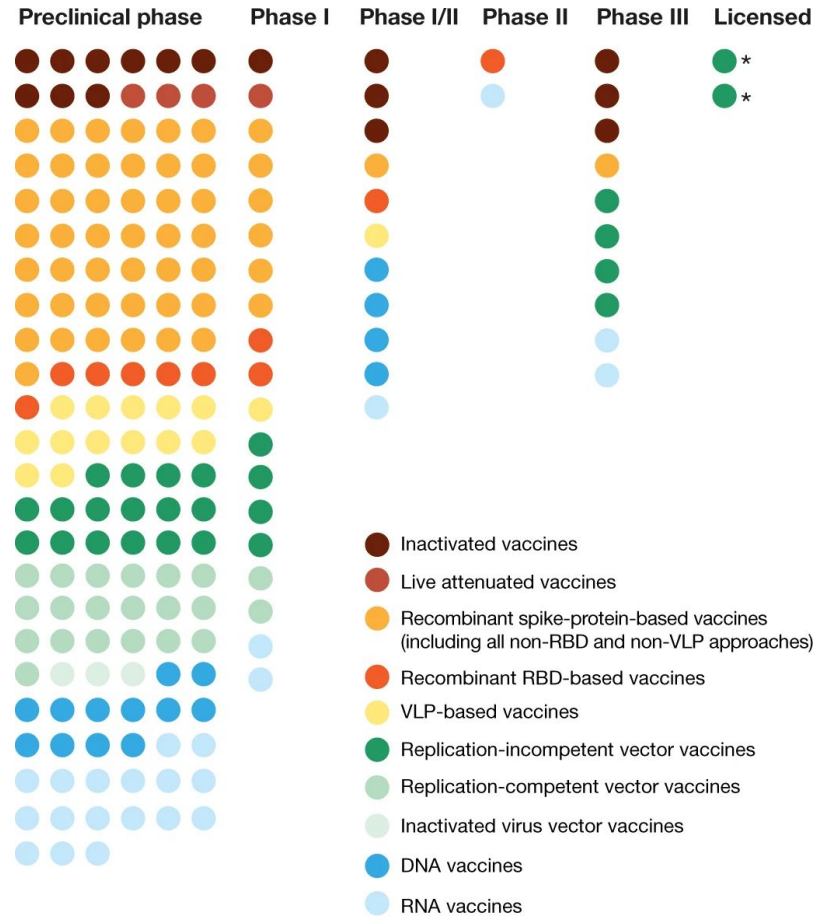
# Différentes stratégies vaccinales

Début septembre 2020

- 321 candidats vaccins en test
- 33 candidats vaccins en phase clinique
- 280 000 participants
- 34 pays



# Différentes stratégies vaccinales

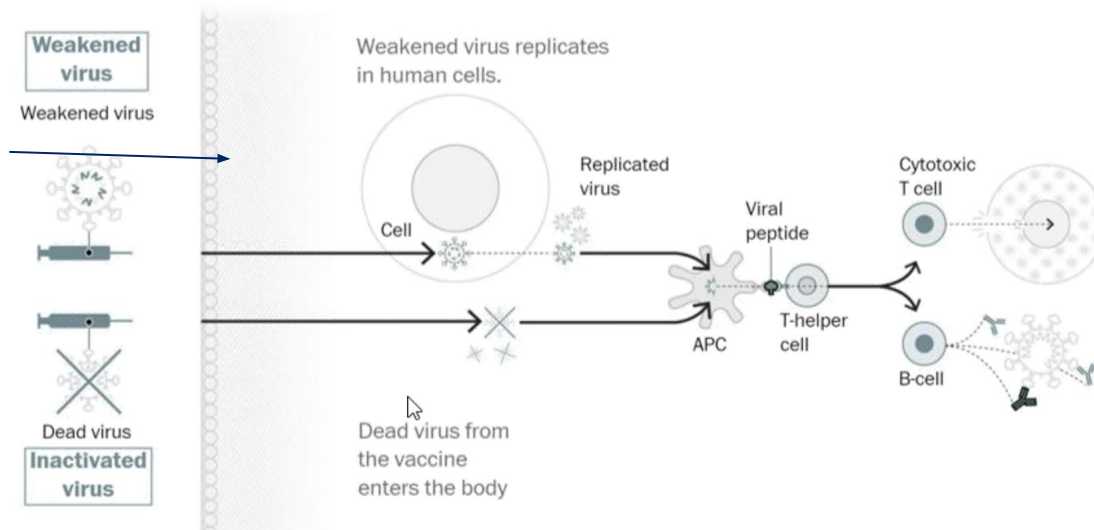


# Phase I et II

Company (reference)	Vaccine (type)	Dose range (route)	Neut. titre after prime	Neut. titre after boost	T cell response	Trial registration number
Sinovac <sup>35</sup>	CoronaVac (inactivated SARS-CoV-2 + aluminium hydroxide)	3–6 µg (i.m.) 2× (day 0 and 14 (0/14) or 0/28)	ND	1:30–1:60 range <sup>a</sup>	ND	NCT04352608
Sinopharm <sup>80</sup>	Inactivated whole virus COVID-19 vaccine (inactivated SARS-CoV-2 + aluminium hydroxide)	2.5, 5 or 10 µg (i.m.) 3× (0/28/56) 5 µg (i.m.) 2× (0/14 or 0/21)	Not reported in detail	1:316 (2.5 µg, 0/28/58) <sup>b</sup> , 1:206 (5 µg, 0/28/58) <sup>b</sup> , 1:297 (10 µg, 0/28/58) <sup>b</sup> , 1:121 (5 µg, 0/14) <sup>b</sup> , 1:247 (5 µg, 0/21) <sup>b</sup>	ND	ChiCTR2000031809
CanSino <sup>46</sup>	Ad5 nCoV (non-replicating AdV5 expressing spike protein)	5 × 10 <sup>10</sup> , 10 <sup>11</sup> VP (i.m.)	1:18.3–1:19.5 range <sup>c</sup>	NA	Yes	NCT04341389
AstraZeneca <sup>47</sup>	ChAdOx1 nCoV-19 (non-replicating chimpanzee AdV expressing spike protein)	5 × 10 <sup>10</sup> VP 1× or 2× (i.m.)	Median 1:218 <sup>b</sup> Median 1:51 <sup>d</sup> Range 1:4–1:16 <sup>e</sup>	Median 1:136 <sup>d</sup> Median 1:29 <sup>d</sup>	Yes	NCT04324606
Moderna <sup>59</sup>	mRNA-1273 (mRNA expressing spike protein)	2× 25, 100, 250 µg (i.m.)	Low	1:112.3 (25 µg) <sup>f</sup> , 1:343.8 (100 µg) <sup>f</sup> , 1:332.2 (250 µg) <sup>f</sup> , 1:339.7 (25 µg) <sup>g</sup> , 1:654.3 (100 µg) <sup>g</sup>	Good CD4 <sup>+</sup> and low CD8 <sup>+</sup> response	NCT04283461
Pfizer <sup>60</sup>	BNT162b1 (mRNA expressing a trimeric RBD)	2× 10, 30, 100 µg (i.m.)	Low	1:180 (10 µg) <sup>h</sup> , 1:437 (30 µg) <sup>h</sup>	ND	NCT04368728
Pfizer <sup>81</sup>	BNT162b1 (mRNA expressing a trimeric RBD) and BNT162b2 (mRNA expressing spike protein)	2× 10, 20, 30 µg	Low	Day 28 <sup>h</sup> BNT126b1 (18–55 years): 1:168 (10 µg), 1:267 (30 µg) BNT126b1 (65–85 years): 1:37 (10 µg), 1:179 (20 µg), 1:101 (30 µg) BNT126b2 (18–55 years): 1:157 (10 µg), 1:363 (20 µg), 1:361 (30 µg) BNT126b2 (65–85 years): 1:84 (20 µg), 1:147 (30 µg)	ND	NCT04368728
Novavax <sup>87</sup>	NVX CoV2373 (Matrix-M) spike protein 'rosettes'	2× 2.5–25 µg (i.m. ± Matrix-M) 1× 25 µg (i.m. + Matrix-M)	1:128 (25 µg + Matrix-M) <sup>i</sup>	1:3,906 (5 µg + Matrix-M) <sup>j</sup> , 1:3,305 (25 µg + Matrix-M) <sup>j</sup> , 1:41 (25 µg unadjuvanted) <sup>i</sup>	CD4 <sup>+</sup>	NCT04368988



# Virus atténués ou inactivés



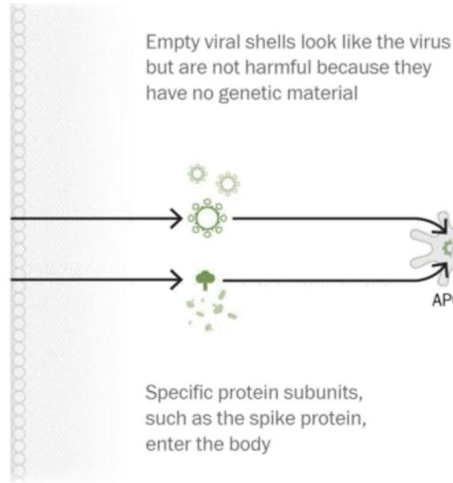
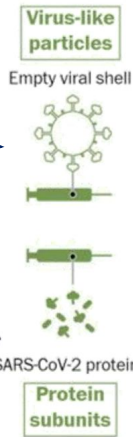
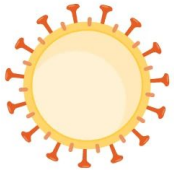
Beijing Institute of Biological Products; Sinopharm	PC	P1	P2	P3	A
Sinopharm	PC	P1	P2	P3	A
Sinovac	PC	P1	P2	P3	A
Bharat Biotech	PC	P1	P2	P3	A
Chinese Academy of Medical Sciences	PC	P1	P2	P3	A
Research Institute for Biological Safety Problems, Republic of Kazakhstan	PC	P1	P2	P3	A

**The Washington Post**  
Democracy Dies in Darkness

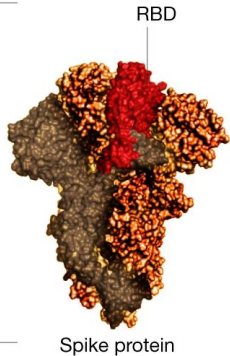
By Aaron Steckelberg, Carolyn Y. Johnson,  
Gabriel Florit and Chris Alcantara

# Vaccins sous unitaires

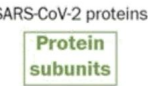
**g** VLPs carry no genome but display the spike protein on their surface



**b** RBD of the spike protein



**f** Recombinant RBD-based vaccines



Novavax



Anhui Zhifei Longcom; Chinese Academy of Sciences



Federal Budgetary Research Institution (FBRI) State Research Center of Virology and Biotechnology "VECTOR"



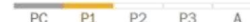
Instituto Finlay de Vacunas



SpyBiotech; Serum Institute of India



Adimmune Corporation



CSL; University of Queensland



Clover Biopharmaceuticals; GSK; Dynavax



Covaxx; University of Nebraska Medical Center (UNMC); DASA; United Biomedical Asia



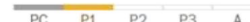
Medicago



Medigen Vaccine Biologics Corp; NIAID; Dynavax



Sanofi Pasteur; GSK



Vaxine



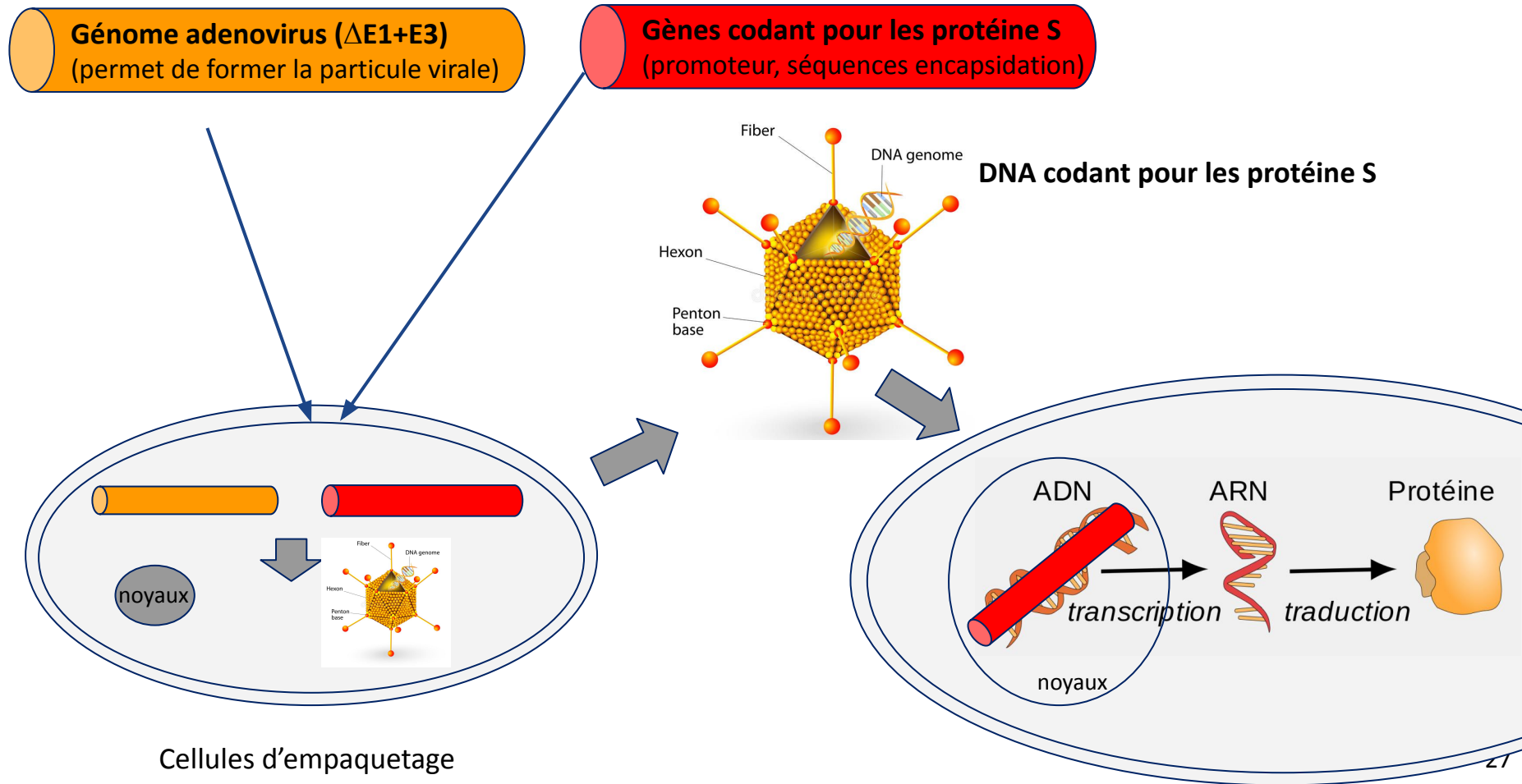
West China Hospital, Sichuan University



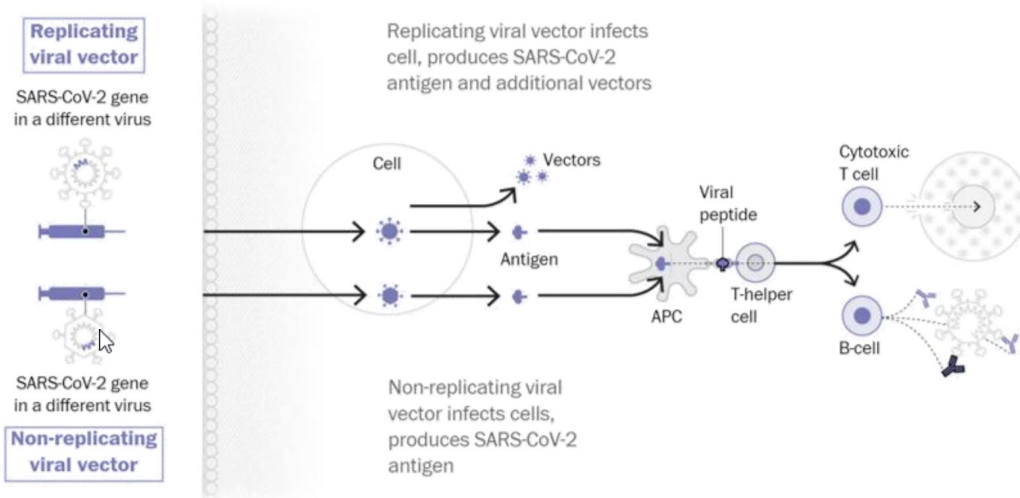
The Washington Post  
Democracy Dies in Darkness

