

Vaccination anti-CoViD : Clés de compréhension

Jeudi 10 juin 2021

Marion MATHIEU

marion.mathieu@univ-amu.fr

Frédérique FORQUET, MCF

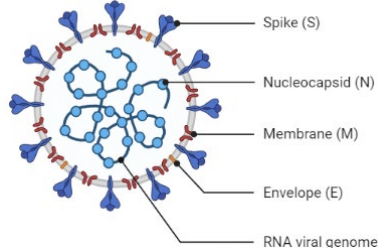
frederique.forquet@univ-amu.fr



Projets CoViD

Rôle de la protéine d'enveloppe E du SARS-CoV-2 dans la virulence

Béatrice Nal – Equipe Philippe Pierre

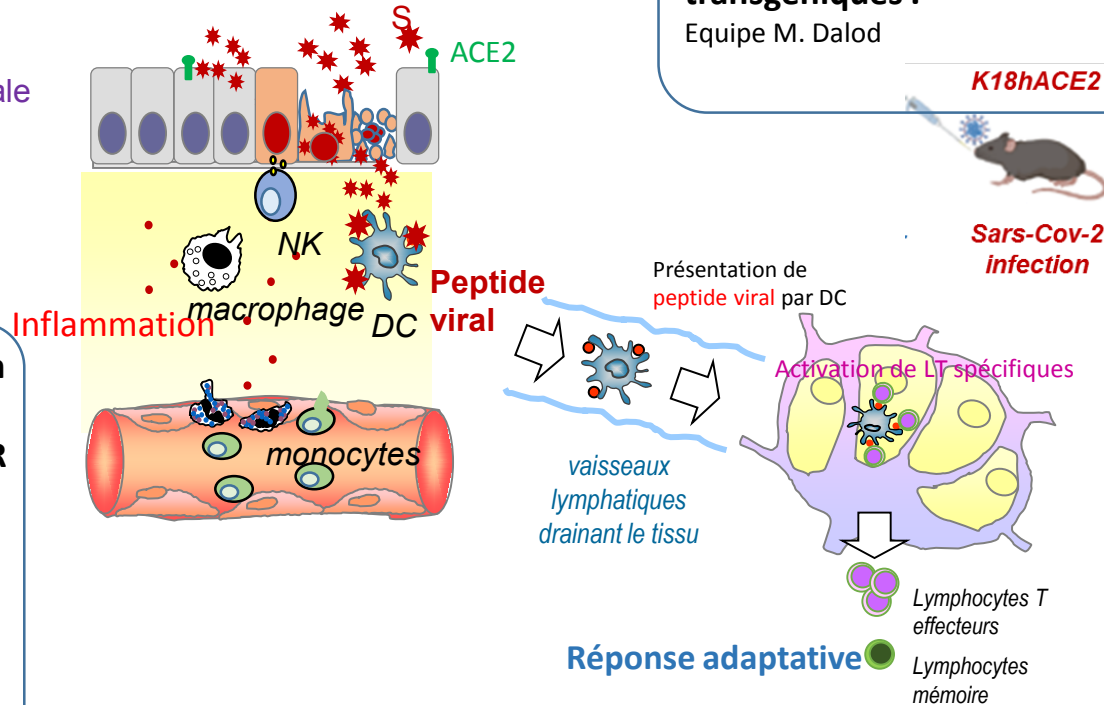


Rôle des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) et de leur production d'IFN I dans des souris transgéniques.

Equipe M. Dalod



Barrière Épithéliale



Inflammation CoViD19 et axe C5a/C5aR

Utilisation d'ACm anti-C5aR1 essai clinique en phase 2

Equipe E. Vivier

Suivi de paramètres immunologiques, inflammatoires et virologiques résultant de l'infection par SARS-CoV2 et ses variants 'brésiliens' et 'sud-africains' de souris humanisées pour le récepteur au virus (ACE2).

Equipe B. Malissen



Quel est le
principe de la
vaccination ?



Contexte historique

Observations : peste, variole, de vieilles épidémies ...

5^{ème} siècle (430) avant JC : Epidémie de peste à Athènes

Thucydide rapporte que ceux qui survivent à la maladie ne sont pas malades à nouveau

De l'observation ... à l'action

15^{ème} siècle : 1^{ères} tentatives de **variolisation** en Chine :

croûtes séchées réduites en poudre et inhalées/ ou porter les vêtements d'une personne malade

➡ variole atténuée et protection si tout va bien



Problèmes de la variolisation: maintien de la maladie, transmission d'homme à homme:

Première Vaccination par E. Jenner

1796 : inoculation à James Philip (8 ans) de pus prélevé sur une pustule de Sarah Nelmes, une paysanne atteinte de vaccine.

L'enfant résiste à l'inoculation de la variole un mois plus tard.

Le virus de la vaccine, bénin pour l'homme, lui permet de résister à l'infection variolique.

Le virus de la vaccine ressemble à celui de la variole: le système immunitaire ayant « vu » la vaccine « reconnaîtra » le virus de la variole.



Edward Jenner
(1749-1823)

Les maladies infectieuses

La Vaccination bénéficie des avancées de la microbiologie qui établit un lien entre microbe et maladie

MICRO-ORGANISME / MICROBE :

- Organisme microscopique
- Pas forcément pathogène (ex : bactéries de l'intestin)



Virus (*grippe, Hépatite B, CoViD 19...*)

~100nm



Bactéries

(*tétanos, maladie de Lyme ...*)

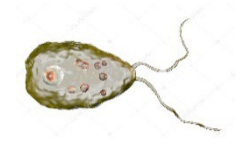
~1µM



Champignons

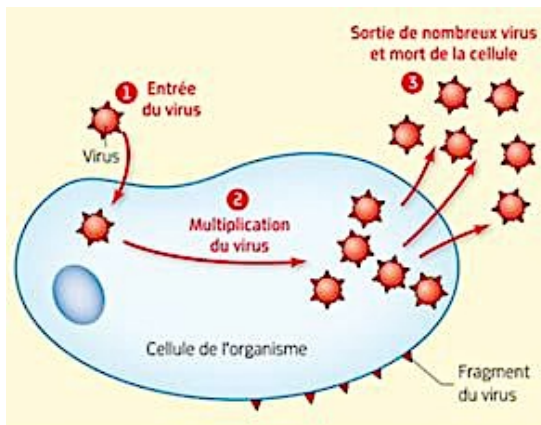
microscopiques

(*candidoses, teigne...*)



