

Pour regarder une version archivée de cette présentation, cliquer sur le lien ci-après:



<http://pho.adobeconnect.com/pbwjspa1fh9a/>

Faire défiler le curseur vers le bas pour consulter les diapositives de la séance. Cet enregistrement n'est disponible qu'en anglais.

Avertissement

Ce document a été créé par l'auteur et/ou par une organisation externe. Il est publié sur le site web de Santé publique Ontario (SPO) pour une utilisation publique, comme indiqué dans les conditions d'utilisation de notre site web. SPO ne possède pas le contenu de ce document. Toute application ou utilisation de l'information contenue dans ce document relève de la responsabilité de l'utilisateur. SPO décline toute responsabilité résultant d'une telle application ou utilisation.

Conseils utiles pour visionner la présentation :

- Le format de présentation par défaut inclut l'index de l'événement. Pour fermer l'index, cliquer sur l'icône suivant  et fermer.
- Pour visualiser la présentation en mode plein écran, cliquer sur  au haut de l'écran partagé, à droite



Examen des candidats-vaccins contre la COVID-19 en cours d'élaboration, avec attention spéciale aux plateformes à vecteur viral et à base d'ARNm

D^{re} Marina Salvadori et D^{re} April Killikelly

Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses,
ASPC

1^{er} octobre 2020



Divulgations

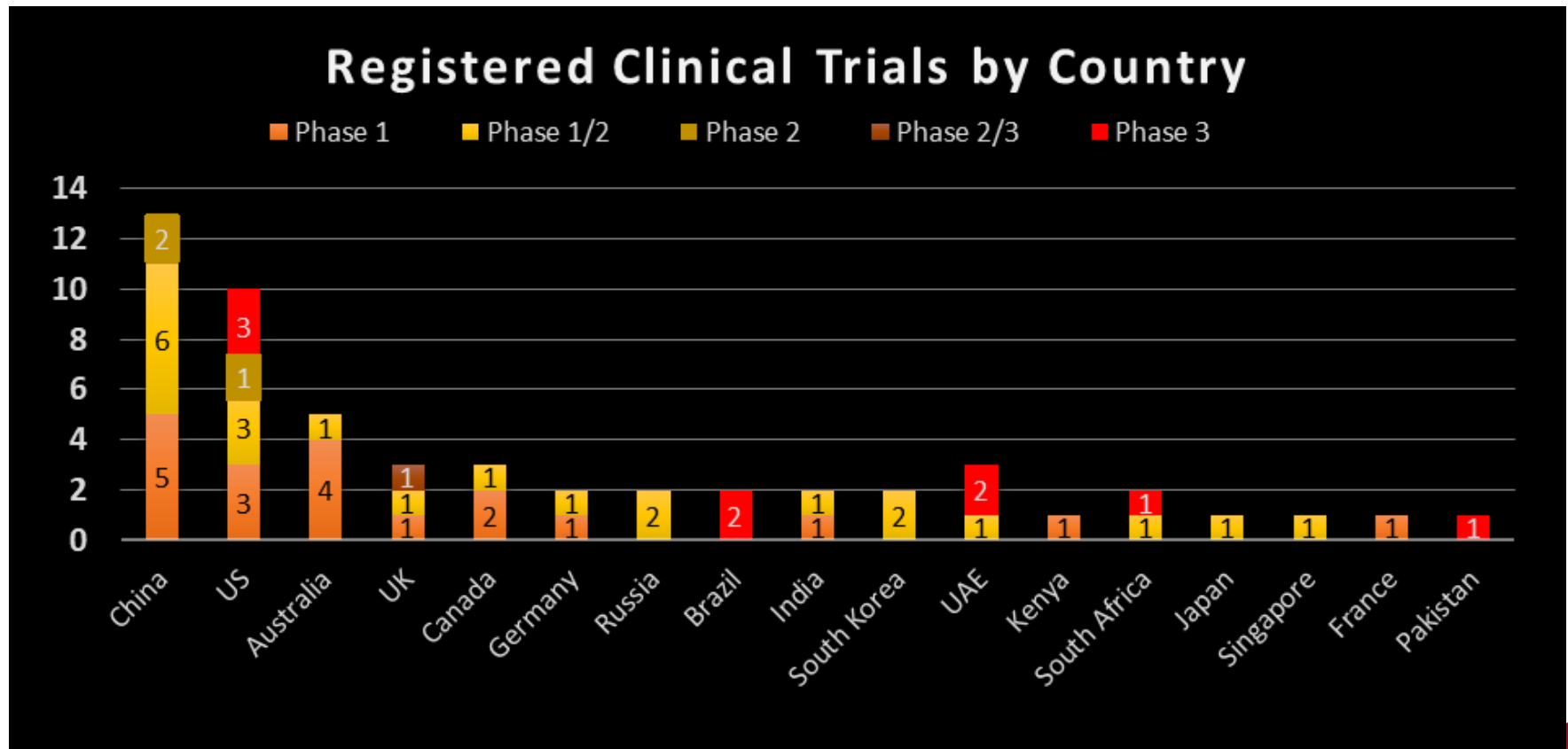
- Aucun des présentateurs nommés dans ce document n'a reçu d'aide financière ni de soutien en nature de la part d'un commanditaire commercial.
- Les présentateurs n'ont aucun conflit d'intérêts potentiel à déclarer.