By Aaron Steckelberg, Carolyn Y. Johnson, Gabriel Florit and Chris Alcantara

# Vecteurs adenoviraux



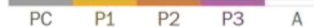
# Vecteurs viraux



AstraZeneca; University of Oxford



CanSino Biologics; Beijing Institute of Biotechnology;  
Canada's National Research Council; Petrovax



Gamaleya Research Institute\*



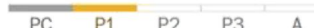
Johnson & Johnson, Beth Israel Deaconess Medical Center



Institut Pasteur; Themis; University of Pittsburgh CVR; Merck  
Sharp & Dohme



ImmunityBio; NantKwest



ReiThera; Leukocare; Univercells; National Institute of  
Infectious diseases Lazzaro Spallanzani



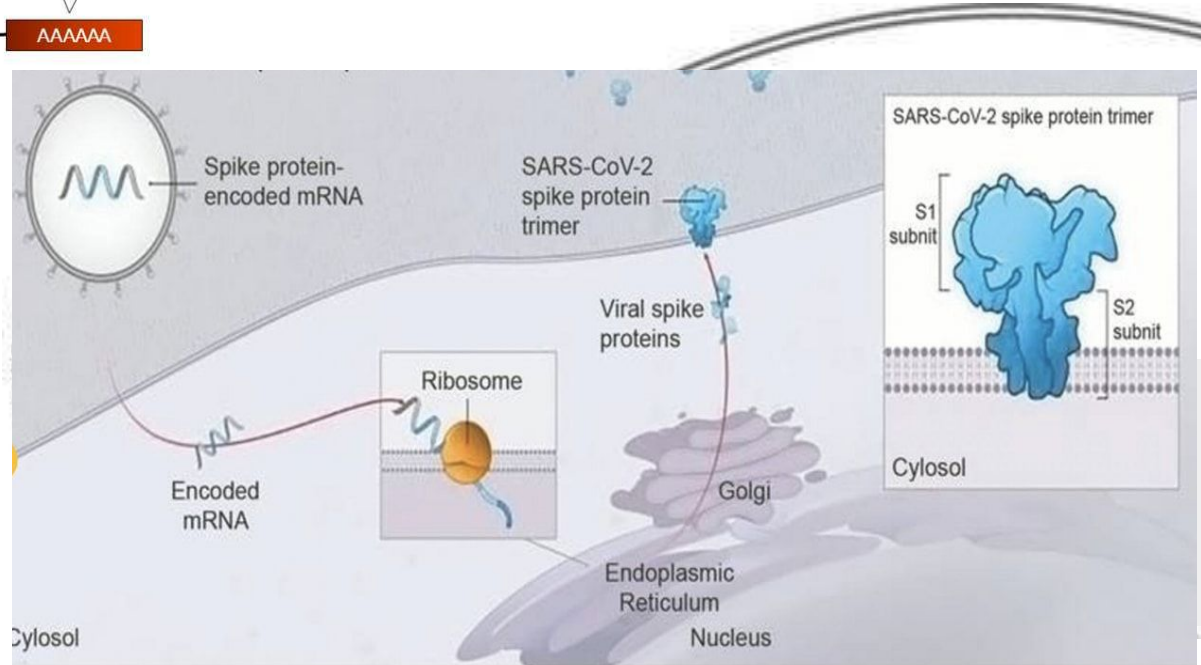
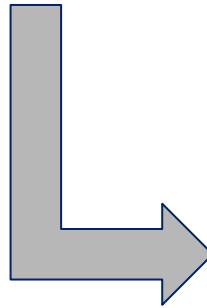
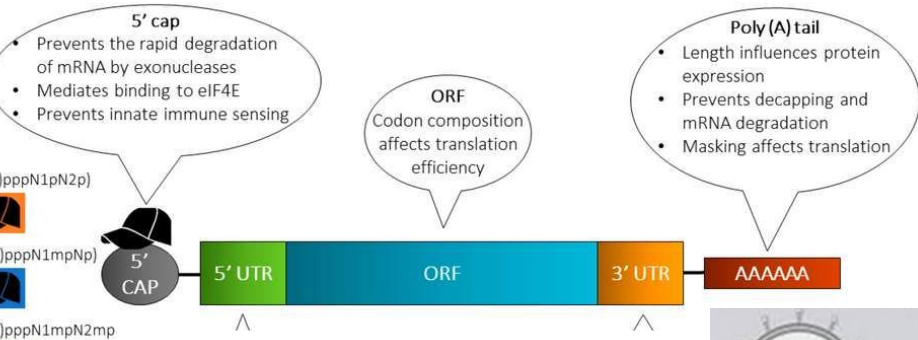
Vaxart; Emergent BioSolutions



**The Washington Post**  
*Democracy Dies in Darkness*

By Aaron Steckelberg, Carolyn Y. Johnson,  
Gabriel Florit and Chris Alcantara

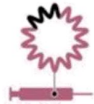
# Vaccins ARN



# Vaccins ARN

## DNA vaccine

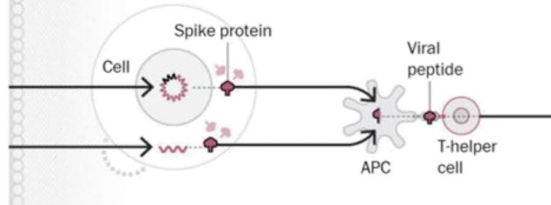
Spike gene on DNA



mRNA in lipid shell

## RNA vaccine

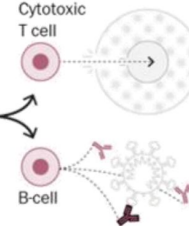
An electric pulse allows DNA into the cell's nucleus where it forms mRNA, then creates spike proteins



A lipid shell delivers mRNA into the cell, where it is used to produce proteins

Antigen-presenting cells (APCs) consume the viral proteins and pass viral peptides to T-helper cells

Cytotoxic T cells may eliminate virus-infected cells



Antibodies from B-cells may block the virus

Moderna; National Institutes of Health



Pfizer; BioNTech; Fosun Pharma



AnGes; Osaka University; Takara Bio



Arcturus Therapeutics; Duke-NUS



CureVac



Genexine



Imperial College London; VacEquity Global Health



Inovio Pharmaceuticals



Zydus Cadila



China's Academy of Military Sciences; Walvax Biotech



Symvivo



UK



**The Washington Post**  
*Democracy Dies in Darkness*

By Aaron Steckelberg, Carolyn Y. Johnson,  
Gabriel Florit and Chris Alcantara

# Vaccins en phase III - Efficacité

Estimation du taux d'efficacité des vaccins contre le Covid-19, selon les résultats préliminaires des essais cliniques



....qui dit plus??

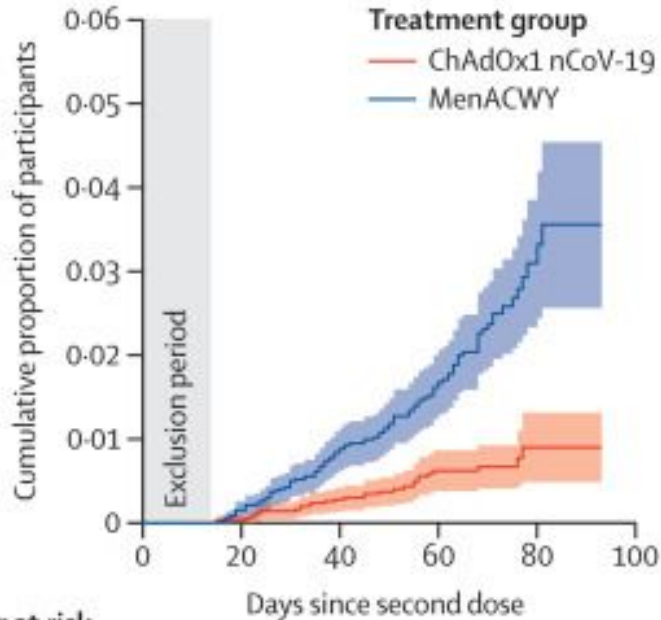
Sources : communiqué des entreprises, ministère russe de la Santé

Infographie **LE FIGARO**

>> Premières vaccinations aux USA et en GB dès le 7 décembre 2020

# Vaccins en phase III - Efficacité Oxford/Astrazeneca (ChAdOx1 nCov-19)

Primary efficacy analysis:  
SD/SD or LD/SD vaccination



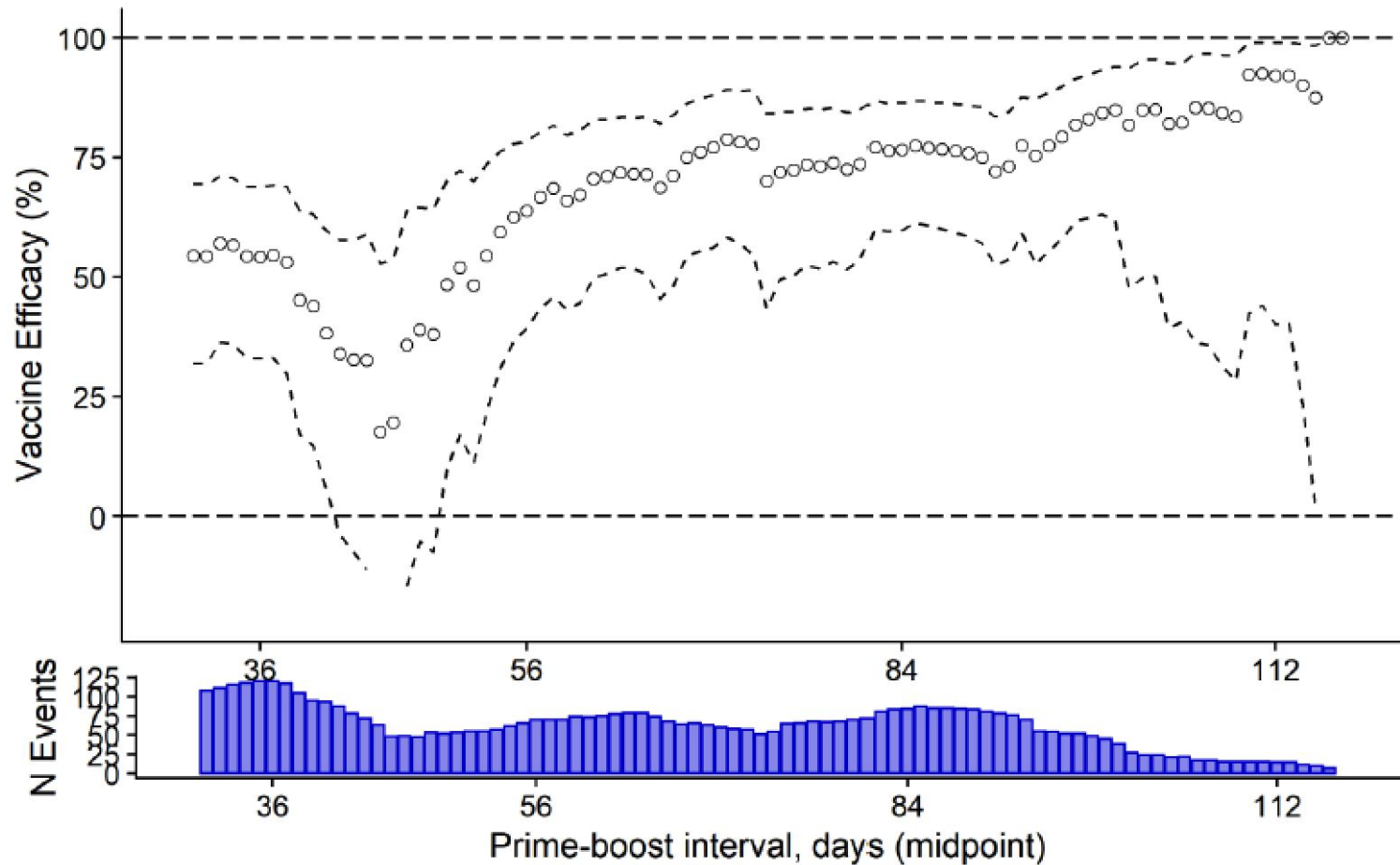
Number at risk  
(number censored)

ChAdOx1 nCoV-19	5807 (0)	5639 (189)	4779 (1162)	3181 (2620)	499 (5300)	0 (5777)
MenACWY	5829 (0)	5657 (182)	4765 (1164)	3146 (2636)	435 (5322)	0 (5728)