Parasites

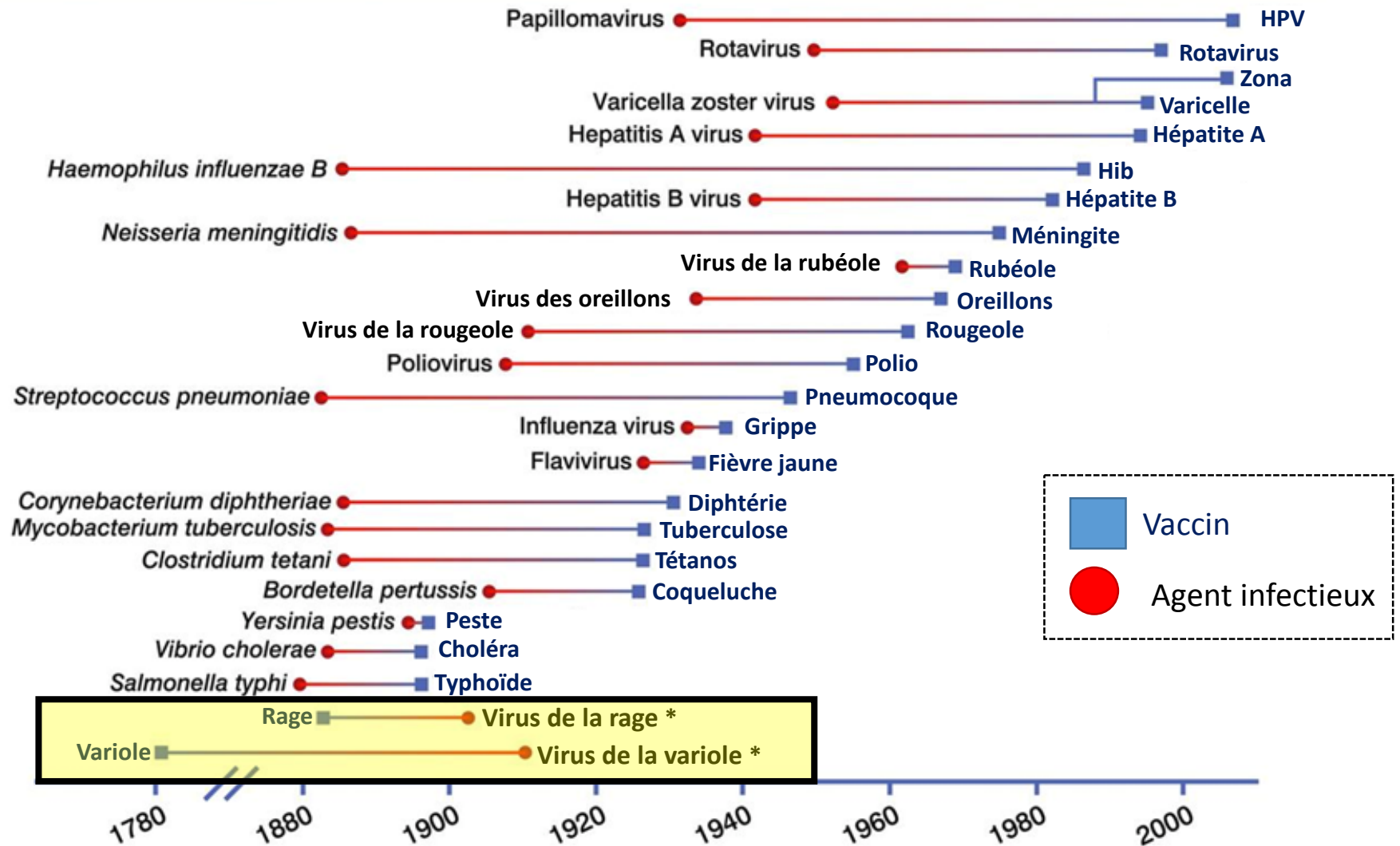
(*toxoplasmose, ...*)



Les virus ont besoin d'infecter des cellules (~10 µM) pour se multiplier et ne peuvent pas le faire de façon autonome.

=> Contraintes supplémentaires lors de la fabrication de vaccins dirigés contre des virus.