OBJECTIFS

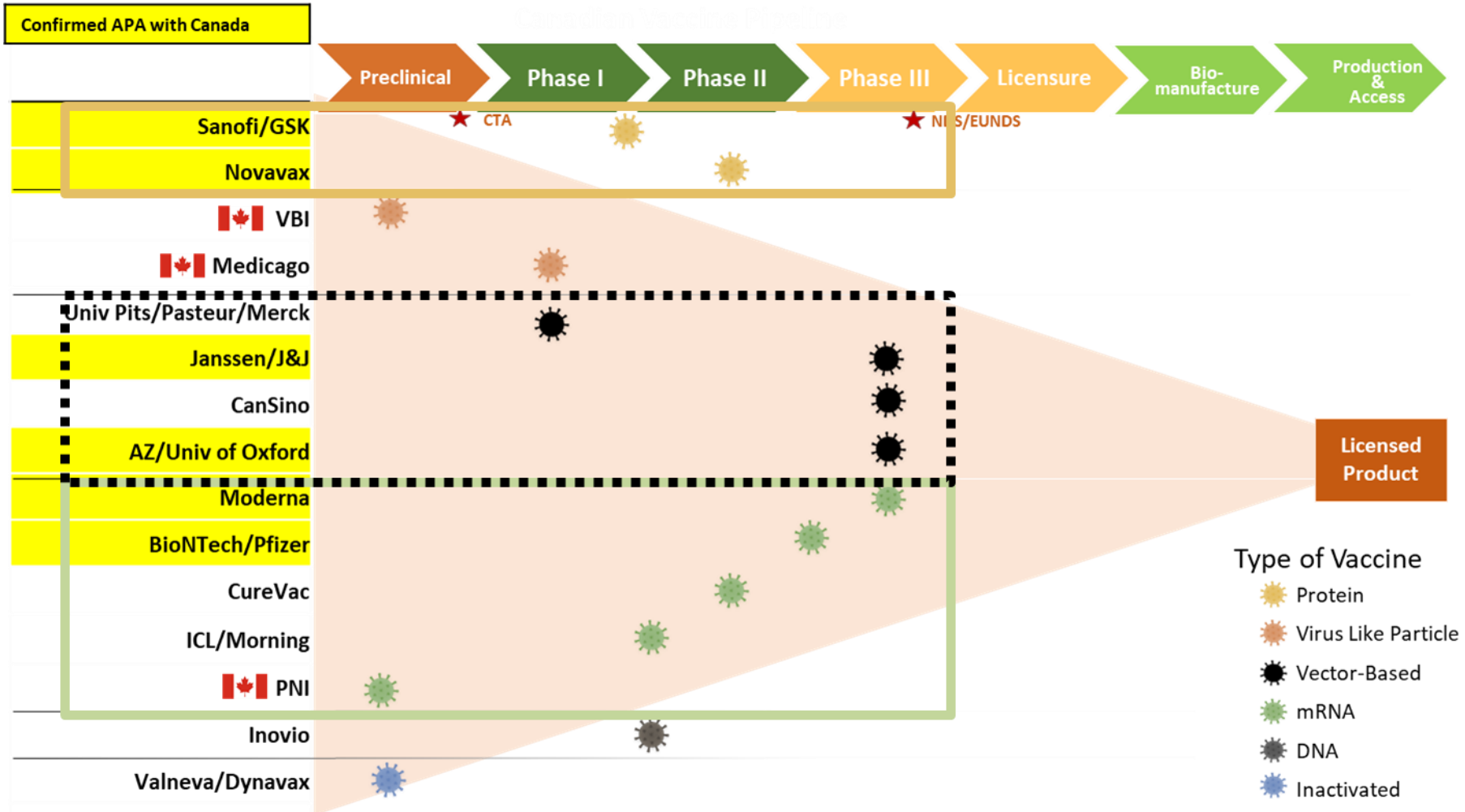
- Décrire le mode d'action des vaccins à ARN messenger, à vecteur viral et à base de protéines
- Examiner les preuves concernant les vaccins en cours d'élaboration qui pourraient être disponibles au Canada s'ils sont jugés sécuritaires et efficaces

Tour d'horizon mondial des vaccins en développement contre la COVID-19 :

- Le 24 septembre 2020, **63** essais cliniques avaient été enregistrés relativement à l'élaboration de vaccins potentiels contre la COVID-19.
- Deux candidats-vaccins anti-SRAS-COV-2 ont obtenu une autorisation réglementaire pour débiter les essais cliniques au Canada et un candidat-vaccin a amorcé la phase d'essais cliniques au Canada (**Medicago**).



Tour d'horizon mondial des principaux vaccins en développement contre la COVID-19 :



Les vaccins à base de protéines (encadré du haut), à vecteur viral (encadré du milieu) et à ARN messenger (encadré du bas), ainsi que la technologie connexe constituent la majorité des candidats-vaccins en tête de liste contre la COVID-19.