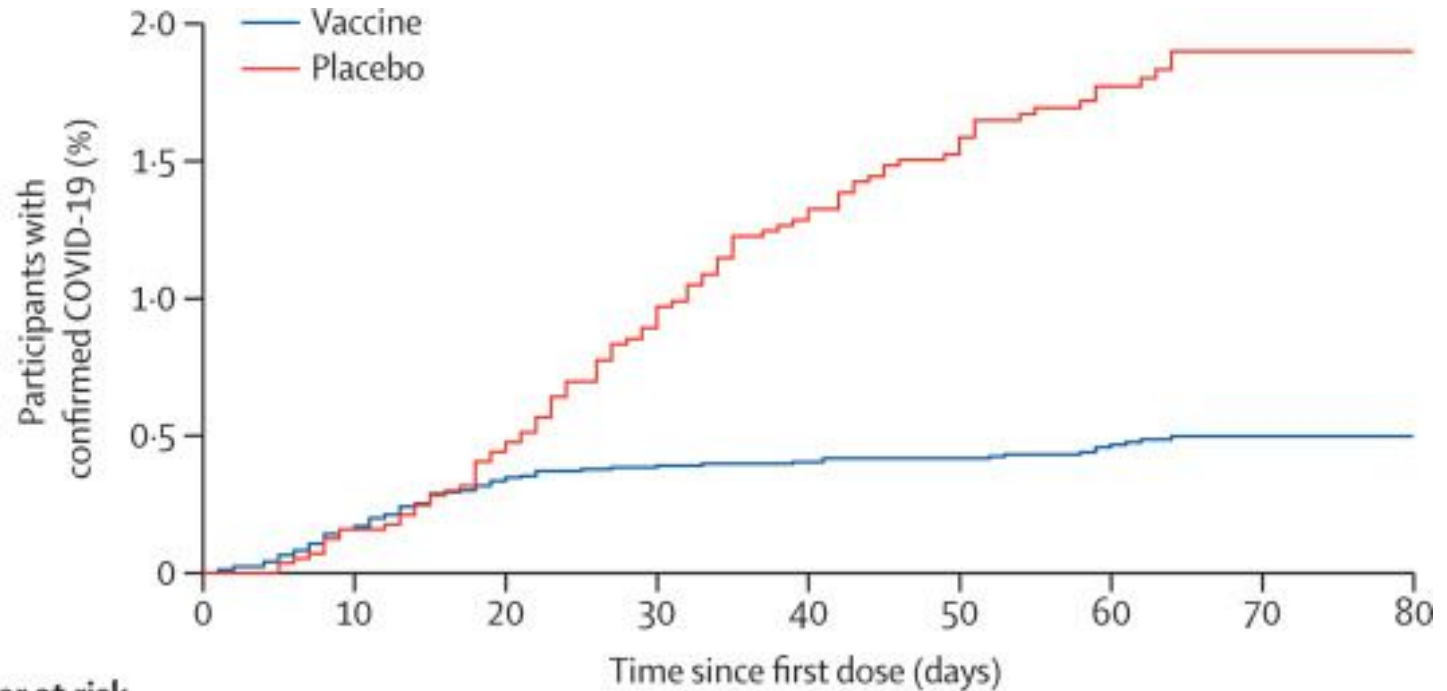
- ❖ AD défectif exprimant la spike
- ❖ cohorte : 23848 >18 ans a 55 ans puis >55 ans & facteurs comorbidités
- ❖ RU, Brésil, Afrique du sud
- ❖  $2,5 \cdot 10^{10}$  ou  $5 \cdot 10^{10}$  puis  $5 \cdot 10^{10}$  particules
- ❖ Critère Covid-19 confirmé
- ❖ efficacité moyenne 70% (62-90%)
- ❖ Témoins 10 Covid-19 & 2 sévères, 1 décès
- ❖ 175 événement indésirables (84 vac/91 ctl)
- ❖ 2 événements graves peut-être liés au vaccin (myélite transverse) +1 ctl
- ❖ AC neutralisants favorisés par le seconde injection + immuospot (phasII)
  - effets indésirables acceptables
  - protection contre la Covid-19



# Efficacité Oxford/Astrazeneca (ChAdOx1 nCov-19)



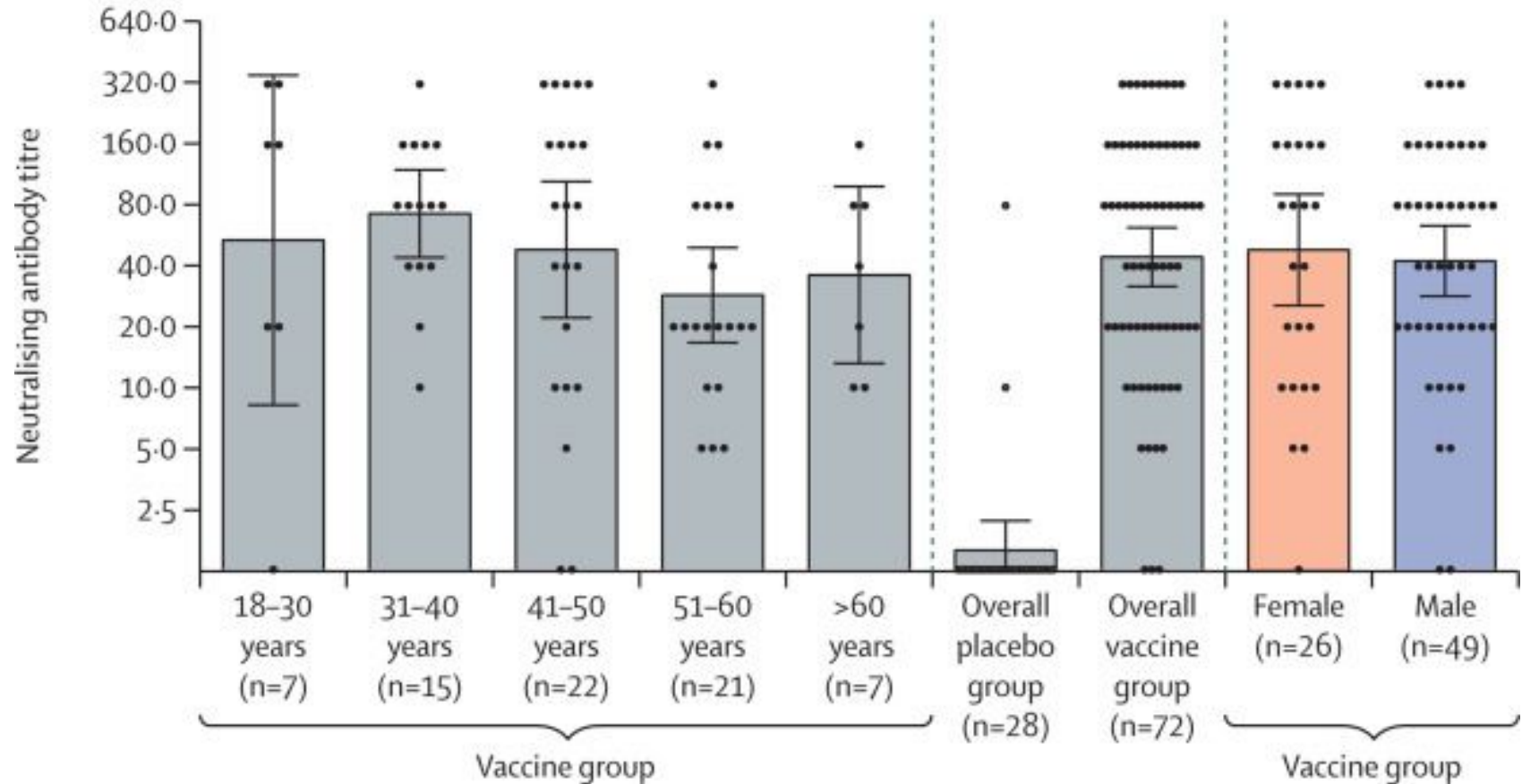
# Vaccins en phase III - Efficacité Sputnik



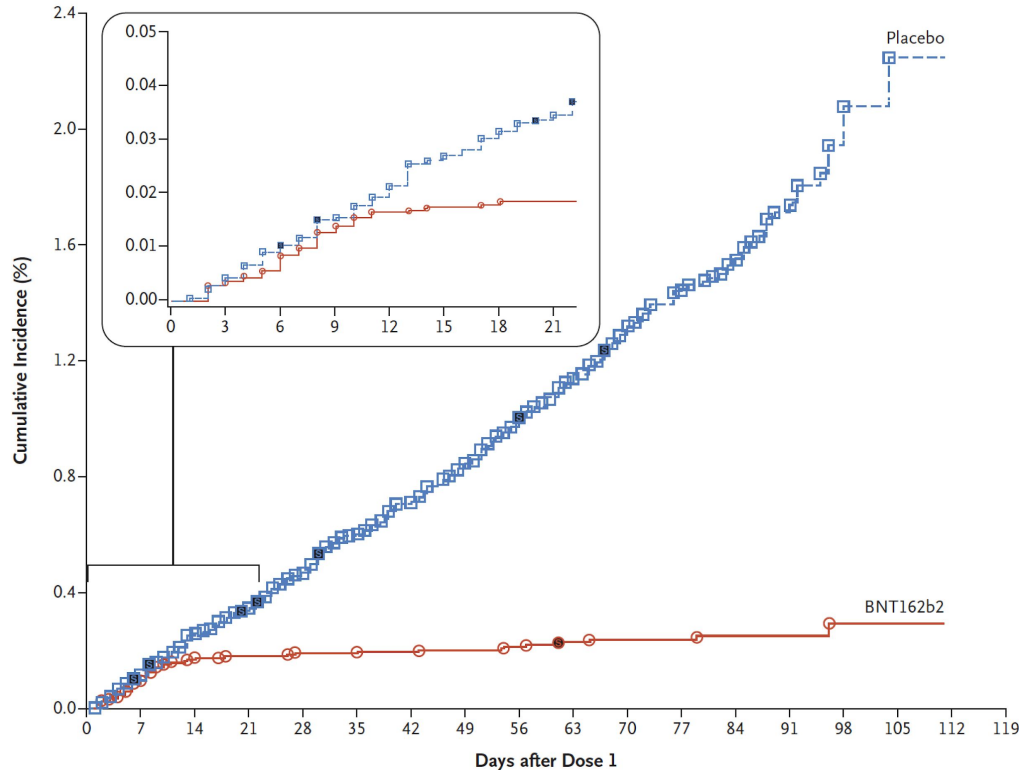
**Number at risk  
(number of COVID-19 cases)**

Vaccine	16 427	15 338	15 717	14 683	10 970	6 686	3 314	398
	(0)	(35)	(61)	(66)	(70)	(71)	(77)	(79)
Placebo	5 435	5 121	5 046	4 895	3 662	2 223	1 106	133
	(0)	(10)	(30)	(54)	(71)	(87)	(92)	(96)

# Vaccins en phase III - Efficacité Sputnik



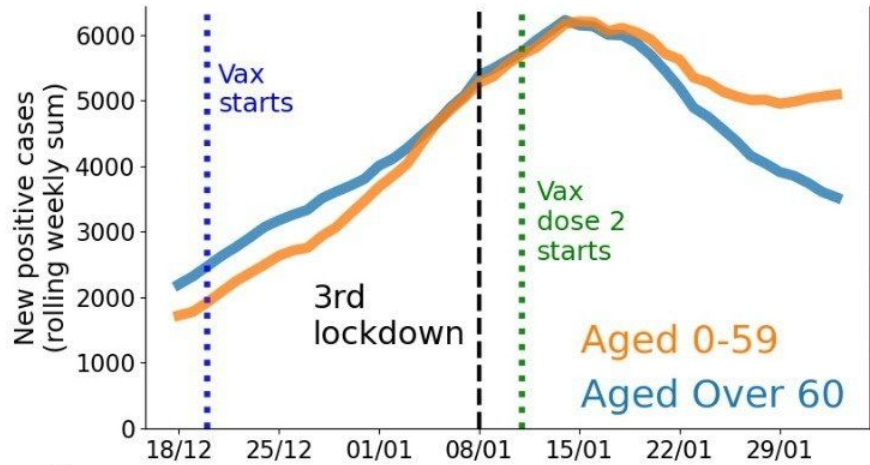
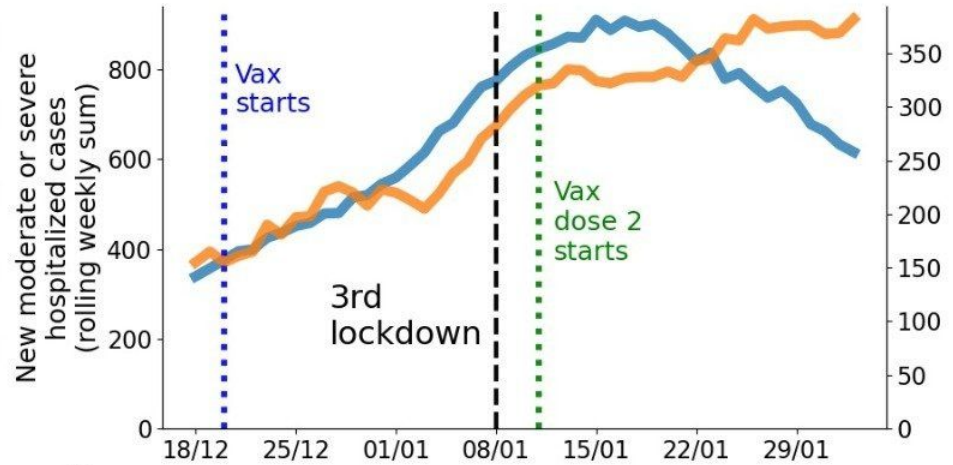
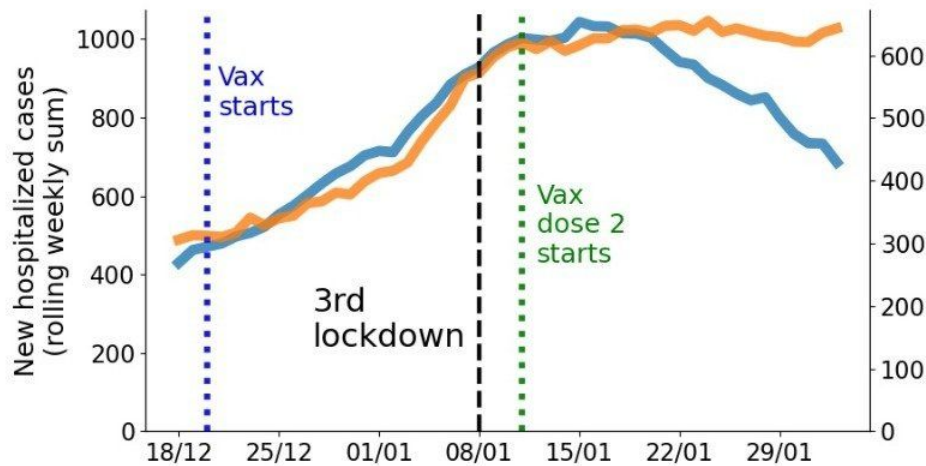
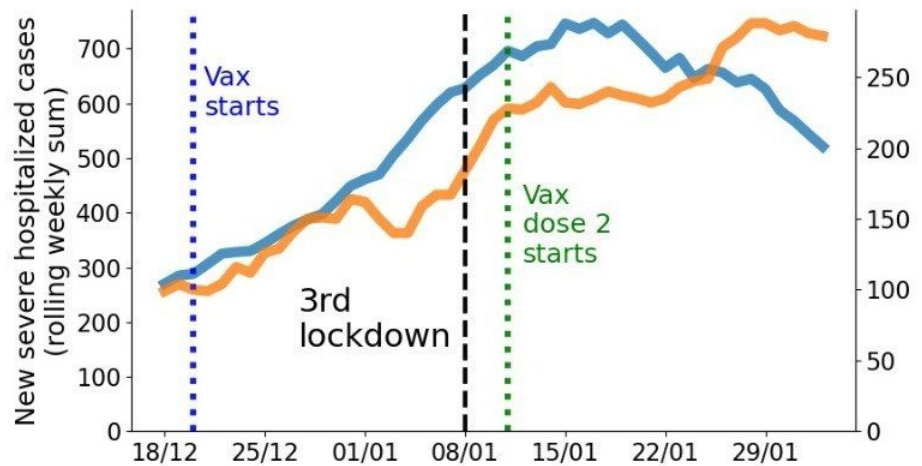
# Vaccins en phase III - Efficacité pfizer



- ❖ US, Argentine, Brésil, Allemagne, Afrique du Sud et Turquie
- ❖ cohorte : 44848 >16 ans
- ❖ 2\* 30 µg + lipides/21 jours
- ❖ efficacité moyenne 95%
- ❖ sécurité OK,
- ❖ 8 + 162 covid-19, pas de mort liée à la Covid19
- ❖ 3 événements indésirables importants ont été jugés liés au vaccin.