DE LA DÉCOUVERTE DE L'AGENT INFECTIEUX À L'OBTENTION DU VACCIN

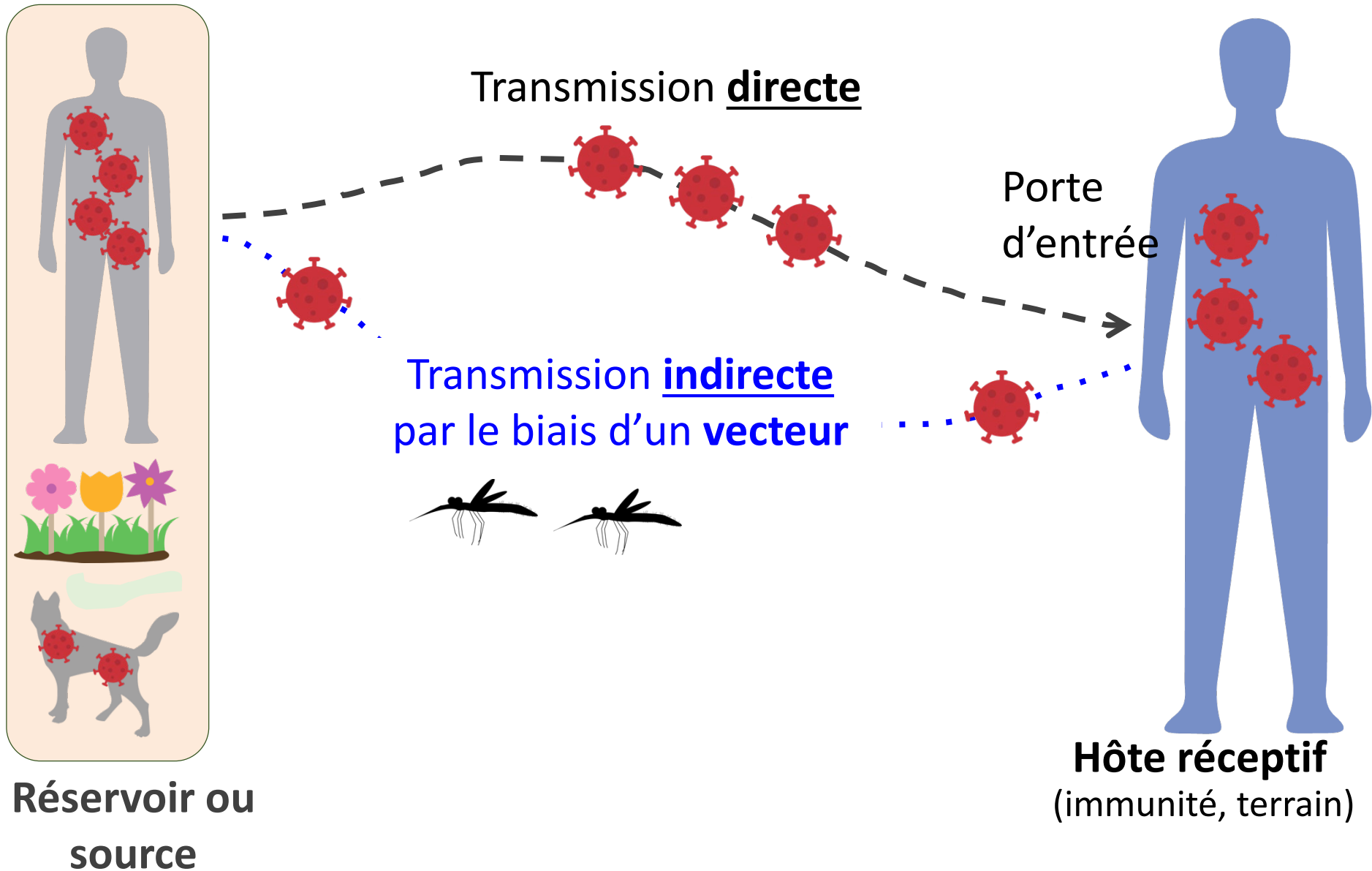


* Source : Bonanni et Santos, Perspectives in Vaccinology, 2011, vol.1

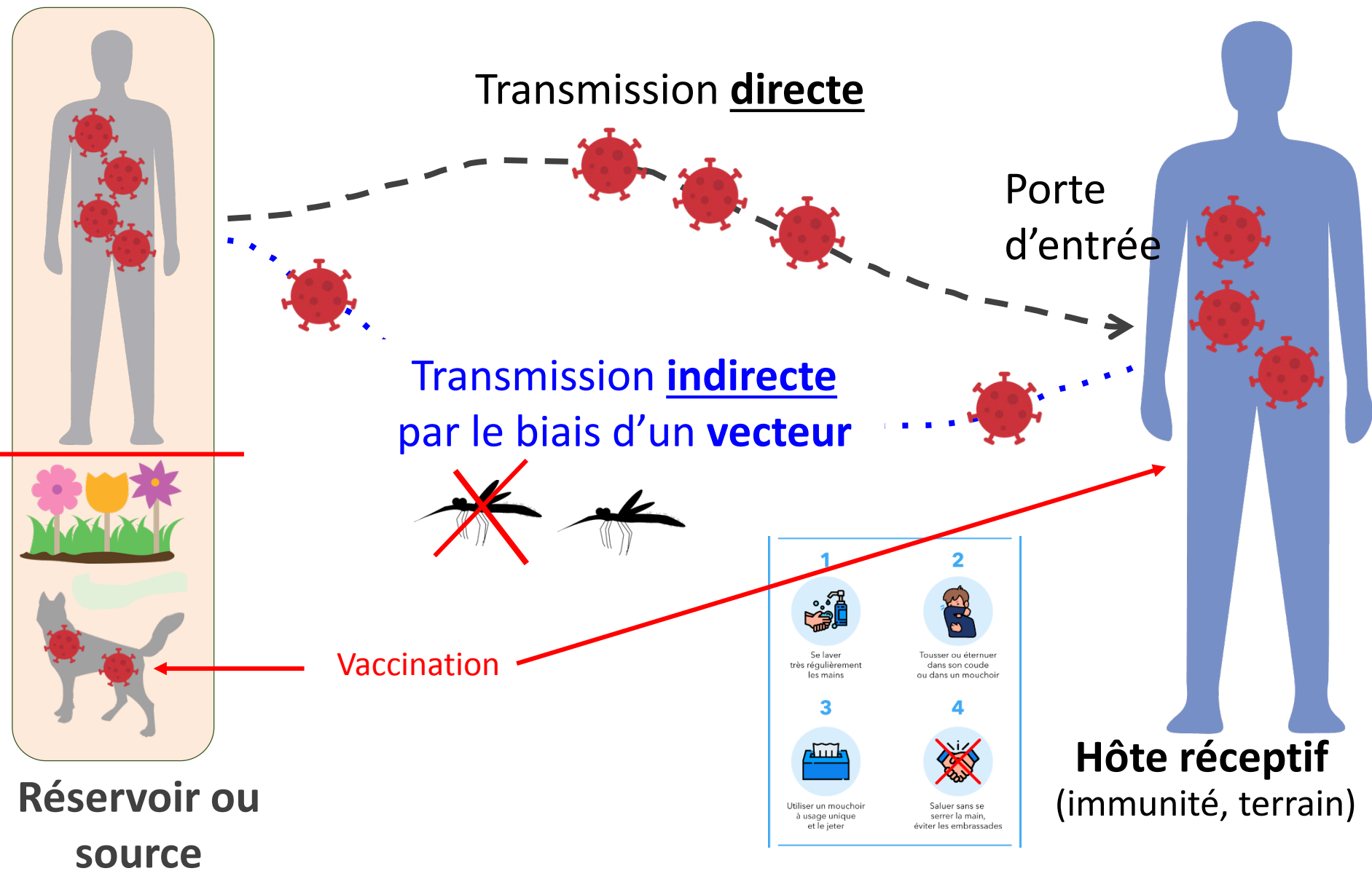
* Lors du développement des vaccins contre la rage et la variole, il avait été découvert que l'agent infectieux n'était pas une bactérie, bien que les virus n'aient été observables qu'à partir de 1930.

Chaîne de transmission :

Notions de réservoir / source / vecteur



Comment casser la chaîne de transmission :

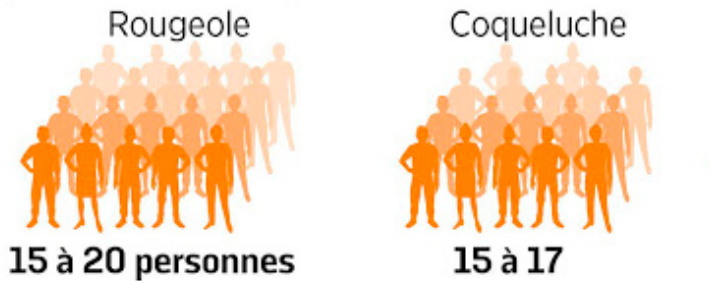


Notion de variants

Les maladies les plus contagieuses

Comparaison des taux de reproduction de base

Lecture : une personne contaminée par la rougeole peut infecter 15 à 20 personnes



Sras (syndrome respiratoire aigu sévère)



2 à 5

Coronavirus, 2019-nCoV



1,4 à 3,8*

Grippe



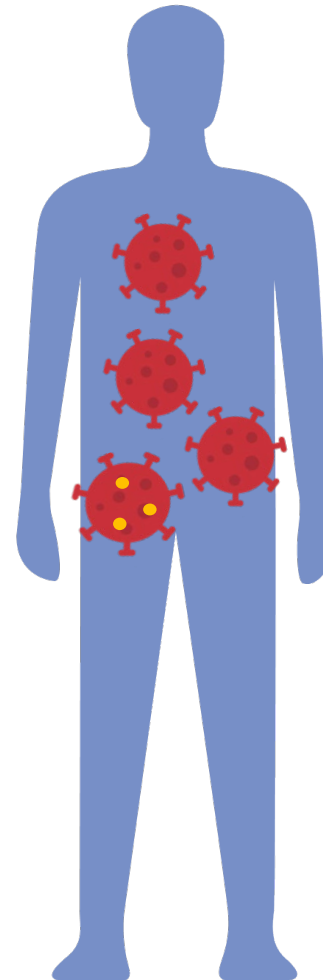
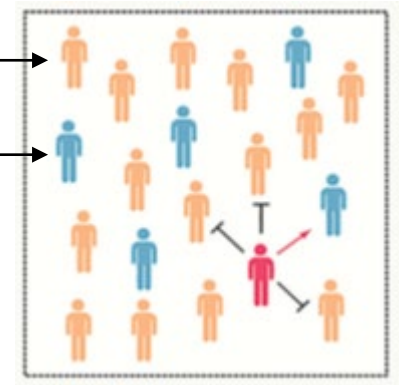
1 à 3

* Estimation.

LP/INFOGRAPHIE. SOURCE

Individu vacciné
= résistant à
l'infection

Individu sensible
à l'infection



Les vaccins limitent la circulation des pathogènes et donc la production de variants

Définition d'un vaccin

Un vaccin permet de sensibiliser de façon préventive un organisme contre un pathogène afin de promouvoir une réponse immunitaire qui tend à prévenir les formes graves de la maladie en cas de rencontre future avec ce pathogène.

Le vaccin va stimuler le système immunitaire pour activer les populations de Lymphocytes mémoires spécifiques capables d'être réactivées rapidement par une infection ultérieure pour limiter les symptômes graves de la CoViD19 par ex.





Irrationalité de la peur

Messages apocalyptiques

Mise en question de la science

Science et société

Ethique et business

Variole

300 millions de morts rien qu'au XX^e siècle.