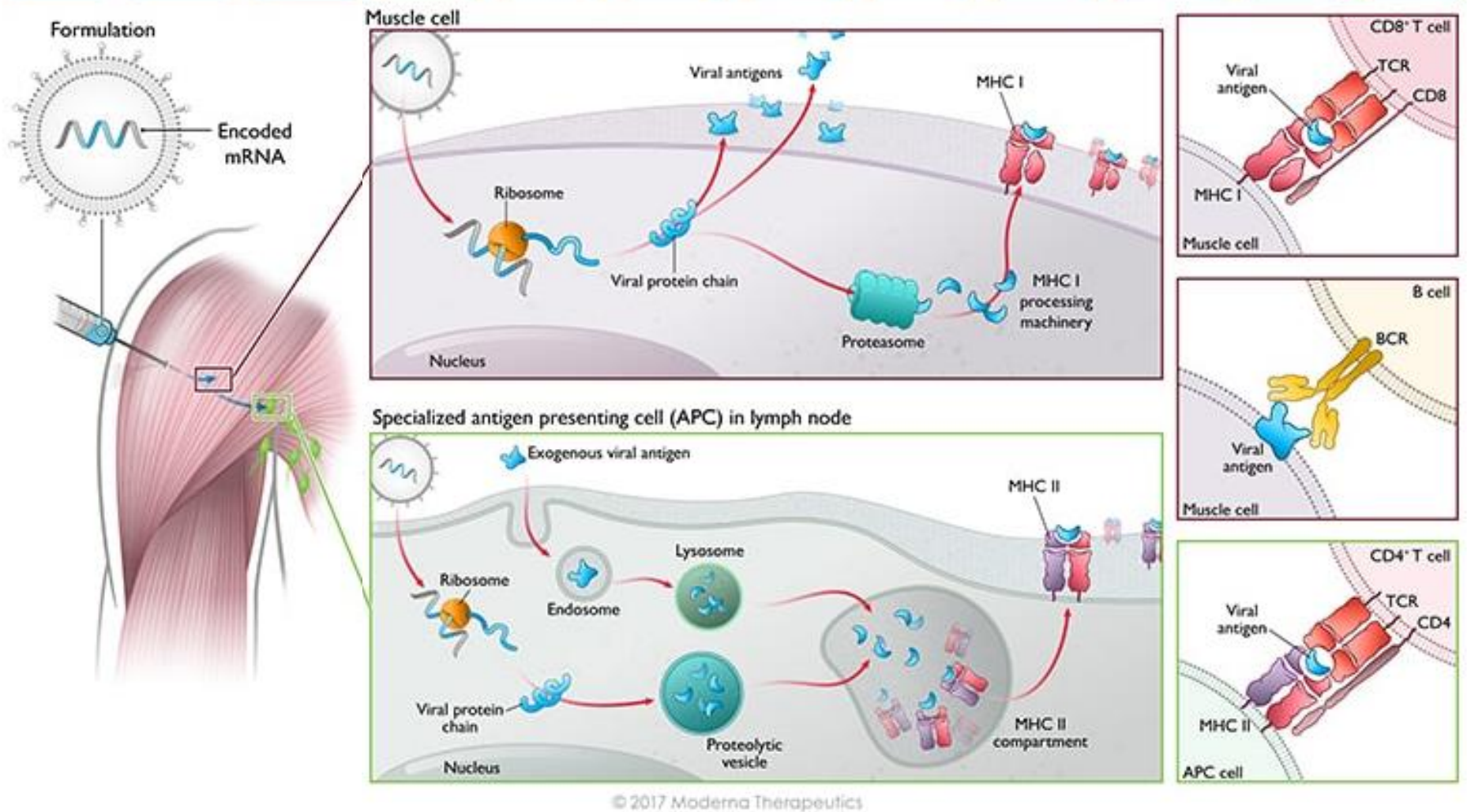


ARN messenger (ARNm)

PROTECTING AND EMPOWERING CANADIANS
TO IMPROVE THEIR HEALTH



Vaccins à ARN messager : mécanisme d'action

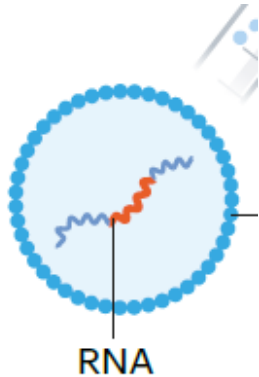


Deux plateformes vaccinales basées sur les acides nucléiques : l'ADN et l'ARNm

	ADN	ARNm
Stabilité	L'ADN est plus stable que l'ARN et demeure intact plus longtemps à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule.	L'ARN est beaucoup moins stable . Les entreprises utilisent des astuces comme les acides nucléiques modifiés pour tenter d'accroître la stabilité.
Mécanisme d'action	L'ADN doit pénétrer à l'intérieur de la cellule et ensuite à l'intérieur du noyau . L'ADN est d'abord transcrit en ARNm, puis transformé en antigènes protéiques afin de stimuler des réponses immunitaires cellulaires et humorales. Comme l'ADN doit traverser deux membranes , il peut être nécessaire d'employer une technologie spécialisée (p. ex., l'électroporation) pour le faire pénétrer dans le noyau.	L'ARN saute une étape et a seulement besoin de pénétrer dans la cellule à des fins de transformation. Comme l'ARN ne doit traverser qu'une membrane, il peut être relayé par un enrobage lipidique couramment appelé nanoparticule lipidique .
Risque d'intégration génomique	Faible risque	Aucun risque

Remarque : La technologie des nanoparticules lipidiques a été mise au point à l'Université de la Colombie-Britannique et Vancouver est devenu une plaque tournante des vaccins à base d'ARN.

Plateforme vaccinale basée sur l'ARNm:



Avantages :	<ul style="list-style-type: none"> • Antigène rapide à fabriquer et interchangeable • Activation anticipée des réponses immunitaires cellulaires et humorales
Inconvénients :	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun vaccin à base d'ARN n'est autorisé; stabilité, durabilité et innocuité incertaines • Fiabilité incertaine des chaînes d'approvisionnement

Organisation	Plateforme	Étape de développement
Moderna (É.-U.)	Nanoparticule lipidique à base d'ARNm non répliatif	Phase 3 des essais cliniques aux É.-U.
BioNTech SE/Pfizer (Allemagne, É.-U.)	Nanoparticule lipidique à base d'ARNm modifié non répliatif	Phases 2/3 des essais cliniques aux É.-U. et en Allemagne
CureVac (Allemagne)	Nanoparticule lipidique à base d'ARN	Phase 1 des essais cliniques en Belgique et en Allemagne.
Imperial College de Londres (R.-U.)	Nanoparticule lipidique à base d'ARN auto-amplificateur	Phase 1 des essais cliniques au Royaume-Uni
Precision Nanosystems (Colombie-Britannique)	Nanoparticule lipidique à base d'ARN	Phase préclinique

Moderna et BioNTech/Pfizer sont les premiers à avoir signé une entente d'achat anticipé avec le gouvernement canadien.

Candidat-vaccin de Pfizer/BioNTech :

Walsh et coll., données préliminaires de la phase 1 de l'essai NCT04368728

Vaccin : Deux doses IM du vaccin BNT162b2 (ARN non répliquant exprimant une glycoprotéine de spicule du SRAS-COV-2 formulé à titre de nanoparticule lipidique) administrées à 21 jours d'intervalle, comparativement au BNT162b1 (antigène RBD) et à des placebos. Quatre niveaux de dose ont été examinés pour chaque candidat-vaccin.