- 1) Blessure à l'épaule où le vaccin a été administré
  - 2) gonflement des ganglions lymphatiques (représentant la réponse du système immunitaire)
  - 3) Un patient avec une maladie cardiaque antérieure avait une arythmie ventriculaire après l'administration du vaccin.
- 3 événements peut-être liés au vaccin

- effets indésirables acceptables
- protection contre la Covid-19

**A****C****B****D**

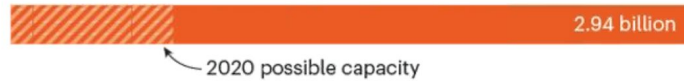
# Vaccins en phase III - Capacité de production & vaccination

## VACCINE CAPACITY AND PRE-ORDERS

Manufacturers intend to ramp up their capacity to produce COVID-19 vaccines by the end of 2021. The wealthiest nations have already struck deals to buy more than two billion doses.

### Vaccine manufacturer: Oxford/AstraZeneca

Publicly announced estimated capacity to 2021 (number of doses)



Publicly announced commitments

■ Europe ■ United States ■ Japan ■ United Kingdom  
■ Brazil ■ LMICS\* ■ Other purchasers



\*92 low and middle-income countries and economies eligible to receive doses through the COVAX international fund.

### Novavax



### Pfizer/BioNTech



### Moderna



### Johnson & Johnson/Janssen



### Sanofi/GSK



### Valneva



### Sinovac



### CureVac



\*Agreement expected; EU announced 'envisaged' contract.

### Gamaleya



# Vaccins en phase III - Efficacité pfizer

**Table 10. Vaccine Efficacy: First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2, by Comorbidity Status, Among Participants Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2, Evaluable Efficacy (7 Days) Population**

Efficacy Endpoint Subgroup	BNT162b2 (30 µg)	Placebo	Vaccine Efficacy % (95% CI <sup>e</sup> )
	N <sup>a</sup> =18198 Cases n1 <sup>b</sup> Surveillance Time <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	N <sup>a</sup> =18325 Cases n1 <sup>b</sup> Surveillance Time <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	
Overall	8 2.214 (17411)	162 2.222 (17511)	95.0 (90.0, 97.9)
Comorbidity			
No comorbidity	4 1.189 (9381)	76 1.197 (9482)	94.7 (85.9, 98.6)
Any comorbidity <sup>f</sup>	4 1.025 (8030)	86 1.025 (8029)	95.3 (87.7, 98.8)
Any malignancy	1 0.092 (704)	4 0.090 (681)	75.7 (-145.8, 99.5)
Cardiovascular	0 0.067 (534)	5 0.062 (492)	100.0 (-0.8, 100.0)
Chronic pulmonary disease	1 0.175 (1374)	14 0.171 (1358)	93.0 (54.1, 99.8)
Diabetes	1 0.176 (1372)	19 0.176 (1374)	94.7 (66.8, 99.9)
Obese (BMI≥30.0 kg/m <sup>2</sup> )	3 0.763 (6000)	67 0.782 (6103)	95.4 (86.0, 99.1)
Hypertension	2 0.567 (4413)	44 0.567 (4437)	95.4 (82.6, 99.5)
Diabetes (including gestational diabetes)	1 0.177 (1381)	20 0.178 (1384)	95.0 (68.7, 99.9)

efficacité chez les différents groupes à risques

# Vaccins en phase III - Efficacité pfizer

Efficacy Endpoint Subgroup	Cases n1° Surveillance Time <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	Cases n1° Surveillance Time <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	Vaccine Efficacy % (95% CI) <sup>e</sup>
Overall	9 2.332 (18559)	169 2.345 (18708)	94.6 (89.6, 97.6)
Age group (years)			
16 to 17	0 0.003 (58)	1 0.003 (61)	100.0 (-3969.9, 100.0)
18 to 64	8 1.799 (14443)	149 1.811 (14566)	94.6 (89.1, 97.7)
65 to 74	1 0.424 (3239)	14 0.423 (3255)	92.9 (53.2, 99.8)
≥75	0 0.106 (805)	5 0.109 (812)	100.0 (-12.1, 100.0)
At risk <sup>f</sup>			
Yes	4 1.083 (8584)	87 1.084 (8609)	95.4 (87.8, 98.8)
No	5 1.250 (9975)	82 1.261 (10099)	93.8 (85.0, 98.1)
Age group (years) and at risk			
16-64 and not at risk	5 1.012 (8172)	75 1.019 (8239)	93.3 (83.6, 97.9)
16-64 and at risk	3 0.700 (6320)	75 0.704 (6388)	96.0 (87.8, 99.2)
≥65 and not at risk	0 0.238 (1794)	7 0.241 (1849)	100.0 (29.5, 100.0)
≥65 and at risk	1 0.293 (2250)	12 0.290 (2218)	91.7 (44.2, 99.8)

Obese <sup>g</sup>	Cases n1° Surveillance Time <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	Cases n1° Surveillance Time <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	Vaccine Efficacy % (95% CI) <sup>e</sup>
Yes	3 0.810 (6445)	68 0.832 (6582)	95.5 (86.2, 99.1)
No	6 1.522 (12108)	101 1.513 (12120)	94.1 (86.7, 97.9)
Age group (years) and obese			
16-64 and not obese	5 1.163 (9380)	89 1.162 (9422)	94.4 (86.4, 98.2)
16-64 and obese	3 0.637 (5116)	61 0.651 (5199)	95.0 (84.6, 99.0)
≥65 and not obese	1 0.358 (2715)	12 0.351 (2685)	91.8 (44.7, 99.8)
≥65 and obese	0 0.172 (1328)	7 0.180 (1382)	100.0 (27.4, 100.0)
Sex			
Female	5 1.149 (9102)	84 1.176 (9366)	93.9 (85.2, 98.1)
Male	4 1.183 (9457)	85 1.170 (9342)	95.3 (87.6, 98.8)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	3 0.637 (5074)	55 0.638 (5090)	94.5 (83.2, 98.9)

26

efficacité en fonction de l'âge, de l'obésité et du sexe



# Vaccins en phase III - Efficacité pfizer

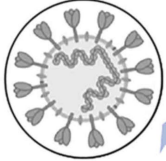
## effets indésirables

- réactions au site d'injection (84,1%),
- fatigue (62,9%),
- maux de tête (55,1%),
- douleurs musculaires (38,3%),
- frissons (31,9%),
- douleurs articulaires (23,6%),
- fièvre (14,2%);
- les effets indésirables graves sont plus fréquents à la seconde dose

Adverse Event	BNT162b2 Dose 1 N=2238 n (%)	Placebo Dose 1 N=2045 n (%)	BNT162b2 Dose 2 N=2045 n (%)	Placebo Dose 2 N=2053 n (%)
<b>Fatigue<sup>a</sup></b>				
Any	1085 (47.4)	767 (33.4)	1247 (59.4)	479 (22.8)
Mild	597 (26.1)	46 (2.0)	442 (21.1)	246 (11.8)
Moderate	455 (19.9)	289 (12.6)	708 (33.7)	217 (10.3)
Severe	33 (1.4)	11 (0.5)	97 (4.6)	14 (0.7)
<b>Headache<sup>a</sup></b>				
Any	959 (41.9)	775 (33.7)	1085 (51.7)	506 (24.1)
Mild	626 (27.4)	505 (22.0)	556 (25.6)	321 (15.3)
Moderate	308 (13.4)	251 (10.9)	480 (22.9)	170 (8.1)
Severe	23 (1.0)	19 (0.8)	67 (3.2)	15 (0.7)
<b>Chills<sup>a</sup></b>				
Any	321 (14.0)	146 (6.4)	737 (35.1)	79 (3.8)
Mild	230 (10.0)	111 (4.8)	359 (17.1)	65 (3.1)
Moderate	82 (3.6)	33 (1.4)	333 (15.9)	14 (0.7)
Severe	9 (0.4)	2 (0.1)	45 (2.1)	0 (0.0)
<b>Vomiting<sup>b</sup></b>				
Any	28 (1.2)	28 (1.2)	40 (1.9)	25 (1.2)
Mild	24 (1.0)	22 (1.0)	28 (1.3)	16 (0.8)
Moderate	4 (0.2)	5 (0.2)	8 (0.4)	9 (0.4)
Severe	0 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)
<b>Diarrhea<sup>c</sup></b>				
Any	255 (11.1)	270 (11.7)	219 (10.4)	177 (8.4)
Mild	206 (9.0)	217 (9.4)	179 (8.5)	144 (6.8)
Moderate	46 (2.0)	52 (2.3)	36 (1.7)	32 (1.5)
Severe	3 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.2)	1 (0.0)
<b>New or worsened muscle pain<sup>a</sup></b>				
Any	487 (21.3)	249 (10.8)	783 (37.3)	173 (8.2)
Mild	256 (11.2)	175 (7.6)	326 (15.3)	111 (5.3)
Moderate	218 (9.5)	72 (3.1)	410 (19.5)	59 (2.8)
Severe	13 (0.6)	2 (0.1)	47 (2.2)	3 (0.1)
<b>New or worsened joint pain<sup>a</sup></b>				
Any	251 (11.0)	138 (6.0)	459 (21.9)	109 (5.2)
Mild	147 (6.4)	95 (4.1)	205 (9.8)	54 (2.6)
Moderate	99 (4.3)	43 (1.9)	234 (11.2)	51 (2.4)
Severe	5 (0.2)	0 (0.0)	20 (1.0)	4 (0.2)
Use of antipyretic or pain medication	638 (27.8)	332 (14.4)	945 (45.0)	266 (12.6)

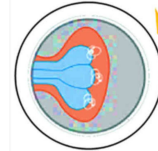
# Différentes plateformes vaccinales contre la Covid-19

Inactivated virus



## Sinovac (CoronaVac), Bharat Biotech

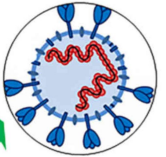
- \* inactivation chimiques (propiolactone)
- \* Alun
- \* toutes les protéines virales
- \* "safety excellent", 90% séroconversion AC > chez les jeunes (coronavac)



Subunit viral protein

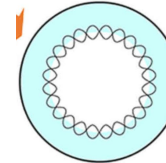
**Novavax** (Spike, insect cells, adjuvant M protein, 100% séroconversion après boost, TH1, fatigue, maux de tête, malaise, pas de T°),

Attenuated virus



## Codagenix

- \* codon optimisation, passage multiples
- \* mucosal immunity, Immunité T et B
- \* toutes les protéines virales
- \* biosécurité?