Eradication en 1980,

campagne de vaccination de l'OMS

Poliomyélite

1952 USA, 57628 cas, 3135 morts et 21269 paralysés

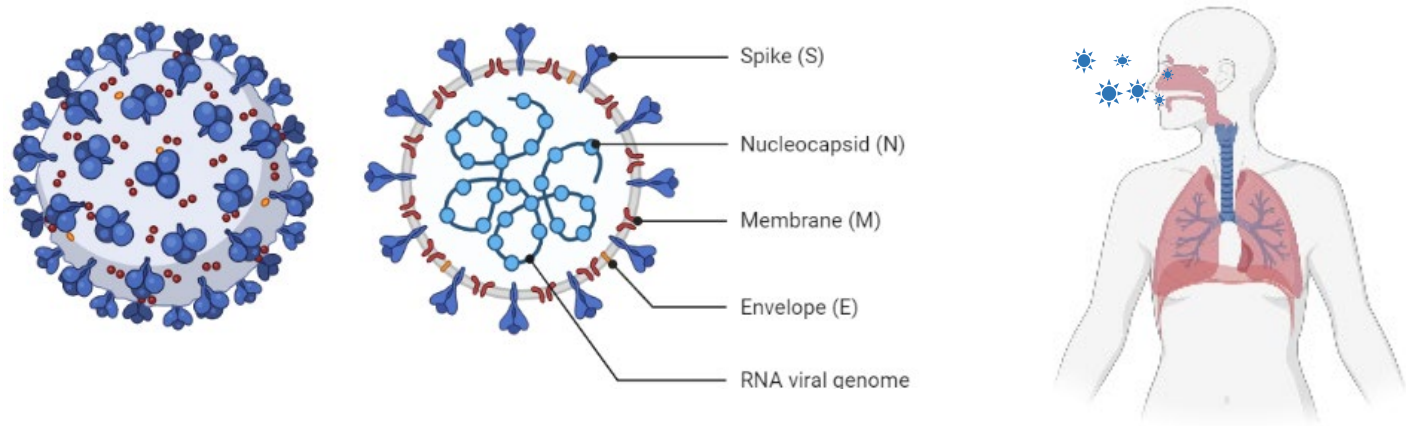
Eradication de la poliomyélite en 2020, campagne de vaccination de l'OMS , Excepté Afghanistan et Pakistan



Comment répond notre
système immunitaire à
une agression ?

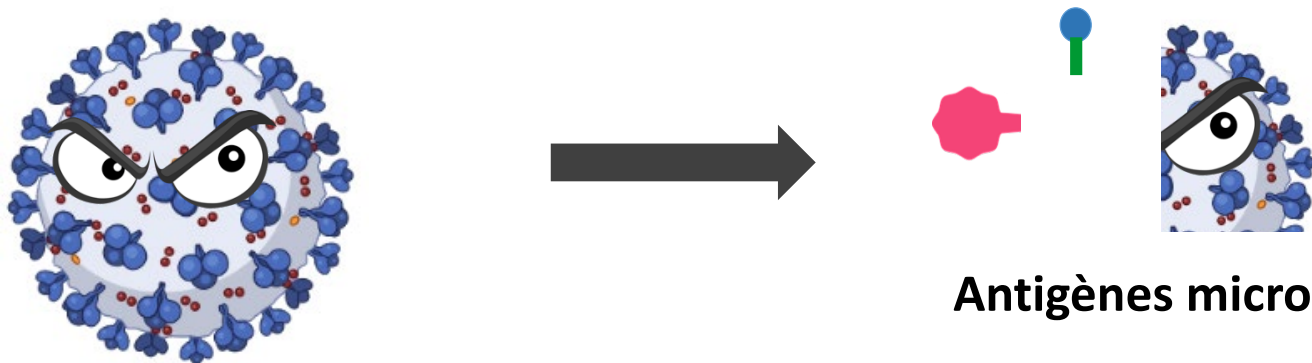


La CoViD 19 est une maladie liée à l'infection par le **SarsCov2**



Le système immunitaire reconnaît des constituants du virus ou antigènes

Substance qui peut être reconnue par le système immunitaire et déclencher une réponse immunitaire visant à l'éliminer (notamment production d'anticorps).