Population : Deux cohortes d'adultes – 18 à 55 ans (n=15) et 65 à 85 ans (n=15 – non gestants et sans comorbidité)

Innocuité : **Proportionnelle à la dose et à l'âge**

- Les effets indésirables mentionnés sur demande étaient proportionnels à la dose et plus fréquents dans la cohorte plus jeune.
- Le candidat-vaccin BNT162b2 a entraîné un nombre inférieur d'effets indésirables graves que le BNT162b1.
- Des événements systémiques graves (fatigue, maux de tête, frissons, douleurs musculaires et articulaires) ont été relevés chez de petits nombres de sujets jeunes ayant reçu le BNT162b2, mais pas chez les sujets du groupe plus âgé.

Immunogénicité :

- Les anticorps de liaison à un antigène et les anticorps neutralisants étaient reliés à la dose, cohérents chez tous les groupes d'âge et dans la moyenne des sérums de convalescence.

Candidat-vaccin de Moderna :

Jackson et coll., NEJM, phase 1 de l'essai NCT04283461

Vaccin : Deux doses IM d'ARNm-1273 (ARN non répliquatif exprimant une glycoprotéine de spicule préfusion du SRAS-COV-2 formulé à titre de nanoparticule lipidique) administrées à 29 jours d'intervalle, comparativement à des placebos. Cinq niveaux de dose ont été examinés pour chaque candidat-vaccin.

Population : Adultes non gestants et sans comorbidité. Une cohorte âgée de 18 à 55 ans (n=45) dans la publication, deux autres cohortes – 56 à 70 ans et 71 ans et plus – dans le cadre de l'essai.

Innocuité : **Réactogénicité proportionnelle à la dose**

- Les effets indésirables mentionnés sur demande qui se sont manifestés chez plus de la moitié des participants comprenaient la fatigue, les frissons, les maux de tête, la myalgie et la douleur au site d'injection.
- Les effets indésirables systémiques étaient **plus courants après la deuxième vaccination**, en particulier avec la dose la plus élevée, et trois participants (21 %) recevant la dose de 250-µg ont fait état d'au moins un événement indésirable grave.

Immunogénicité :

Les anticorps de liaison à un antigène et les anticorps neutralisants étaient reliés à la dose, cohérents chez tous les groupes d'âge et dans la moyenne des sérums de convalescence.



Public Health
Agency of Canada

Agence de la santé
publique du Canada

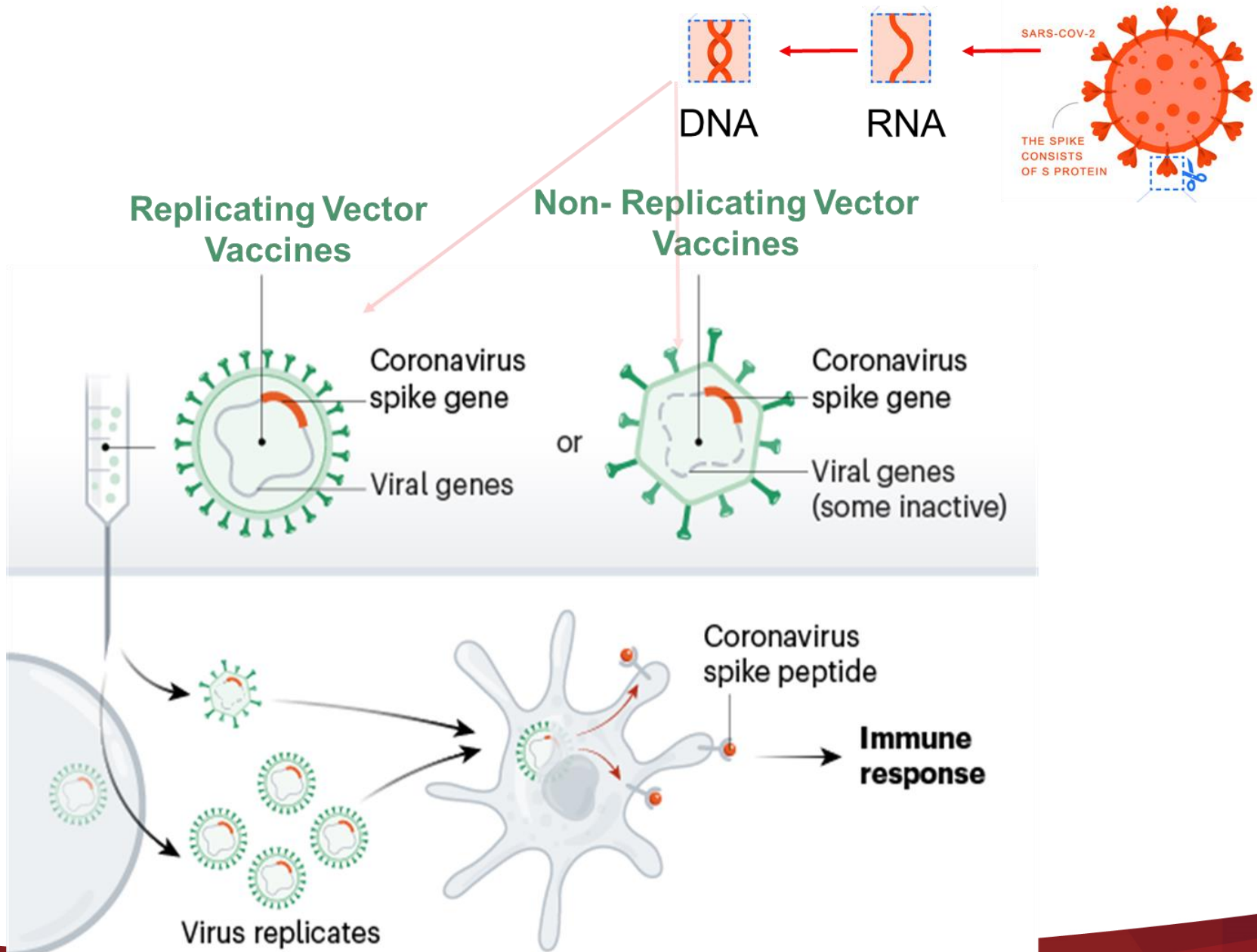
Canada

Vecteur viral

PROTECTING AND EMPOWERING CANADIANS
TO IMPROVE THEIR HEALTH



Vaccins à vecteur viral contre la COVID-19



Vaccins à vecteur viral

- Avantages :**
- Activation des réponses humorales et cellulaires sans adjuvant
 - Possibilité d'immunisation accrue au vecteur
 - Trois vaccins déjà approuvés pour utilisation sur des sujets humains (*voir ci-dessous*)