DNA vaccines

**Moderna** (RNA, spike < 50% AC 1er immunization, TH1, CD8 low, effet adverse élevé)

**Pfizer** (RNA, RBD or Spike, T° > 50%)

- \* DNA faible immunogénicité
- \* RNA nouvelle technologie, stabilité

**Janssen** (Adénovirus de chimpanzé),

**Astrazeneca** (Adv non rep de CPZ, AC OK, Immunité cellulaire, T°, maux de têtes)

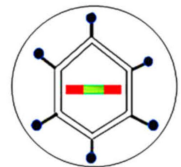
**CanSino** (AdV5, AC faibles, effet indésirables T°),

**Gamaleya RI** (Ad5/Ad26)

\* AAV, Adv, VV, rougeole, sendai VSV ... exprimant la protéine S

- \* Immunité T et B & mucosales (réplicatifs)
- \* immunité préexistante (Adv rougeole?)
- \* biosécurité? (non réplicatifs/inactivation)

Viral vector

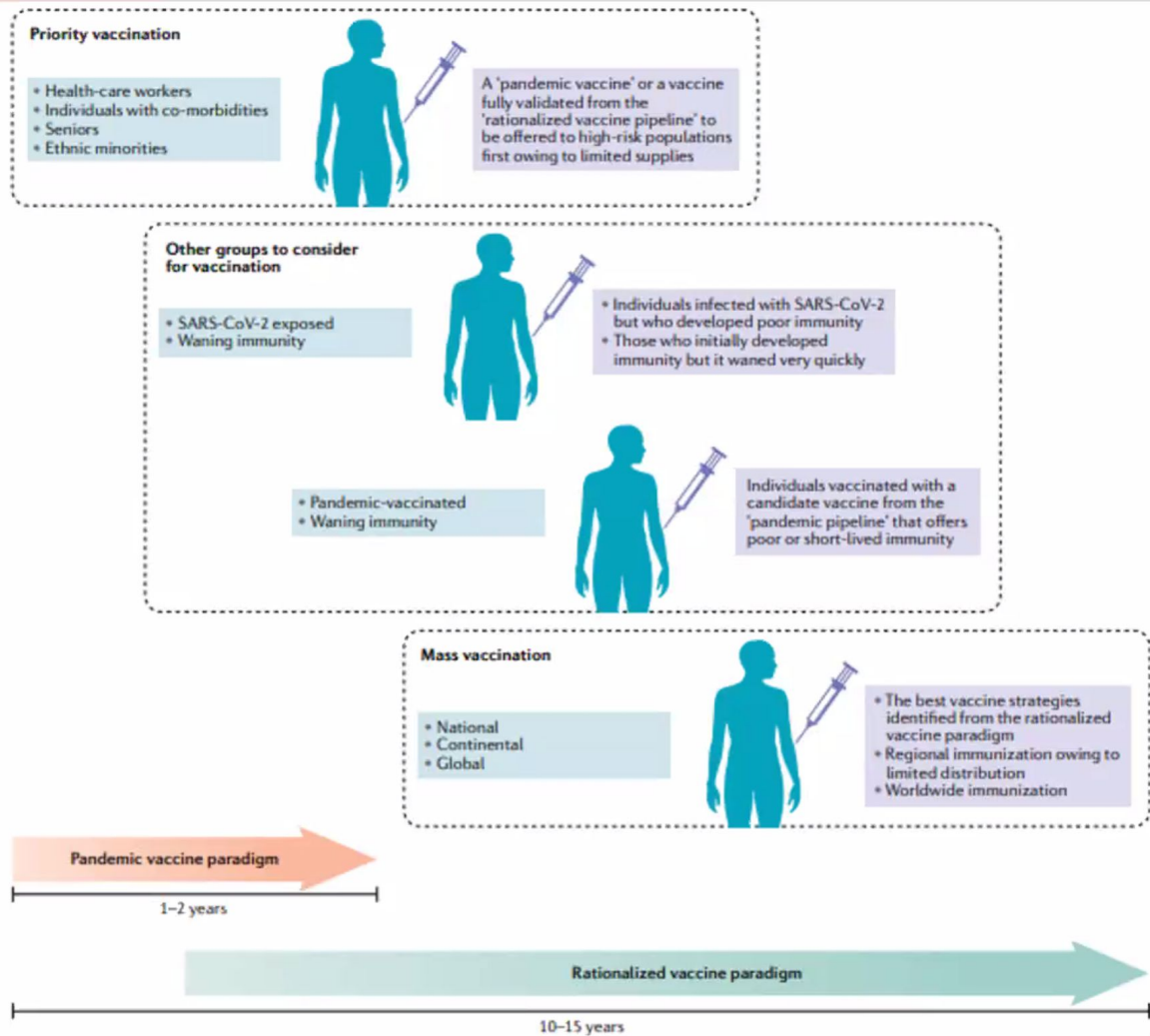


- **AC neutralisants : AdV5 < ChAd OX1 < mRNA < recombinant**
- **Tolérance : recombinant < AdV5 = ChAd OX1 < mRNA**

# Stratégies de vaccination des populations

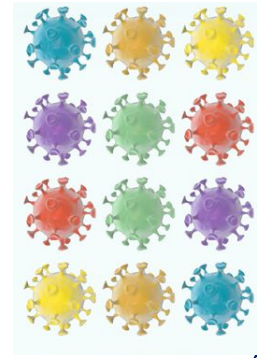
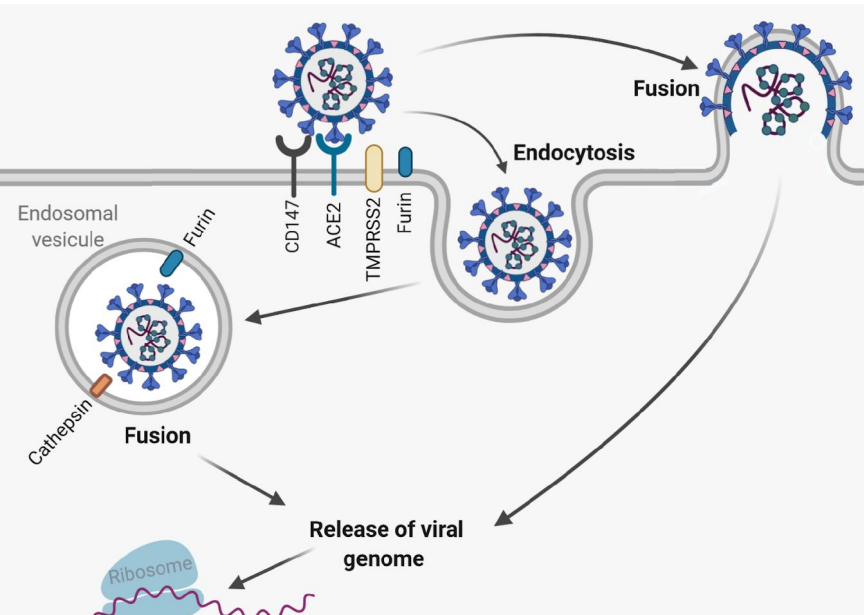
## Priorités

- Les seniors
- Personnel de santé
- Personnes avec forte comorbidité
- immunodéprimées
- Personnes très exposées (par exemple enseignants)
- vaccination concentrique?

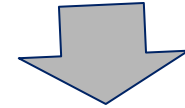


- **Un vaccin efficace est-il possible?**
  - Réponse en anticorps et corrélat de protection
  - Immunité cellulaire (cellules cytotoxiques)
  - Protection contre l'infection avec réduction des lésions pulmonaires
  - Réduction de la charge virale et de la contagion
- **L'immunité sera-t-elle durable ?**
  - En raison de la qualité de la réponse immunitaire
  - En raison de l'évolution du virus
- **Le vaccin sera-t-il efficace pour toute la population ?**
  - En fonction de l'âge ?
  - En fonction des HLA ou autres génotype ?
- **Y aura-t-il des effets secondaires ?**
  - Un risque de favoriser la production d'anticorps facilitants ?
  - Réponse cellulaire (TH1/versus TH2) ?
- ....

# Evolution des virus et quasi-espèces



- 1 mutation/5 changements AA
- conséquences (environnement)
  - perte de fonction/réplication
  - neutre
  - positives



**Nouveaux variants**

**Mutation**



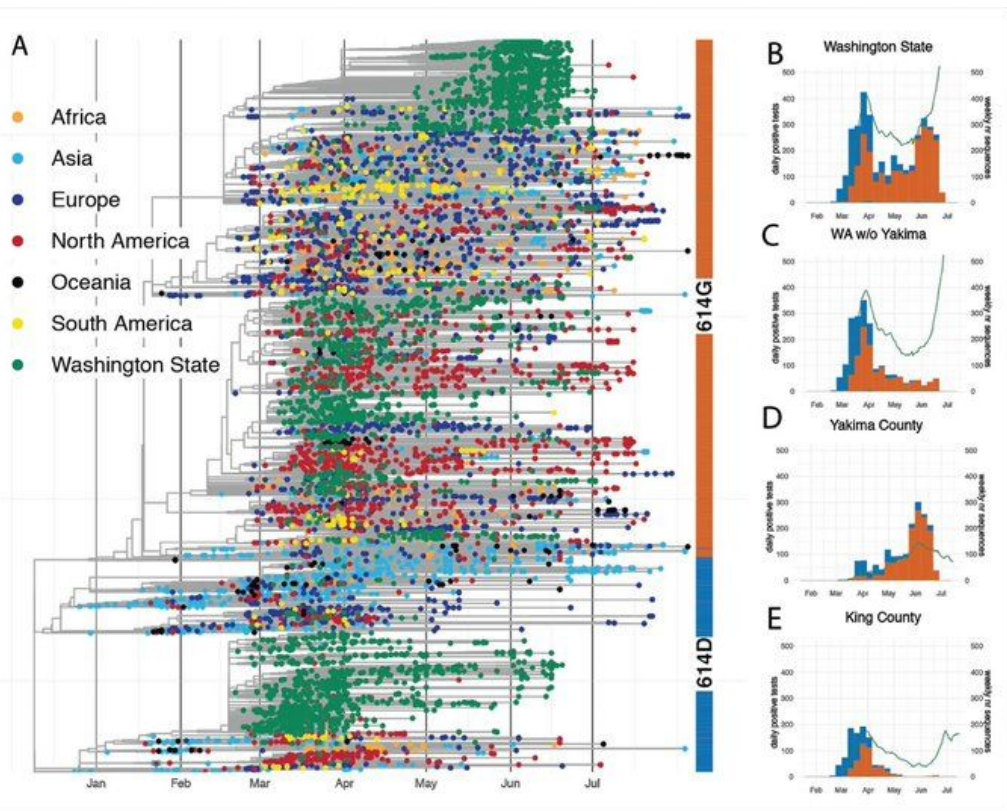
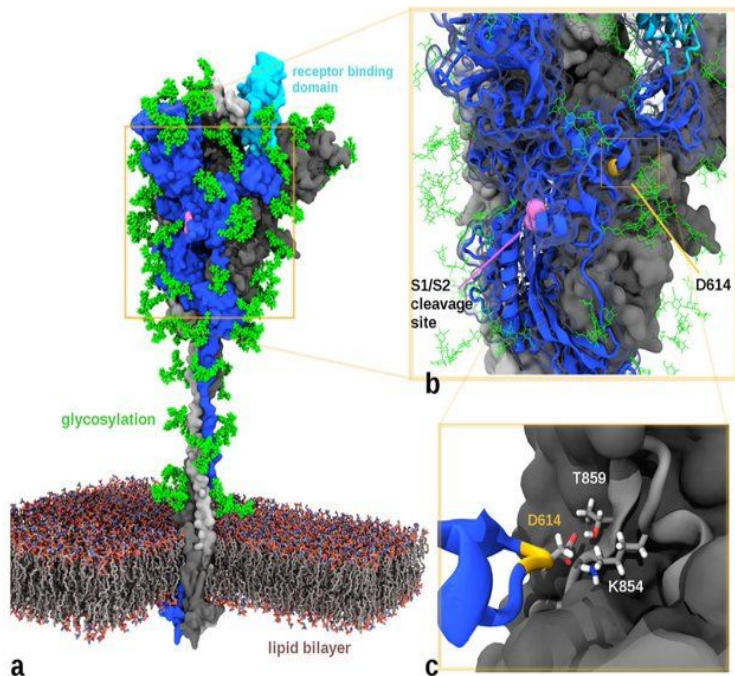
**Réplication du génome**



# Exemple mutation D614G



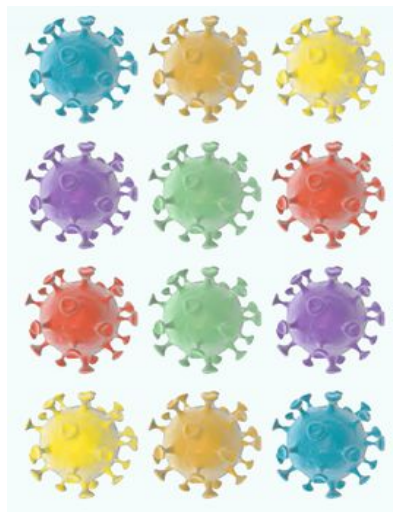
**D614G**



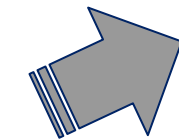
# La circulation intense du virus favorise l'émergence de variants



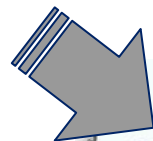
**Souches circulantes  
dans la population**