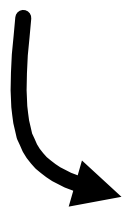


Antigènes microbiens

Microbe pathogène



Notre système immunitaire agit en 2 temps lors d'une infection



Maladie



Guérison

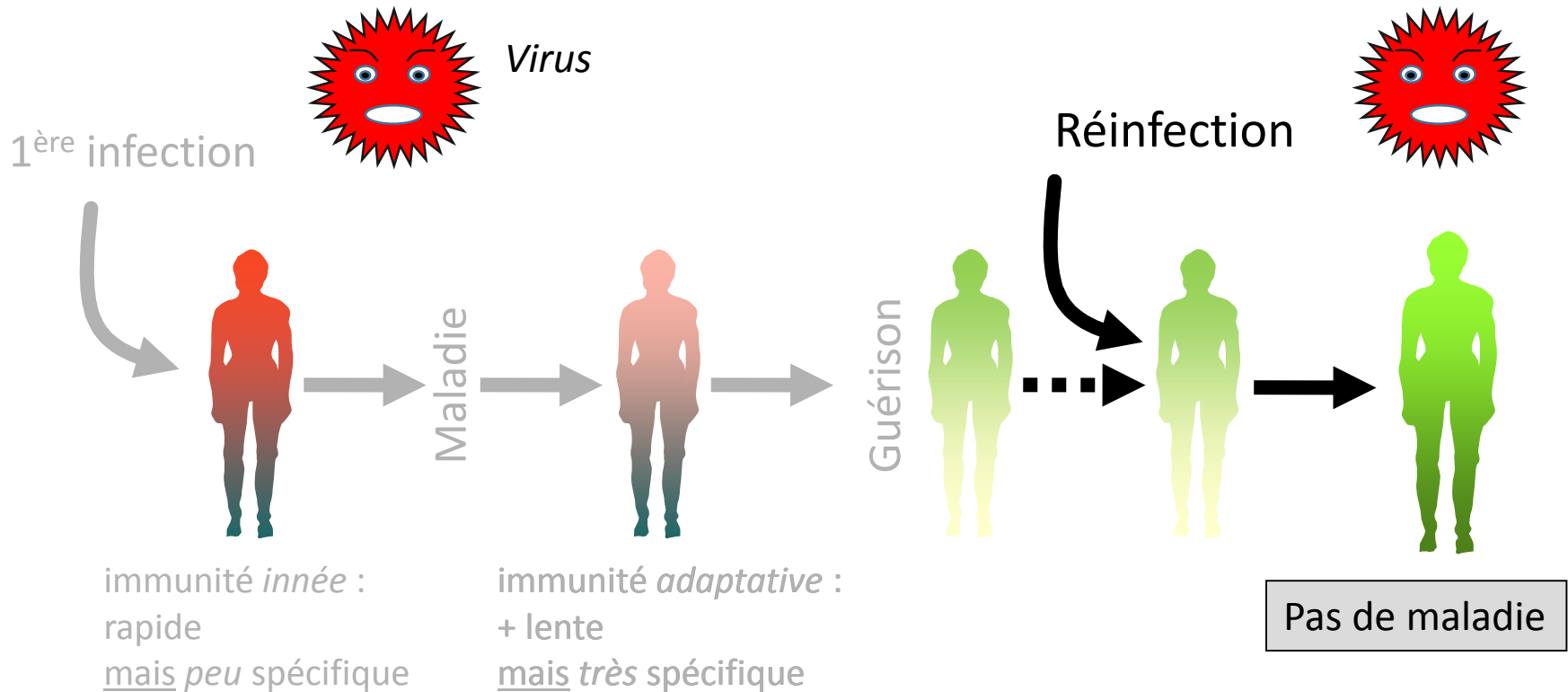


« Retour au calme »
du système immunitaire

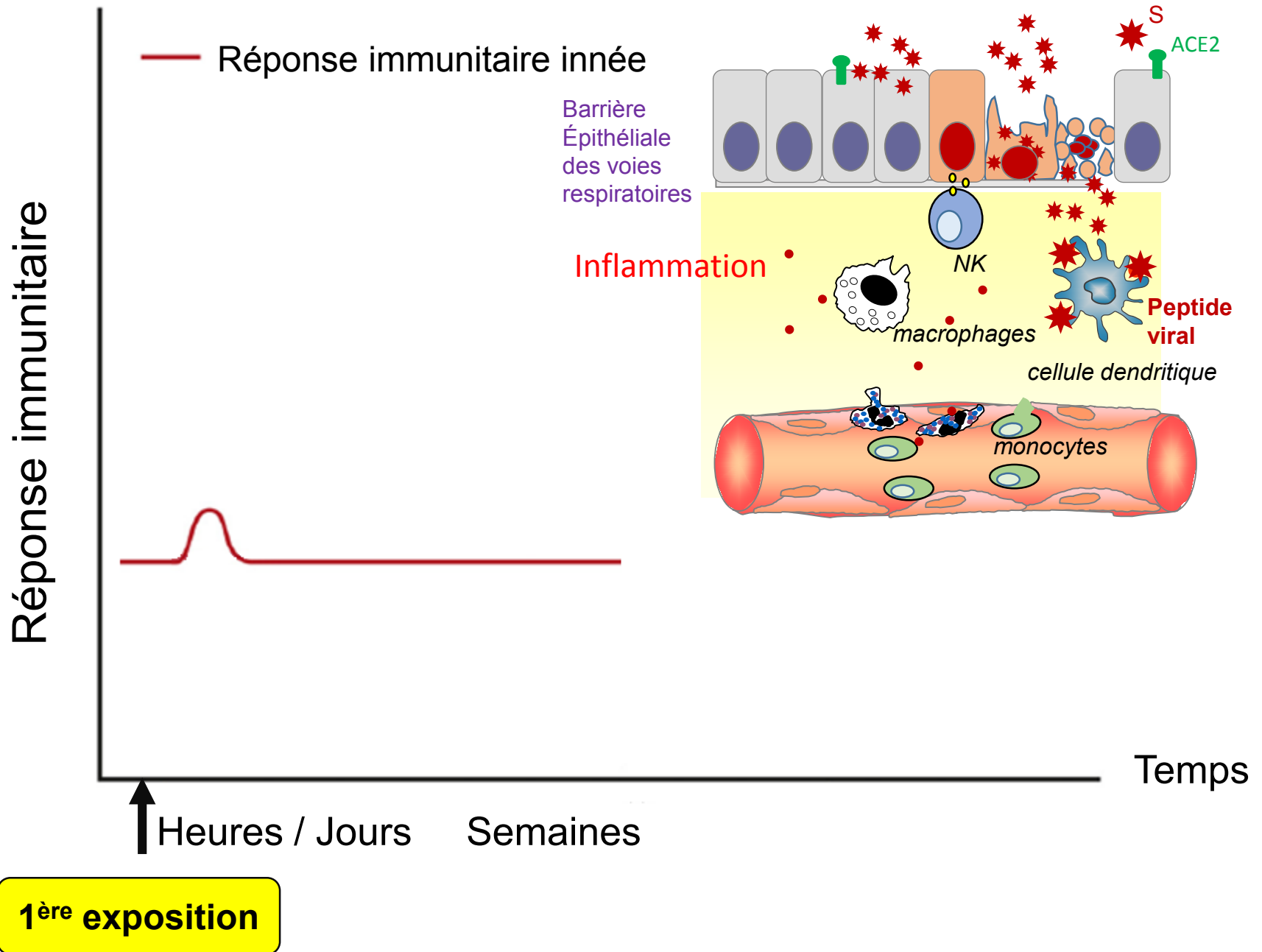
2 étapes de défense par le système immunitaire (SI) :

- 1^{ère} ligne de défense (SI **inné**) : réponse rapide mais *peu* spécifique.
mémoire à court terme
- 2^{ème} ligne de défense (SI **adaptatif**) : + lente mais *très* spécifique
mémoire à long terme

Notre système immunitaire garde la « MEMOIRE » d'un épisode infectieux



Mémoire : Réponse + efficace et + rapide contre le même microbe



Zoom sur 3 types de globules blancs

SI inné

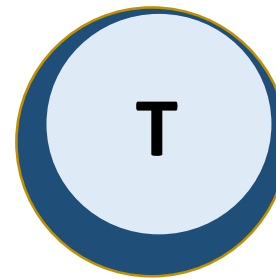
**Cellule présentatrice
d'antigène (CPA)**



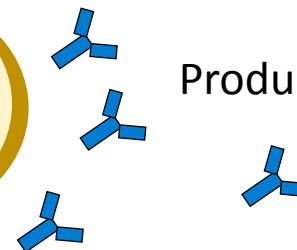
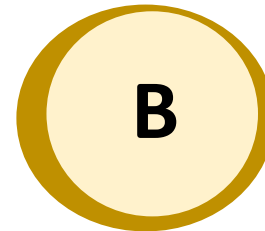
Phagocytent (« mangent ») les microbes
et présentent des morceaux de
microbes aux lymphocytes

SI adaptatif

Lymphocytes



Rôles variés notamment :
• chef d'orchestre (« T4 »)
• tueur de cellules infectées
(« T8 »)

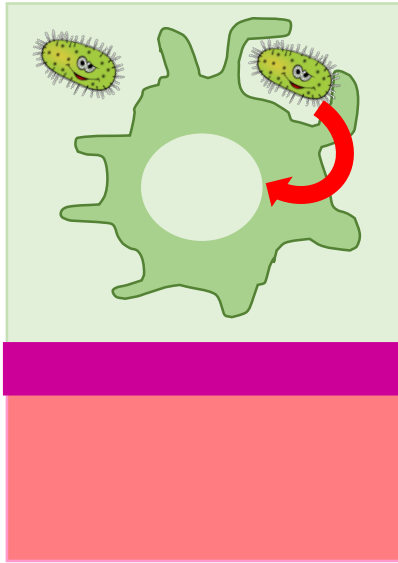


Producteurs d'anticorps

Comment notre système immunitaire détruit-il un microbe ? 3 façons schématisiques

SI inné

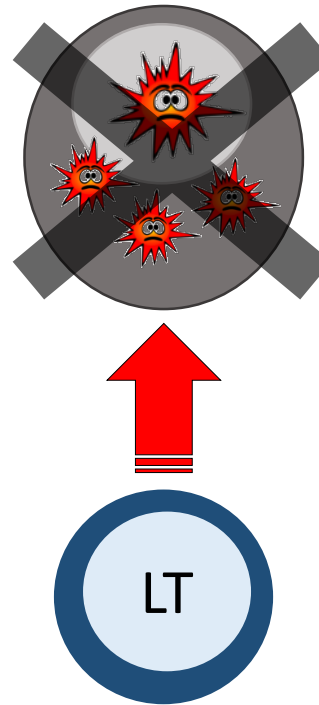
1. Manger le microbe
(via le macrophage)