-
- Inconvénients :**
- Possibilité d'affaiblissement des réponses immunitaires en raison d'une séropositivité au vecteur
 - Réduction possible de l'efficacité des futurs vaccins en utilisant la même plateforme

Vaccin	Indication	Territoire	Plateforme à vecteur viral
<i>DengVaxia</i>	<i>Dengue, fièvre jaune</i>	<i>Plus de 20 pays, dont les États-Unis et le Mexique</i>	<i>Le CYD-TDV est un vaccin tétravalent, vivant atténué et recombinant contre la dengue, mis au point à partir de la souche 17D de la fièvre jaune.</i>
<i>Zabdeno / Mvabea</i>	<i>Ebola</i>	<i>Europe</i>	<i>Le vaccin contre le virus de l'Ebola comporte deux composantes : Zabdeno (Ad26.ZEBOV) et Mvabea (MVA-BN-Filo).</i>
<i>Ervebo</i>	<i>Ebola</i>	<i>Europe, États-Unis</i>	<i>Vaccin contre le virus Ebola basé sur le vecteur VSV</i>

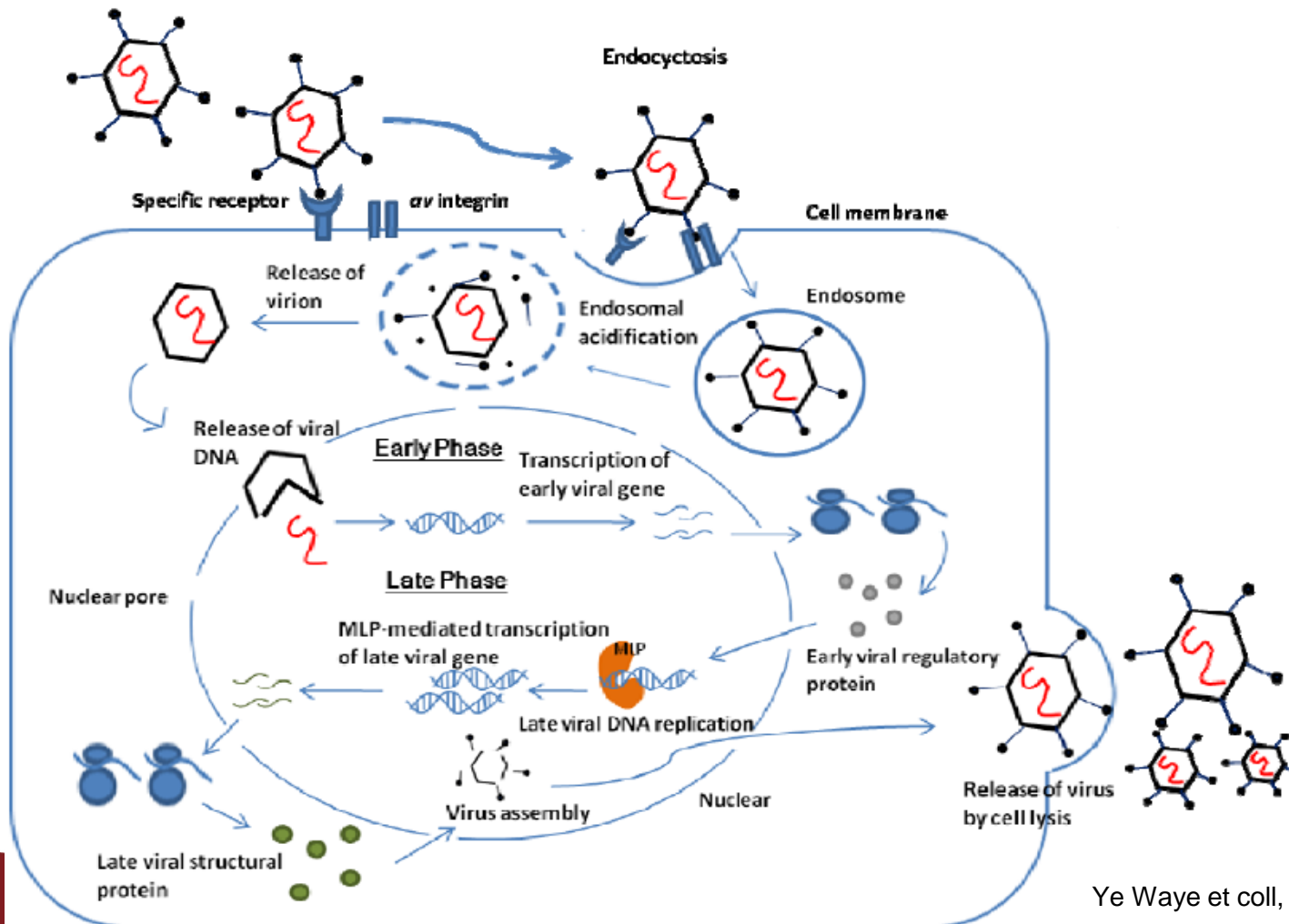
Vecteurs à base d'antigènes contre la COVID-19