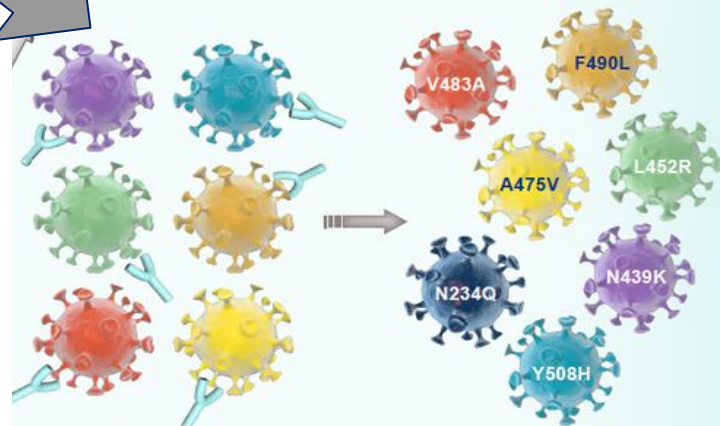
**quasi espèces**



réplication/transmission  
+ efficace



Immune escape

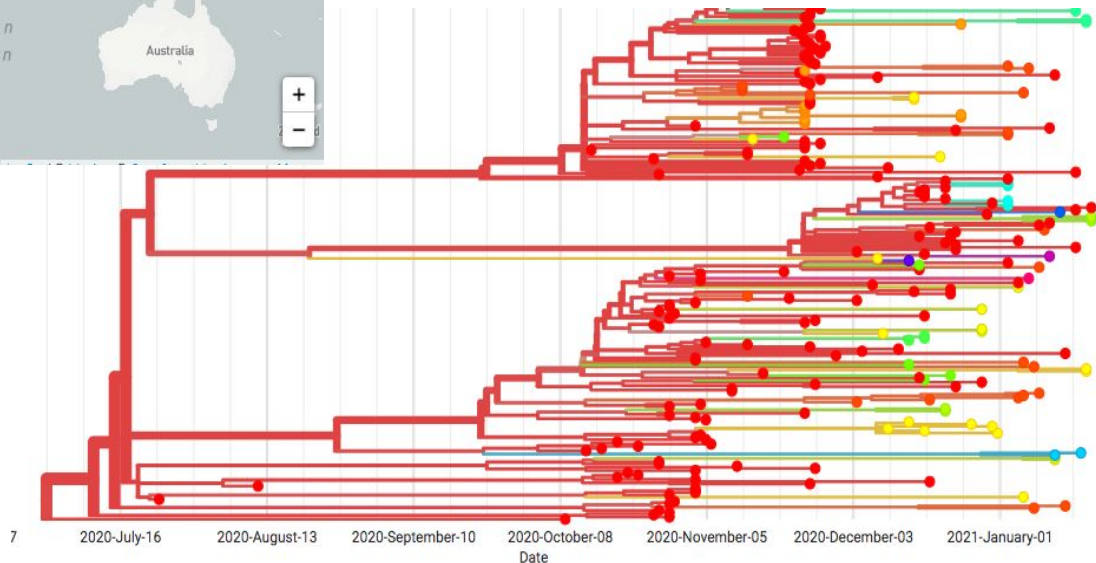


Neutralization by mAbs

# Exemple circulation du variant Bresilien

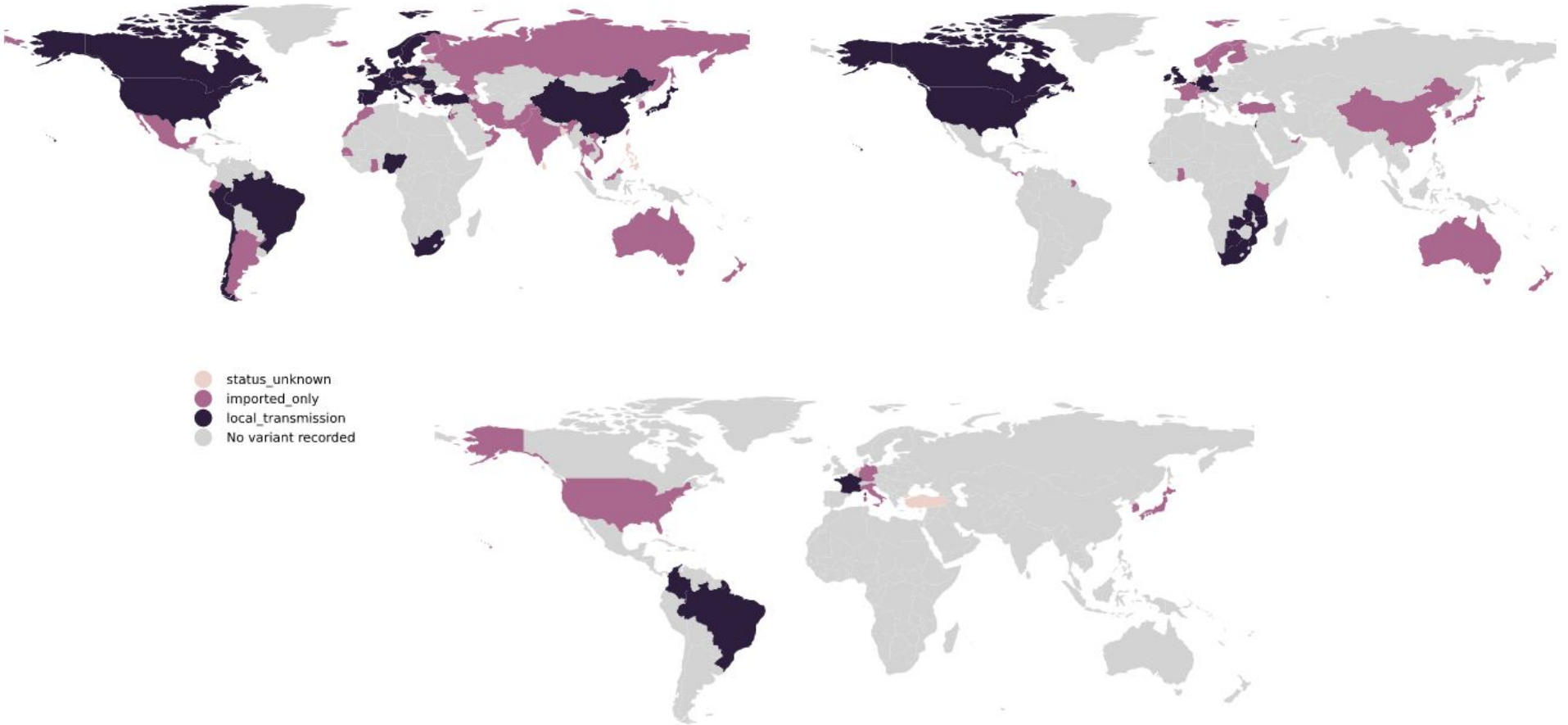


Le séquençage permet de mieux comprendre l'épidémie et de préparer l'avenir



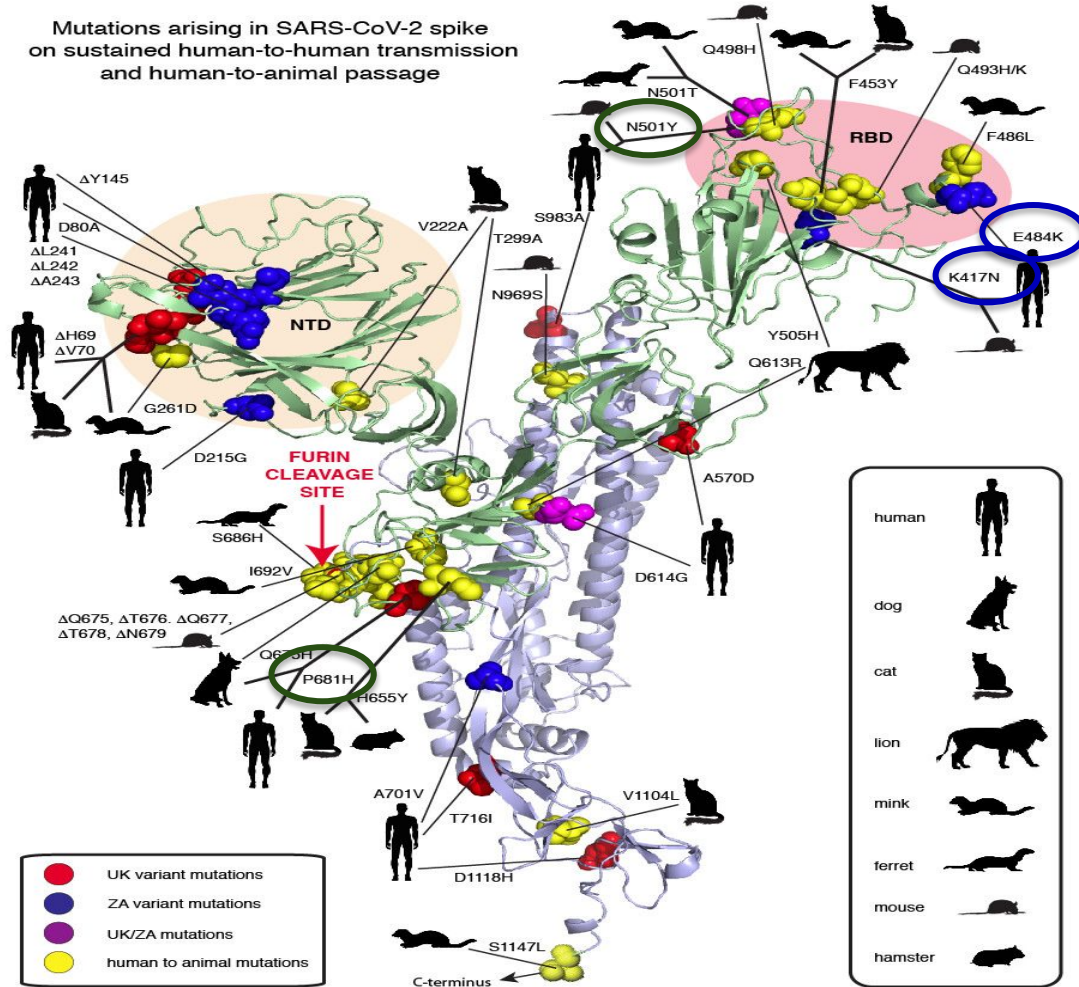


# Cartographie des nouveaux variants



# Les variants Anglais, Sud Africains & Brésiliens

Mutations arising in SARS-CoV-2 spike on sustained human-to-human transmission and human-to-animal passage



Mutations arising in SARS-CoV-2 spike on sustained human-to-human transmission and human-to-animal passage

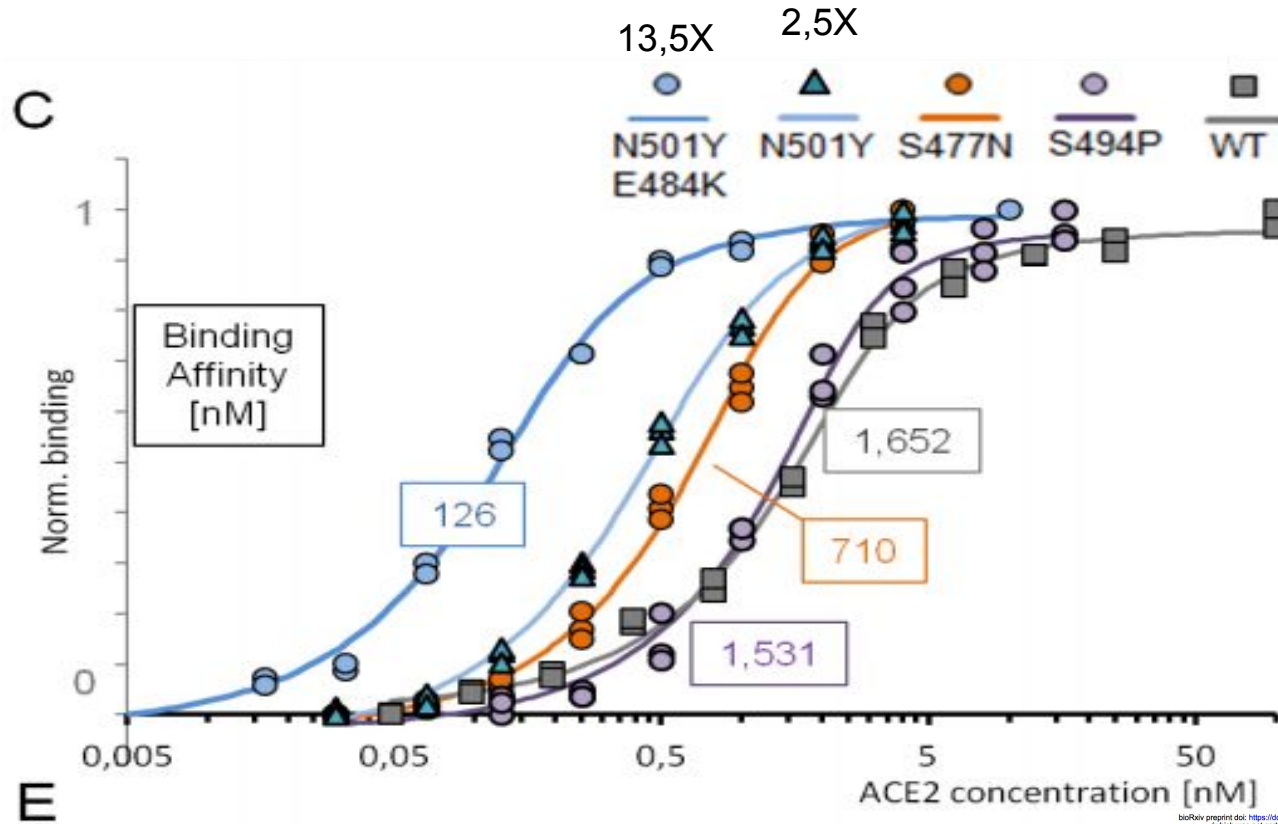
EMBL/CoV-2 coronavirus

Robert F. Garry

Mutations arising in SARS-CoV-2 spike on sustained human-to-human transmission and human-to-animal passage

Robert F. Garry 1,2

# Conséquences des mutations sur l'affinité pour le récepteur ACE2



bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.08.426392>; this version posted January 8, 2021. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

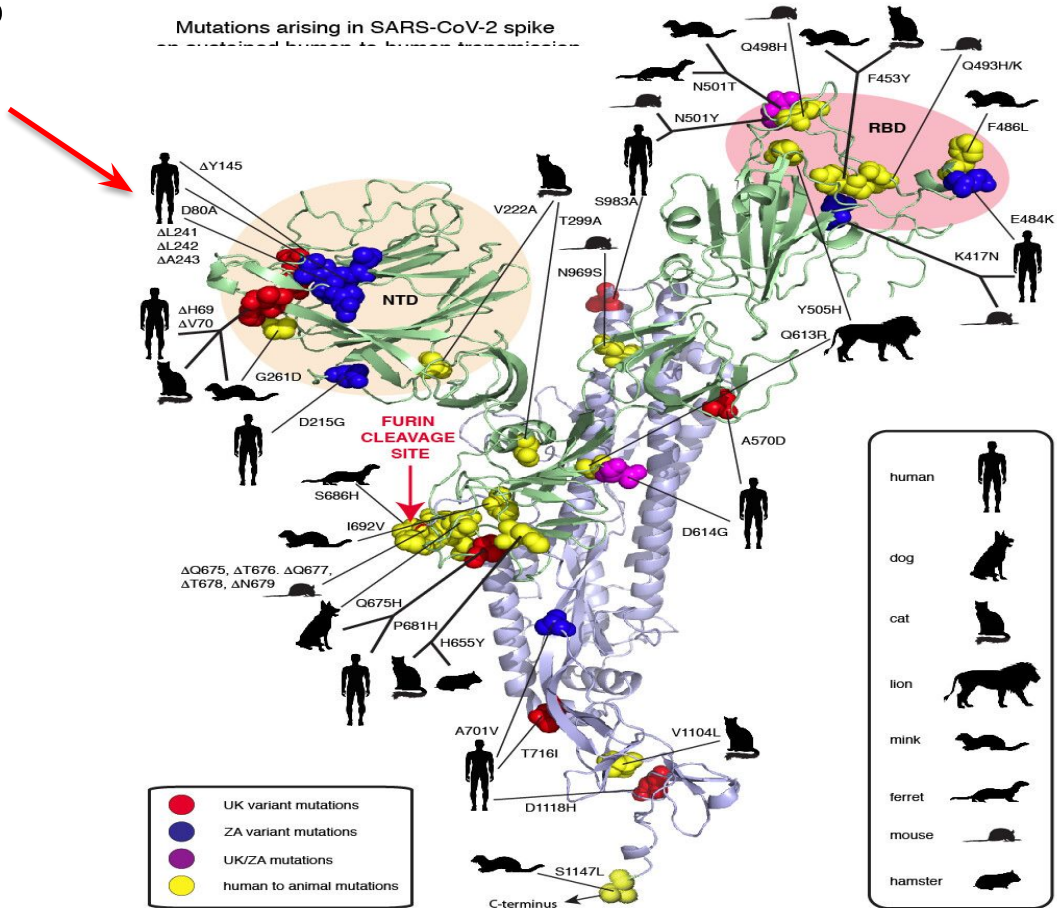
SARS-CoV-2 RBD *in vitro* evolution follows contagious mutation spread, yet generates an able infection inhibitor

Jiří Zahradník<sup>1</sup>, Shir Marciano<sup>1</sup>, Maya Shemesh<sup>1</sup>, Eyal Zoler<sup>1</sup>, Jeanne Chiaravalli<sup>2</sup>, Björn Meyer<sup>1</sup>, Orly Dym<sup>4</sup>, Nadav Elad<sup>4</sup> and Gideon Schreiber<sup>1,6</sup>