Microbe au niveau
d'un tissu

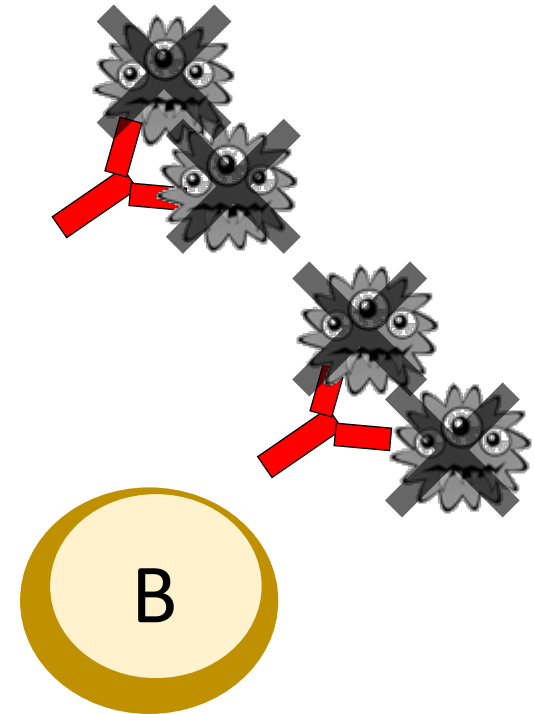
SI adaptatif

2. Tuer la cellule infectée
(via le lymphocyte T8)



Virus dans
une cellule

3. Neutraliser
(via les anticorps)



Microbe circulant
dans le sang

Réponse immunitaire

— Réponse immunitaire adaptative
— Réponse immunitaire innée

Réponse immunitaire
adaptative **primaire**

Jours/semaines

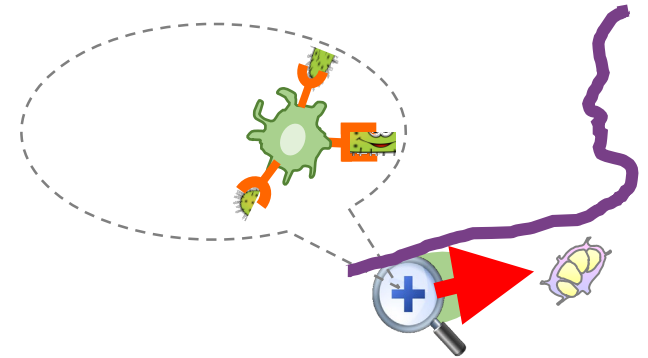


↑ Heures / Jours

Semaines

1^{ère} exposition

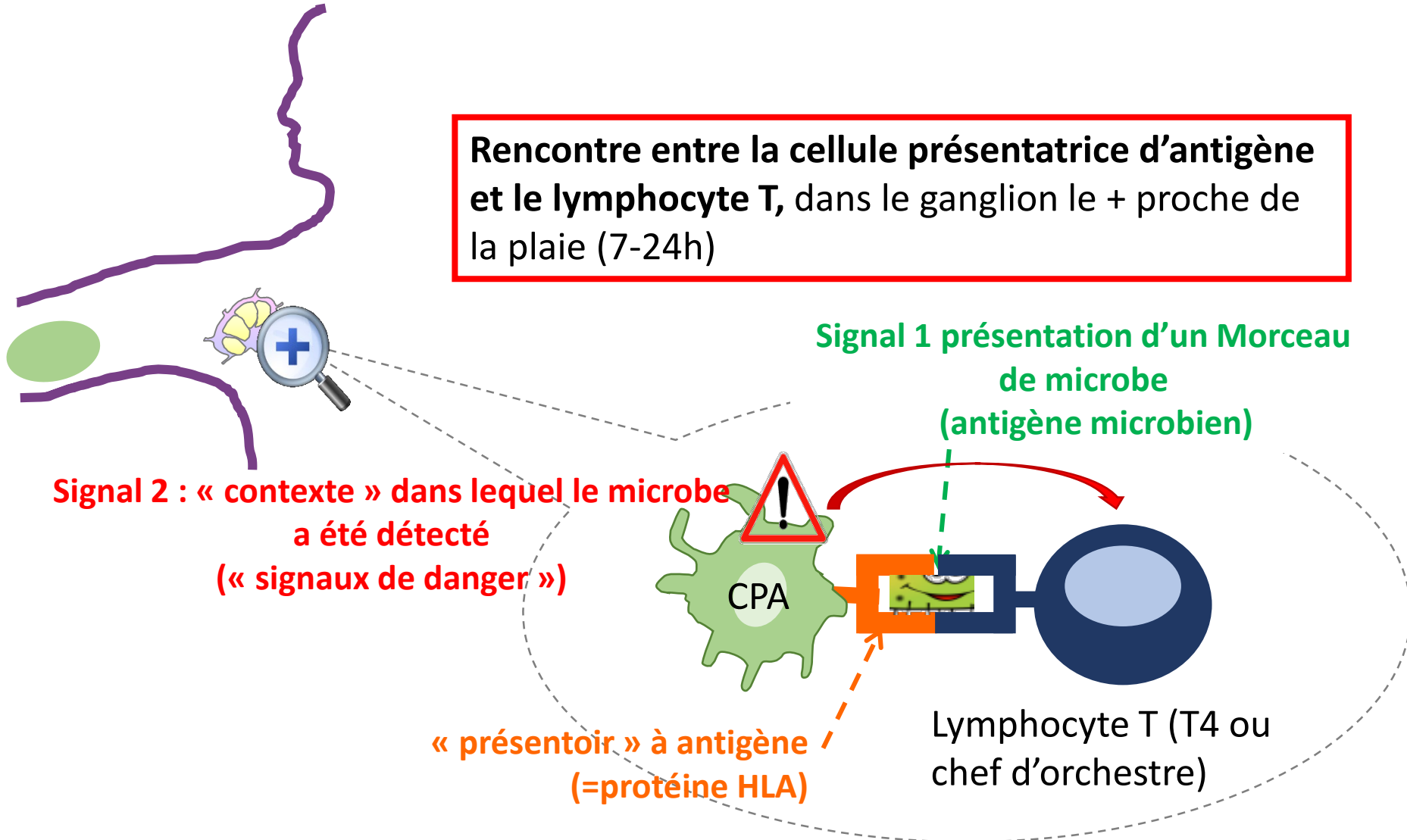
Temps



Cellule résidente **activée** et présentant des morceaux de microbes à sa surface (=cellule présentatrice d'antigène microbien)