	Non réplicatifs			Réplicatifs		
	AD5	AD26	NHP-AD	VSV	Rougeole	Grippe A
Chercheurs	<ul style="list-style-type: none"> • Cansino • Gamaleya RI 	<ul style="list-style-type: none"> • Janssen/J&J • Beth Israel/J&J • Gamaleya RI 	<u>Chimpanzés :</u> <ul style="list-style-type: none"> • AstraZeneca <u>Sujets simiens :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Reithera 	<ul style="list-style-type: none"> • Merck/IAVI 	<ul style="list-style-type: none"> • Merck/Pasteur 	<ul style="list-style-type: none"> • Univ HK
Séroprévalence humaine	Selon la région <ul style="list-style-type: none"> • Afrique, 70 à 80 %, • Asie, 60 %, • Amérique du Nord, 30 % 	Selon la région : <ul style="list-style-type: none"> • Afrique et Asie, 60 %, • Amérique du Nord, 10 % 	Aucune	Limitée (virus transmis par les insectes et le bétail)	Selon le statut vaccinal	Élevée
Réversion vers le type sauvage	Possible	Possible	Improbable	Improbable	Très improbable	Non documentée
Insertion génomique	Possible	Possible	Possible	Improbable	Improbable	Improbable
Plateforme utilisée pour des vaccins déjà homologués	Non	Oui (Ebola)	Non	Oui (Ebola)	Oui	Oui

NHP- Primate non humain VSV- virus de la stomatite

Infection à adénovirus

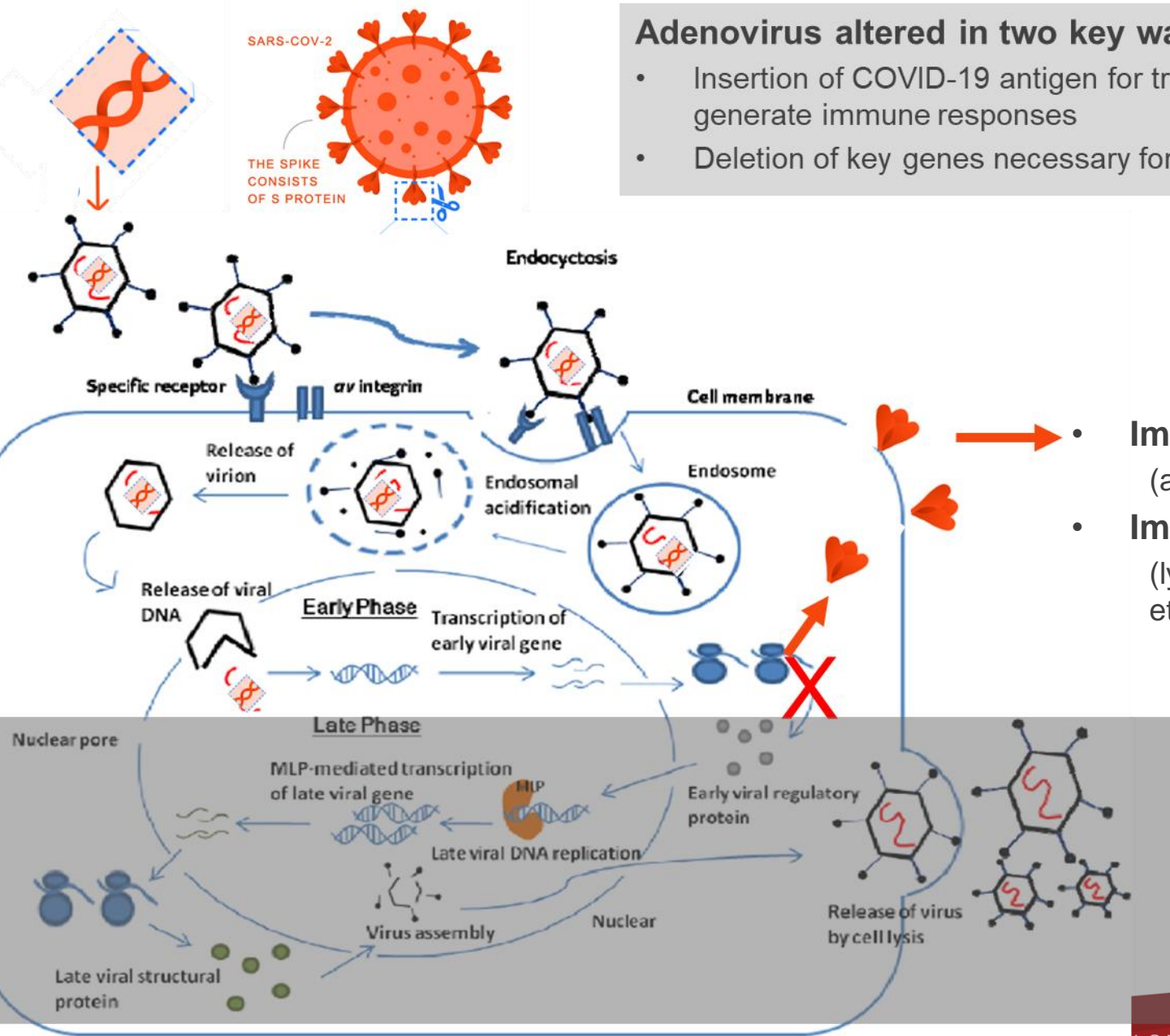
- Sérotype le plus courant des échantillons cliniques [Infections respiratoires : 1, 2, 3, 5, 7] et [gastroentérite : 40, 41]
- Séroprévalence proportionnelle à l'âge : [première année de vie : 1, 2, 5, 6], [âge scolaire : 3, 7] et [âge adulte: 4, 8, 19]
- Infection à Ad26 : rhinite et conjonctivite bénignes



Vaccins à vecteur adénoviral non répliatif

Adenovirus altered in two key ways:

- Insertion of COVID-19 antigen for transit into host cells to generate immune responses
- Deletion of key genes necessary for viral replication



- **Immunité humorale** (anticorps)
- **Immunité cellulaire** (lymphocytes T CD8 et CD4)

Vaccins à vecteur viral contre la COVID-19 :