# Les épitopes neutralisants de la protéine S

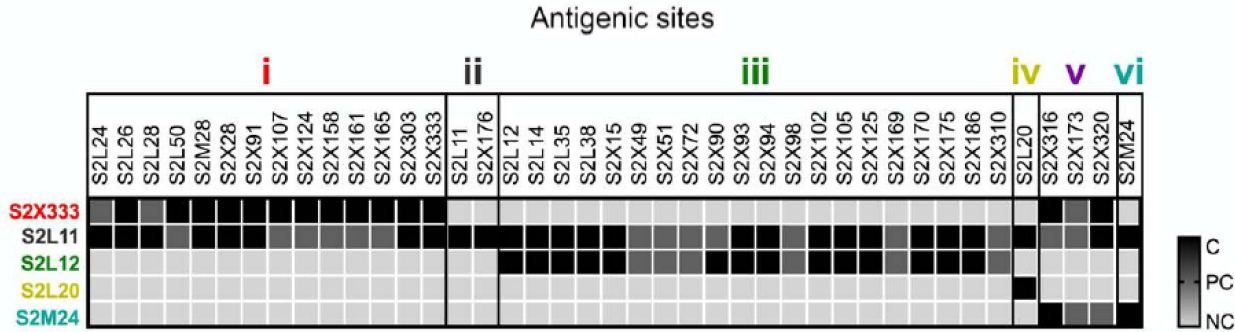
NTD  $\approx$  10%  
4 épitopes

RBD  $\approx$  85%  
3 épitopes

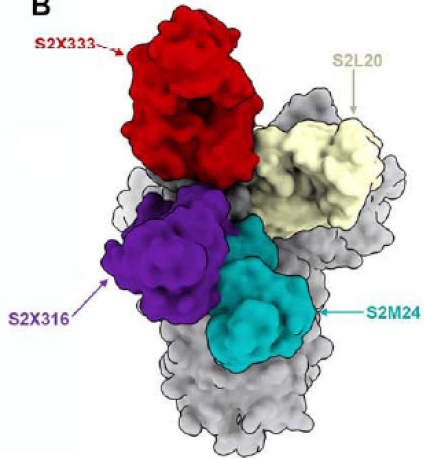


# Structure des quelques épitopes neutralisants du domaine NTD

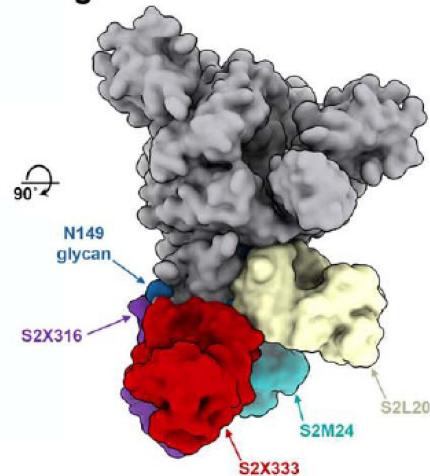
A



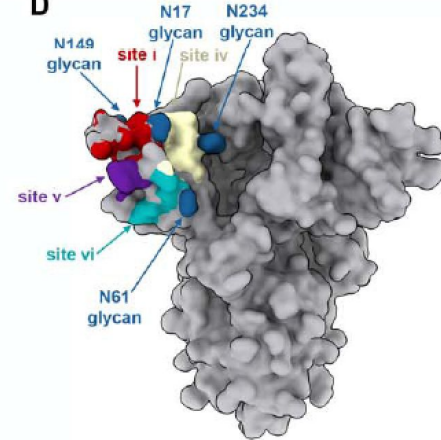
B



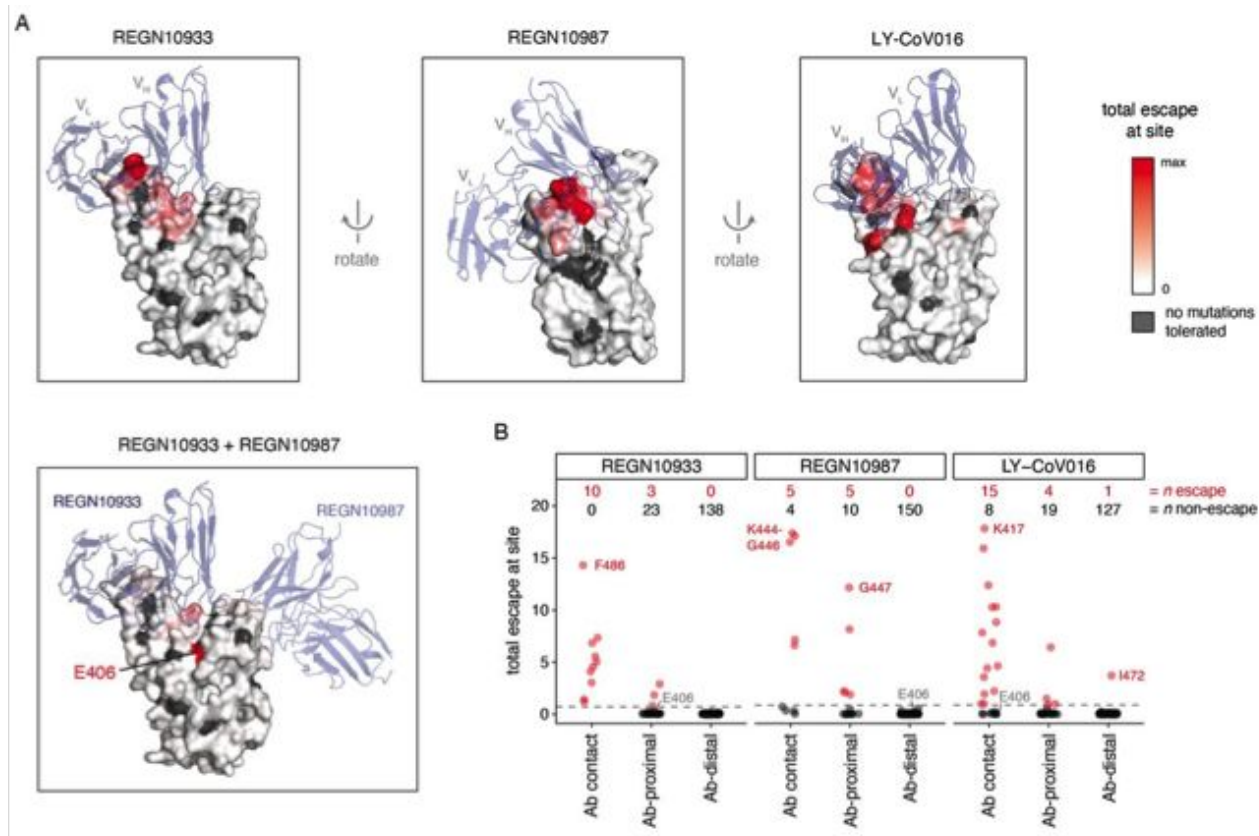
C



D



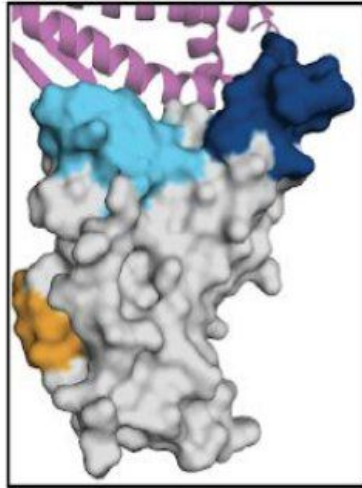
# Structure des quelques épitopes neutralisants du domaine RBD



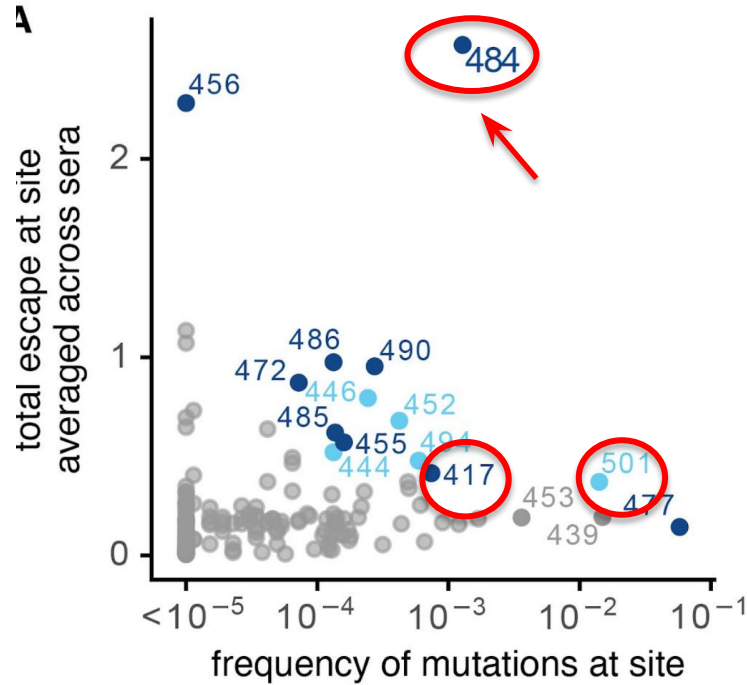
# Les épitopes neutralisants du domaine RBD

## 3 épitopes clés du RBD pour la neutralisation

(<40% of AC, >90% of neutralization)



- receptor-binding ridge
- 443-450 loop
- core RBD epitope



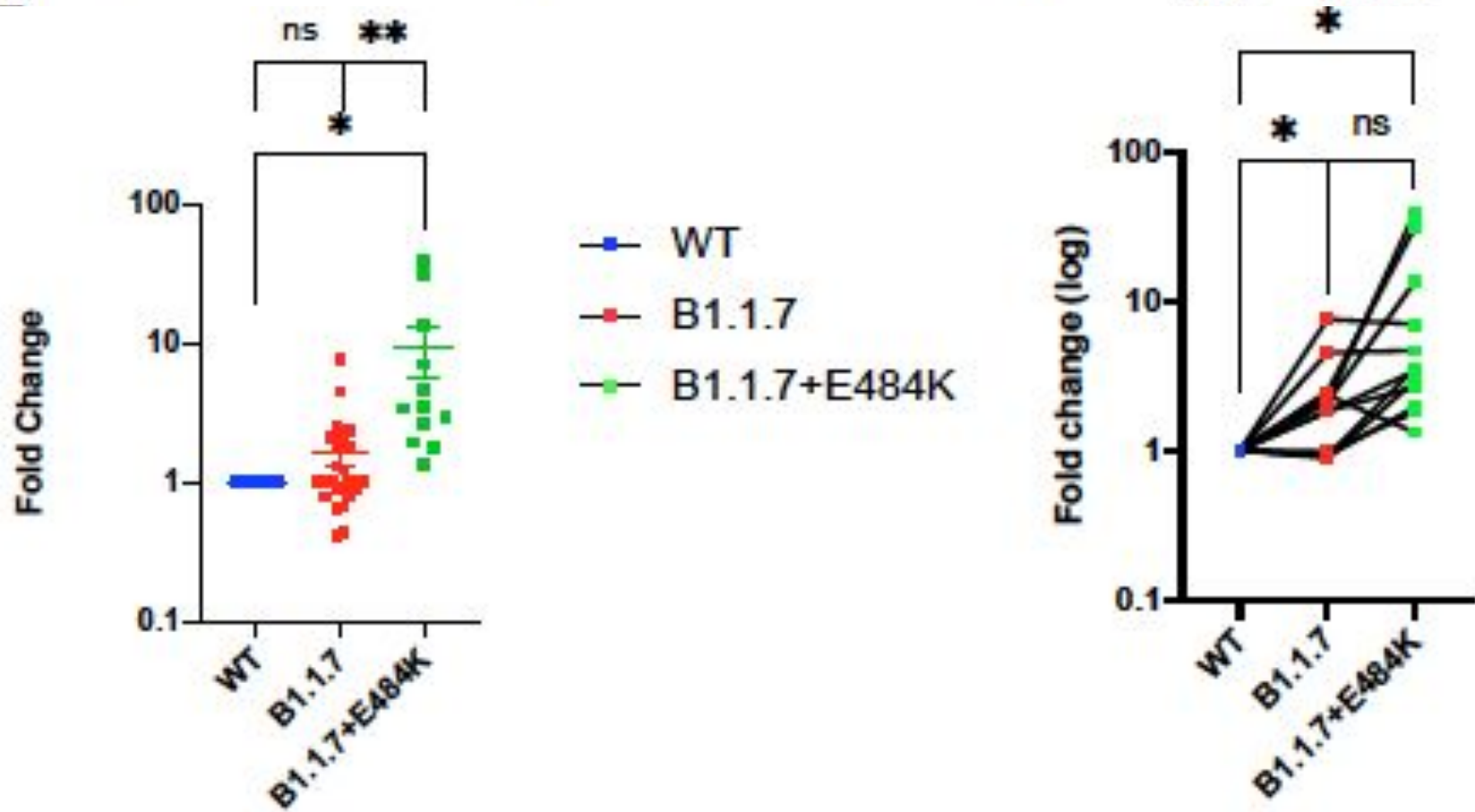
**B**

mutation	cumulative prevalence
4 most frequent mutations	
S477N	5.69%
N439K	1.49%
N501Y	1.39%
Y453F	0.36%
mutations at key sites	
E484K	0.11%
K417N	0.07%
S494P	0.06%
L452R	0.02%
G446V	0.02%
F490S	0.02%
L452M	0.02%
L455F	0.02%
E484Q	0.02%
F486L	0.01%
G485R	0.01%

Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies

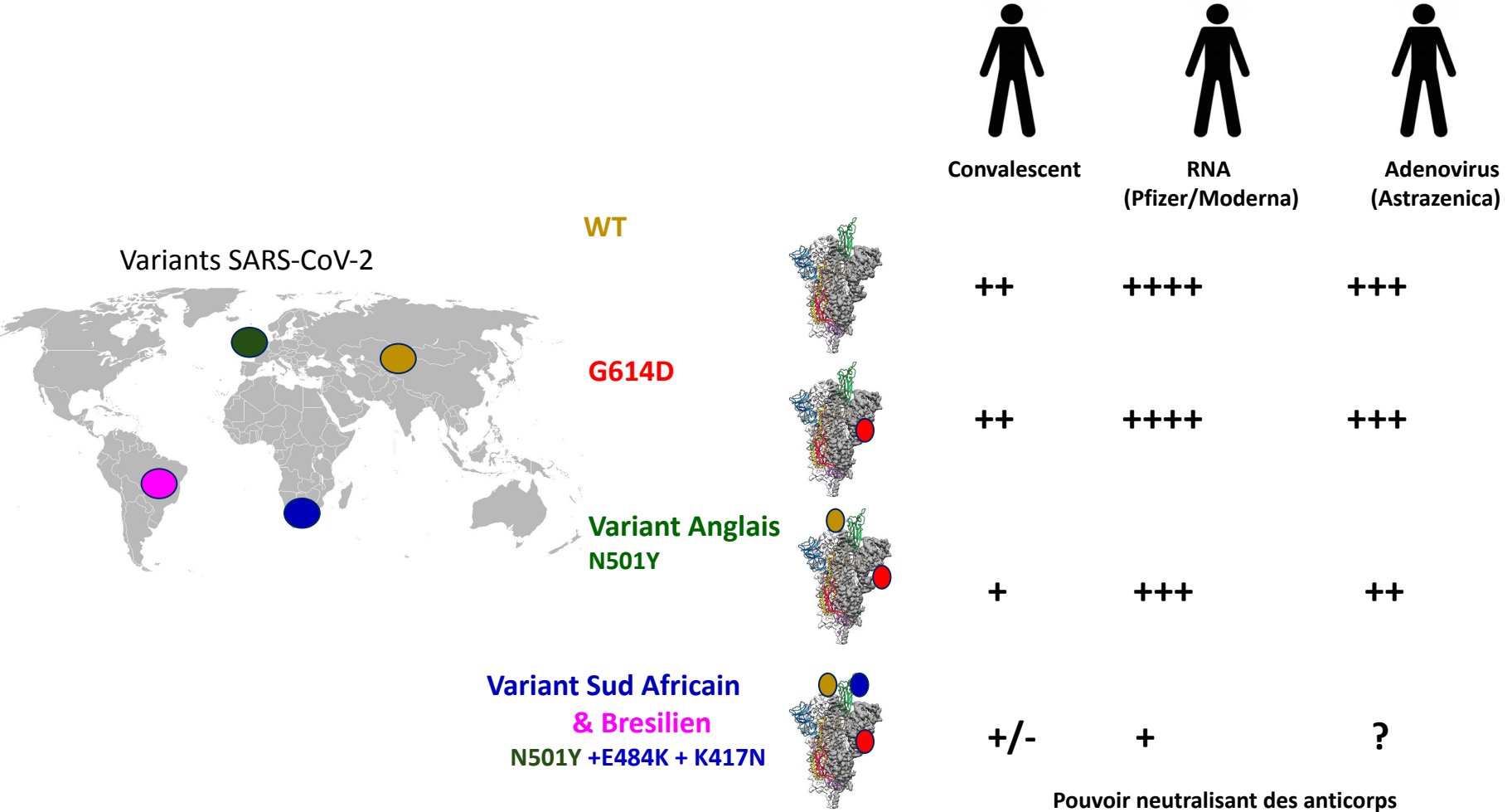
Allison J. Greaney<sup>1,2</sup>, Andrea N. Loes<sup>1,2</sup>, Katharine H.D. Crawford<sup>1,2</sup>, Tyler N. Starr<sup>1,2</sup>, Keara D. Malone<sup>1</sup>, Helen Y. Chu<sup>1</sup>, Jesse D. Bloom<sup>1,3\*</sup>

# Neutralisation par les plasmas de personnes vaccinées





# Conséquences possibles des variants

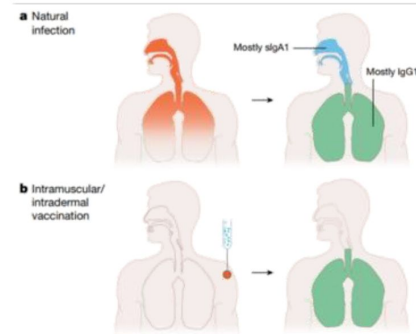


# Les questions en débat concernant la vaccination

**Efficacité a long terme:  
Protection persistante ou vaccin saisonnière?**



**Protection contre la transmission?  
Protection contre les formes graves?**



**Sécurité à long terme?**





*Les modélisations les plus fiables pour le SARS-CoV-2 (dont le  $R_0$  est de 2.5-3.5) montrent que - avec un vaccin dont l'efficacité est  $>80\%$  mais limitée dans le temps - il faudrait vacciner toute la population (y compris les enfants) et revacciner périodiquement une large proportion de cette population pour interrompre la transmission du virus. Même dans le cas d'un vaccin 100% efficace pendant toute la vie il faudrait vacciner 60-72% de la population (y compris les enfants)*

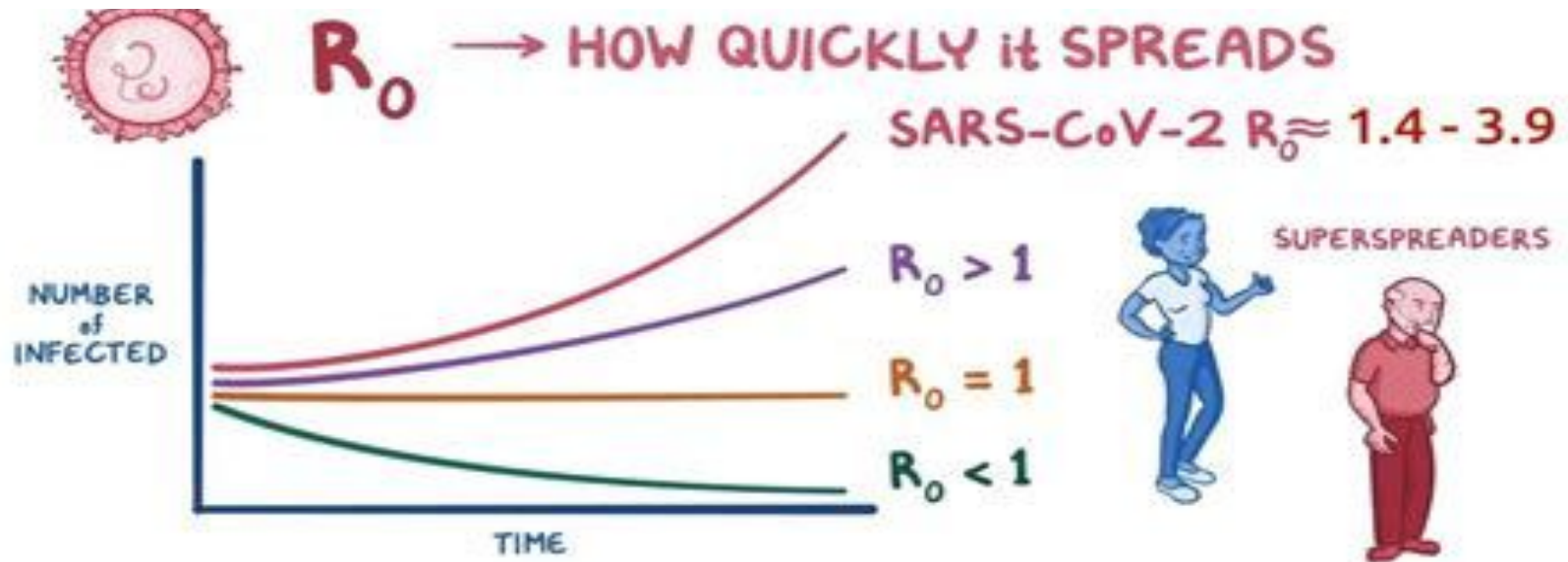
**Le SARS-CoV-2 va-t-il devenir un virus endémique, persistant ou saisonnier?**

...à suivre

# Que faut-il retenir ?

1. Le SARS-CoV-2 a émergé en 2019 et a fait plus de 2 Millions de morts
2. Les mesures de contrôle ont une efficacité trop limitée pour arrêter la circulation du virus
3. Différentes plateformes vaccinales ont été utilisées pour développer plusieurs vaccins
4. Chaque stratégie a des avantages et des inconvénients
  - ❑ qualité de la réponse immune (neutralisation, immunité cellulaire, durabilité)
  - ❑ adaptabilité des vaccins aux variants
  - ❑ quantité de vaccins délivrable et logistique (-80)
  - ❑ certaines plateformes ont déjà été utilisées en vaccination humaine
5. Les études cliniques indiquent une efficacité de protection variable, corrélée à l'induction d'anticorps neutralisants
6. La circulation des coronavirus est une cause de mutation.
7. Des variants sont apparus dans les zones où l'immunité de groupe était plus importante
8. certains variants sont bien neutralisés par les sérum de patients vaccinés, d'autres dans une moindre mesure
9. Il faudra probablement adapter les vaccins aux variants dominants
10. La contribution de l'immunité cellulaire dans le contrôle de la Covid-19 n'est pas encore bien décrite

# Contrôler la progression de l'épidémie

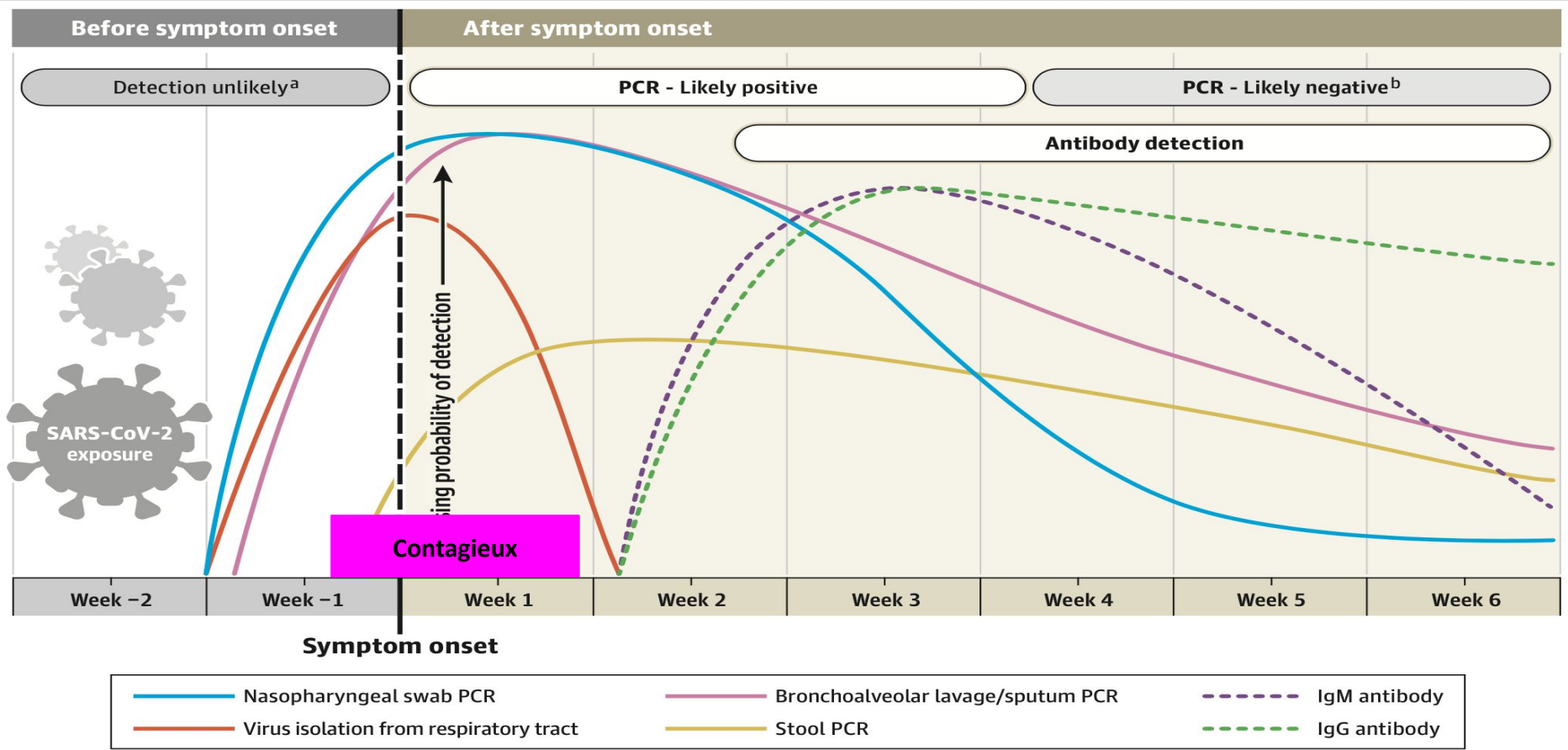


## Les principaux facteurs jouant sur le $R_0$ :

- Environnementaux et climatiques : Température, UV, + vie extérieure
- Sociaux : vie sociale, travail/étude, télétravail et fermeture bar resto, universités etc.. effet "classe sociale" marqué..
- Hygiène : désinfection, masques, ventilation (fenêtres), climatisation, protéger les autres si on est malade
- Immunologique: immunité de groupe vaccination
- Mesure de santé publiques : **détecter et Isoler**, charge hospitalière

**Échec des mesures de contrôle**  
=  
**confinement**

# Stratégie de gestion de la propagation du SARS-Cov-2



Détecter & isoler

# Stratégies thérapeutiques

	Asymptomatic or Presymptomatic	Mild Illness	Moderate Illness	Severe Illness	Critical Illness
<b>Features</b>	Positive SARS-CoV-2 test; no symptoms	Mild symptoms (e.g., fever, cough, or change in taste or smell); no dyspnea	Clinical or radiographic evidence of lower respiratory tract disease; oxygen saturation $\geq 94\%$	Oxygen saturation $< 94\%$ ; respiratory rate $\geq 30$ breaths/min; lung infiltrates $> 50\%$	Respiratory failure, shock, and multiorgan dysfunction or failure
<b>Testing</b>	Screening testing; if patient has known exposure, diagnostic testing	Diagnostic testing	Diagnostic testing	Diagnostic testing	Diagnostic testing
<b>Isolation</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
<b>Proposed Disease Pathogenesis</b>	<p>Viral replication (blue arrow) spans from Asymptomatic/Presymptomatic to Severe Illness. Inflammation (red arrow) spans from Mild Illness to Critical Illness.</p>				
<b>Potential Treatment</b>	Antiviral therapy			Antibody therapy	
				Antiinflammatory therapy	
<b>Management Considerations</b>	Monitoring for symptoms	Clinical monitoring and supportive care	Clinical monitoring; if patient is hospitalized and at high risk for deterioration, possibly remdesivir	Hospitalization, oxygen therapy, and specific therapy (remdesivir, dexamethasone)	Critical care and specific therapy (dexamethasone, possibly remdesivir)

# Un outil informatique pour retracer la progression de l'épidémie

## Genomic epidemiology of novel coronavirus - Global subsampling

Maintained by the Nextstrain team. Enabled by data from **GISAID**

Showing 4678 of 4678 genomes sampled between Dec 2019 and Sep 2020.