Interaction entre SI inné et adaptatif

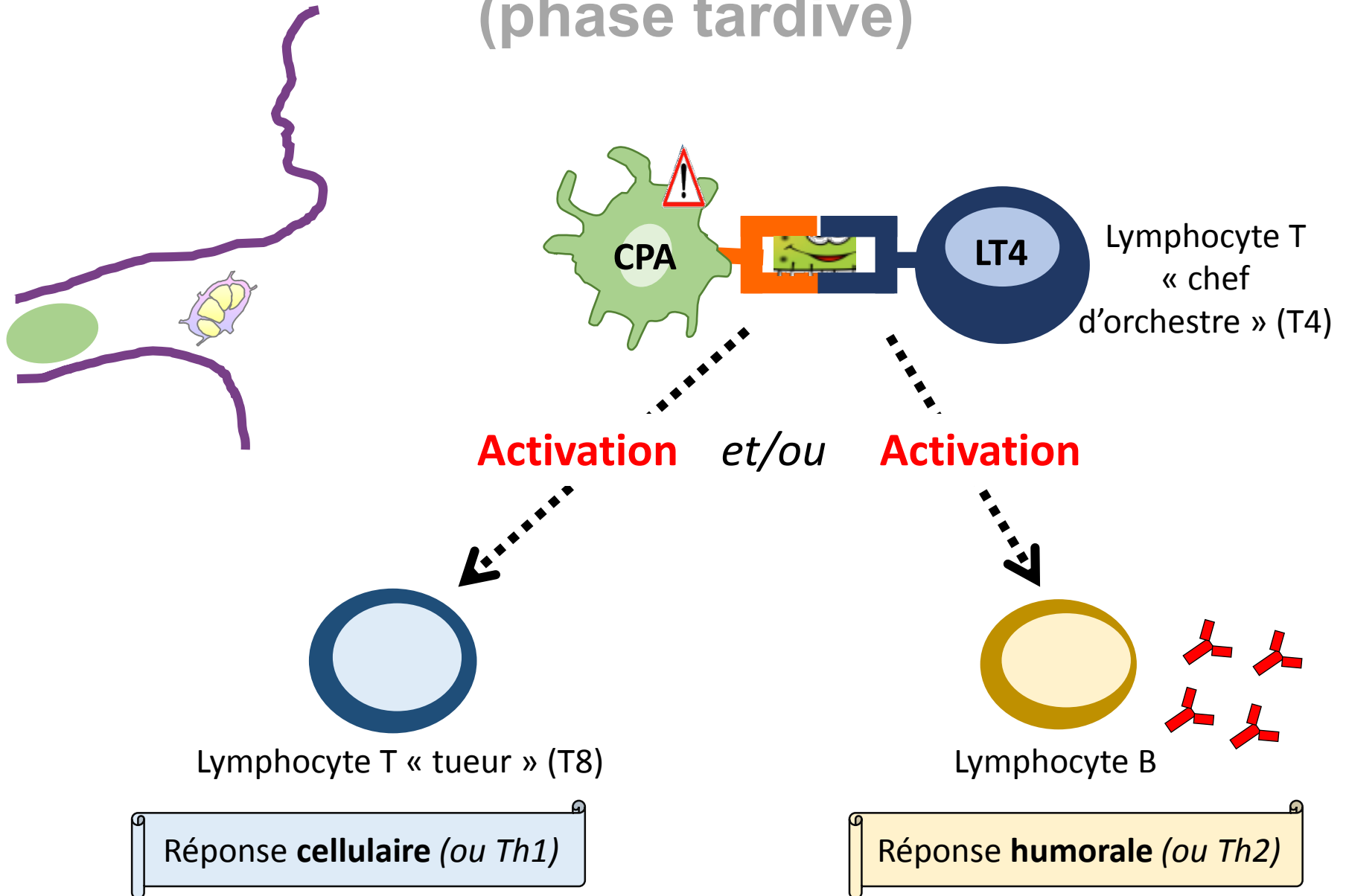
Rencontre entre la cellule présentatrice d'antigène et le lymphocyte T, dans le ganglion le + proche de la plaie (7-24h)



Autres lymphocytes T présents dans le ganglion :



Activation du SI adaptatif (phase tardive)



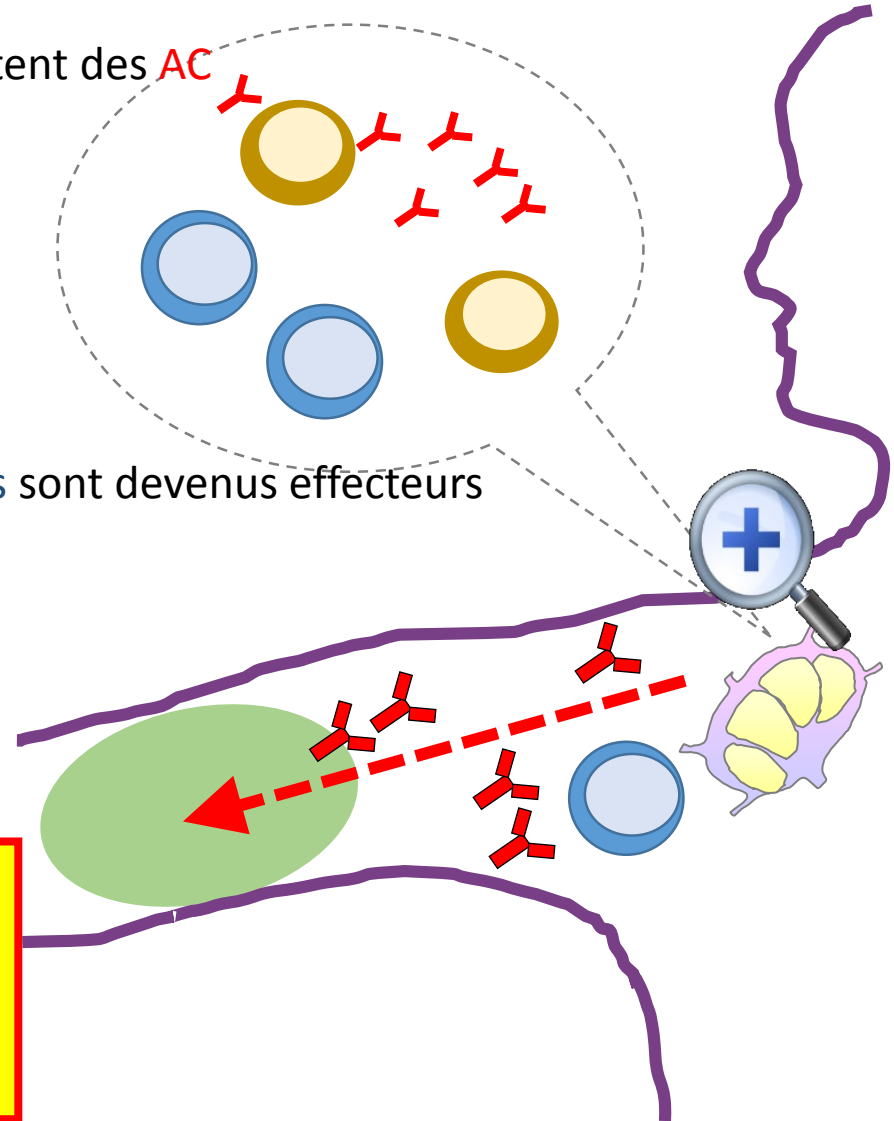
MIGRATION DES LYMPHOCYTES ET DES ANTICORPS VERS LE SITE DE L'INFECTION

Les LB activés secrètent des AC

**Multiplication des
lymphocytes
dans le ganglion**

Les LT activés sont devenus effecteurs

**Migration des cellules et anticorps
et arrivée sur le site de l'infection
(3 jours)
=> Elimination finale des microbes**



Réponse immunitaire

— Adaptatif
— Inné

Jours/semaines

Réponse immunitaire
adaptative **primaire**

Cellules **mémoire**
stockées

Heures / Jours Semaines

1^{ère} exposition



Antigène microbien



Multiplication et
activation
du lymphocyte
spécifique
du microbe



Lymphocytes Mémoire

Certains lymphocytes,
activés par la présence
du microbe, restent en
mémoire en cas
d'infection ultérieure
par le même microbe