Organisation	Plateforme	Étape de développement
Janssen/Johnson&Johnson	Vecteur viral à adénovirus 26 non répliatif	Phase 3 aux États-Unis
AstraZeneca / Université d'Oxford (R.-U.)	Vecteur viral à adénovirus de chimpanzé non répliatif	Phase 3 des essais cliniques au Royaume-Uni, en Afrique du Sud, au Brésil, aux États-Unis et en Russie
CanSino Biological Inc. (Chine)	Vecteur viral à adénovirus 5 non répliatif	Phase 3 au Pakistan et en Russie
Gamaleya Research Institute (Russie)	Combinaison des plateformes Ad5 et Ad26 non répliatives	Phase 3 en Russie*
Johnson&Johnson/Beth Israel (É.-U.)	Vecteur viral à adénovirus 26 non répliatif	Phase 1/2 aux É.-U.
Reithera (Italie)	Vecteur viral à adénovirus simien non répliatif	Phase 1 en Italie
Merck/Themis/Institut Pasteur (É.-U./Autriche/France)	Vecteur viral répliatif basé sur le virus de la rougeole	Phase 1 en France
Université de Hong Kong/ Université de Xiamen (Chine)	Vecteur viral répliatif basé sur le virus de la grippe	Phase 1 en Chine

Janssen/Johnson&Johnson et AstraZeneca/Université d'Oxford ont conclu une entente de principe avec le gouvernement canadien concernant la distribution de vaccins.

*Approuvé par le gouvernement de la Russie

Immunogénicité de l'Ad26 et données sur l'innocuité : Janssen/Johnson&Johnson

Sadoff et coll., essai NCT04436276 en préimpression

*Analyse intermédiaire au 29^e jour après **une dose***

Population : 18 à 55 ans (n=402), 65 ans et plus (n=394, n=15 lors de l'analyse intermédiaire) aux É.-U. et en Belgique; évaluation de 2 doses et évaluation de 1 ou 2 doses (à 8 semaines d'intervalle).

Innocuité : *(en aveugle) Réactogénicité proportionnelle à l'âge et aux doses*

- Des effets indésirables locaux ont été signalés sur demande chez 58 % (jeunes) et 27 % (sujets plus âgés) des cohortes. Réactogénicité accrue chez les groupes recevant davantage de doses.
- L'effet indésirable local le plus fréquent était la douleur au site de l'injection; les effets indésirables signalés sur demande les plus fréquents étaient la fatigue, les maux de tête et la myalgie.
- Aucun effet indésirable de grade 4, mentionné sur demande ou non, n'a été observé.

Immunogénicité : *(non aveugle)*

- *Réponses humorales* : chez >90 % des sujets du groupe plus jeune, séroconversion mesurée par la présence d'anticorps liants ou neutralisants au 29^e jour. Réponses dans la moyenne des sérums de convalescence. Données incomplètes sur la cohorte âgée.
- *Réponses cellulaires* : Au jour 14, aucun cas de réponses biaisées de type Th-2 des cellules T CD4 n'a été recensé dans les deux cohortes.

Effet de l'immunité au vecteur : *Inconnu*

- Aucune évaluation dans le cadre de cette analyse intermédiaire

Immunogénicité de l'Ad5 et données sur l'innocuité : CanSino

Zhu et coll., Lancet, phase 2 de l'essai NCT04341389

Population : Phase 2 d'un essai comprenant 508 adultes en santé de 18 ans et plus sans antécédents de COVID et séronégatifs au VIH, à Wuhan en Chine.

Innocuité : ***Vaccin très réactogène***

Environ 70 % des sujets des groupes ayant reçu une dose faible ou élevée ont signalé sur demande des effets indésirables. Des effets secondaires graves ont été rapportés chez 9 % des participants du groupe ayant reçu une dose élevée et chez 1 % du groupe ayant reçu une faible dose. Aucune réaction indésirable grave n'a été documentée.

Immunogénicité : ***Réponses proportionnelles au temps écoulé et à l'âge***

- Séroconversion de tous les participants au jour 14, tel que mesuré par des anticorps liants ou neutralisants.
- Réponses immunitaires proportionnelles au temps écoulé (plus marquées au jour 28 qu'au jour 14)
- Action réduite des anticorps liants ou neutralisants chez les participants plus âgés

Effet de l'immunité au vecteur : ***Immunité préexistante du vecteur adénoviral pouvant inhiber les anticorps neutralisants***

- Parmi les 508 participants, 266 (52 %) avaient une forte immunité préexistante et 242 (48 %) avaient une faible immunité préexistante au vecteur Ad5.
- Les participants ayant une **forte immunité préexistante anti-Ad5** présentaient des taux d'anticorps liants et neutralisants environ **deux fois moins élevés** que les participants ayant une faible immunité préexistante anti-Ad5.
- Corrélation entre une forte immunité préexistante anti-Ad5 et l'âge des sujets

Remarque : La séroprévalence d'anticorps neutralisant l'Ad5 atteint environ 30 % et se chiffre à environ 10 % pour l'AD26.

Immunogénicité du ChAd et données sur l'innocuité : AstraZeneca/Univ Ox

Folegatti et coll., Lancet, phase 1/2 de l'essai NCT04324606

Population : Phase 1/2 d'un essai comptant 543 adultes en santé de 18 à 55 ans, sans antécédents de COVID, qui ont été comparés à un groupe témoin (n=543) ayant reçu un vaccin conjugué contre le méningocoque (MenACWY). Sujets majoritairement blancs, âge moyen de 35 ans; 10 participants ont reçu une seconde dose le 28^e jour.

Innocuité : ***Inquiétudes sérieuses***

- Des effets secondaires locaux et systémiques étaient plus fréquents chez les sujets du groupe ChAdOx1 nCoV-19 (67 % contre 38 %). L'utilisation prophylactique de paracétamol a permis d'atténuer nombre de ces effets, dont la douleur, un état fébrile, les frissons, les douleurs musculaires, le mal de tête et les malaises (p<0,05 pour tous).
- Grâce à la modification du protocole dans 2 des 5 sites, le paracétamol a pu être administré de façon préventive avant la vaccination.
- **Les essais en phase 3 ont été interrompus lorsqu'au moins un cas de myélite transverse a été signalé chez les sujets. Le 28 septembre, le volet américain était toujours en arrêt.**

Immunogénicité : ***Réponses proportionnelles au nombre de doses***

- Chez la totalité des participants ayant reçu une dose, la présence d'anticorps liants et neutralisants se situait dans la moyenne des sérums de convalescence.
- Parmi les personnes ayant reçu deux doses, les réponses étaient plus marquées, mais dans la moyenne de celles des sérums de convalescence. La durabilité de la réponse pourrait être accrue au sein de ce groupe.

Effet de l'immunité au vecteur : ***Immunité préexistante au vecteur Ad***

- 1 % des participants présentaient un titre élevé d'anticorps neutralisant le vecteur; la présence d'anticorps a aussi été détectée chez 18 % de la centaine de participants.
- Aucune relation constatée entre l'immunité préexistante et les niveaux de liaison des anticorps



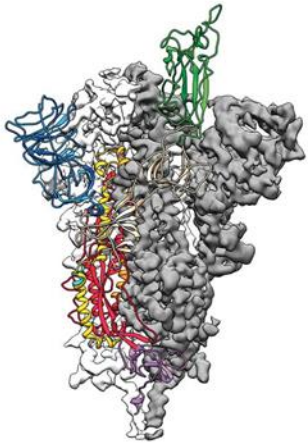
Vaccins à base de protéines

PROTECTING AND EMPOWERING CANADIANS
TO IMPROVE THEIR HEALTH



Vaccins à base de protéines : mécanisme d'action

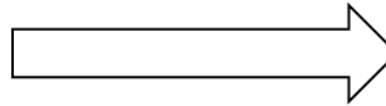
SARS-COV-2 Spike



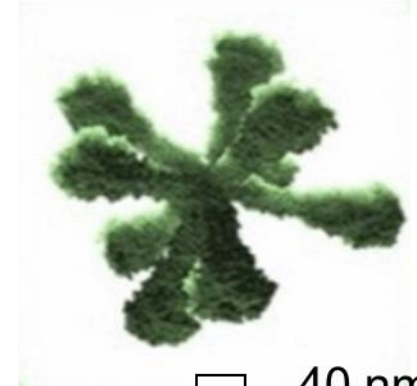
+

Adjuvant

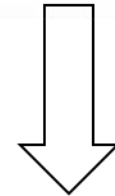
Matrix M is a nanoparticle composed of saponins, cholesterol and lipids



Vaccine Nanoparticle

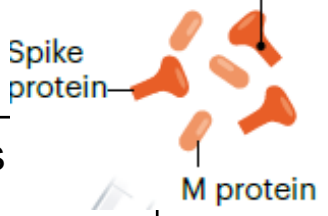


40 nm



- **Humoral Immunity**
(antibodies)
- **Cellular Immunity**
(CD8 and CD4 T Cells)

Plateforme vaccinale à sous-unité protéique :



Avantages :	<ul style="list-style-type: none"> • Plateforme utilisée pour des vaccins déjà homologués • Possibilité d'accélérer le concept expérimental et la production
Inconvénients :	<ul style="list-style-type: none"> • Les antigènes sont moins immunogènes et pourraient nécessiter un adjuvant.

Organisation	Plateforme	Étape de développement
Novavax (É.-U./ Australie)	NVX-CoV2373 : nanoparticules contenant des protéines S recombinantes pleine longueur du SRAS-CoV-2 en préfusion avec l'adjuvant Matrix-M	<ul style="list-style-type: none"> • Phase 1/2 aux É.-U. et au Royaume-Uni • Phase 2 en Afrique du Sud • Phase 3 au Royaume-Uni
Collaboration Sanofi/GSK (France, É.-U.)	Protéines recombinantes trimères S du SARS-CoV-2, produit à l'aide d'un système d'expression baculovirus-cellules d'insecte SF9 et d'un adjuvant de GSK	<ul style="list-style-type: none"> • Phase 1/2 aux É.-U.

Candidat-vaccin de Novavax :

Keech et coll. pour la phase 1 de l'essai NCT04368988

Vaccin : Deux doses IM du candidat-vaccin à sous-unités protéiques pleine longueur de Novavax, avec et sans adjuvant Matrix-M1, administrées à 21 jours d'intervalle, comparativement au placebo (âge moyen de 30 ans)

Population : 131 adultes en santé, non gestants et sans comorbidité

Innocuité : **Réactogénicité proportionnelle à la dose et à l'adjuvant**

- Des effets indésirables graves se sont manifestés chez deux participants après la première vaccination et chez huit participants après la deuxième vaccination
- Les effets les plus courants, soit les maux de tête, la fatigue et la myalgie, étaient plus fréquents après la seconde dose et chez le groupe ayant reçu l'adjuvant.

Immunogénicité : **Réponses immunitaires très marquées**

- A entraîné des réponses immunitaires (IgG et neutralisation) **quatre fois plus intenses** que la réponse moyenne des sérums de convalescence de la COVID-19

Messages clés :

- Les principaux vaccins en développement contre la COVID-19 font appel à des technologies innovatrices, qui n'ont jamais été autorisées pour des essais chez l'humain.
- Peu importe la plateforme, tous les vaccins qui seront utilisés au Canada devront être autorisés par des experts de Santé Canada.

Données très limitées :

- Toutes les plateformes vaccinales mentionnées dans cette présentation entraînent des **réponses humorales et cellulaires** chez la majorité des sujets.
 - Un vaccin à base de protéines (Novavax) a produit des réponses immunitaires humorales très marquées.
- Ces réponses pourraient être **limitées par une immunité préexistante et par l'âge** des sujets.
 - Vaccin à base d'adénovirus : immunité préexistante au vecteur (observée dans le cas de l'Ad5 et du ChAd, inconnue pour l'Ad26) pouvant être liée à l'âge
- Certaines plateformes sont peut-être plus **réactogènes** que d'autres.

Nous attendons les résultats cliniques des phases 3 pour soupeser les avantages et les risques de cette plateforme (fin 2020 et 2021).

AVEZ-VOUS DES QUESTIONS?