Temps

Réponse immunitaire

— Adaptatif
— Inné

Réponse immunitaire
adaptative **primaire**

Jours/semaines

Heures/jours

Réponse immunitaire
adaptative **secondaire**

+ rapide
+ efficace

Lymphocytes
Mémoire

Temps

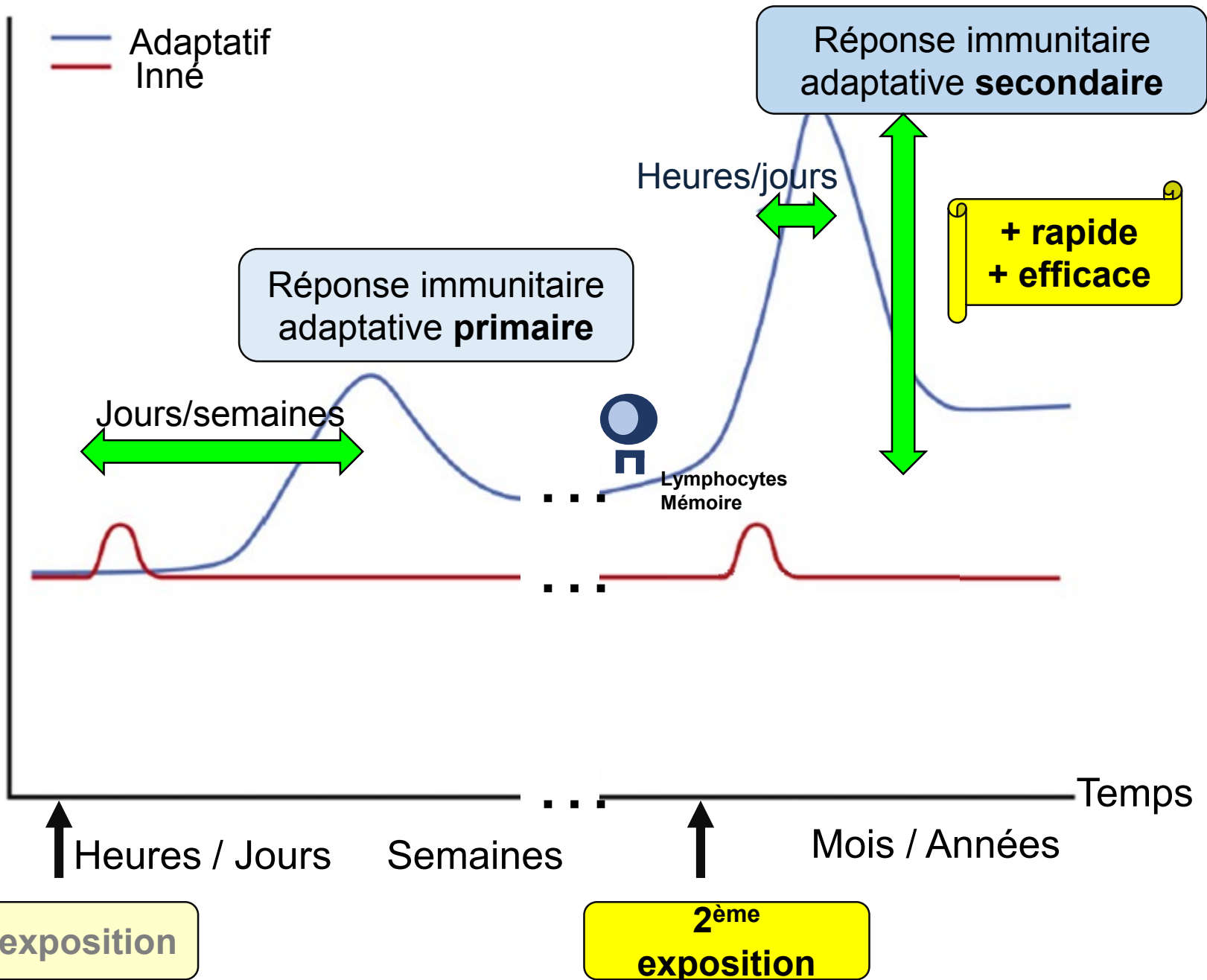
1^{ère} exposition

2^{ème}
exposition

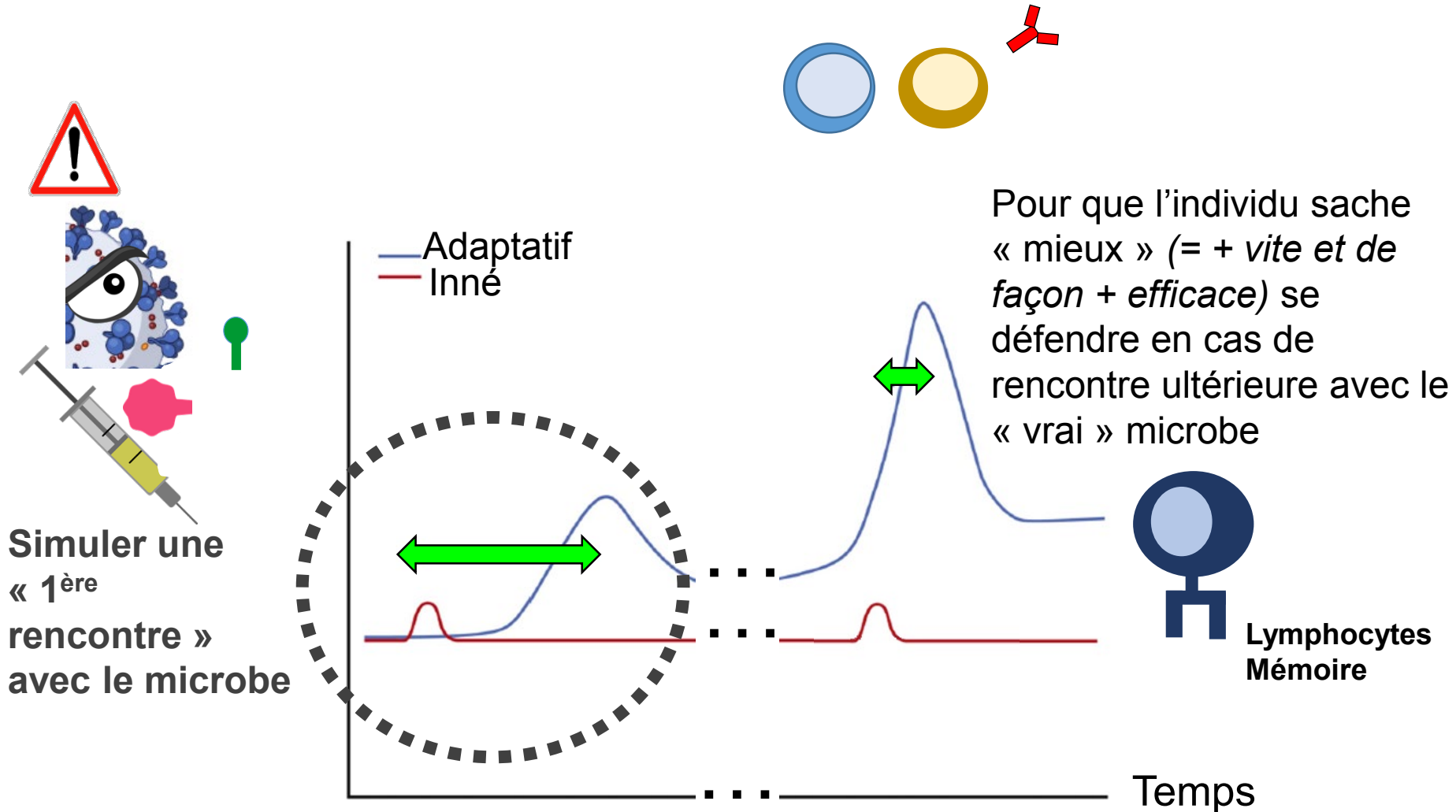
Heures / Jours

Semaines

Mois / Années



Application à la vaccination



Vaccin idéal / vaccin dans la vraie vie

	« Idéal »	« Vraie vie »
Sûreté	Ne provoque pas la maladie et n'a pas d'effet secondaire	Effets secondaires <u>rare</u> s mais pouvant exister
Protection (mémoire du système immunitaire)	- Très longue durée - Efficace sur toutes les populations	- Vaccins devant évoluer face à des microbes qui changent - Nécessité de rappels - Efficacité variable selon les populations
Stimulation du SI	Stimule la bonne voie (Th1/T8 ou Th2/B) en fonction du microbe	Candidats vaccins ne protégeant pas de l'infection et abandonnés en cours de développement
Autres aspects	- Peu cher - Biologiquement stable et facile à administrer	- Coûts élevés de production - Précautions de conservation et d'administration ... et contexte de santé publique

Que contient un
vaccin ? Quels sont
les types d'antigènes
vaccinaux ?

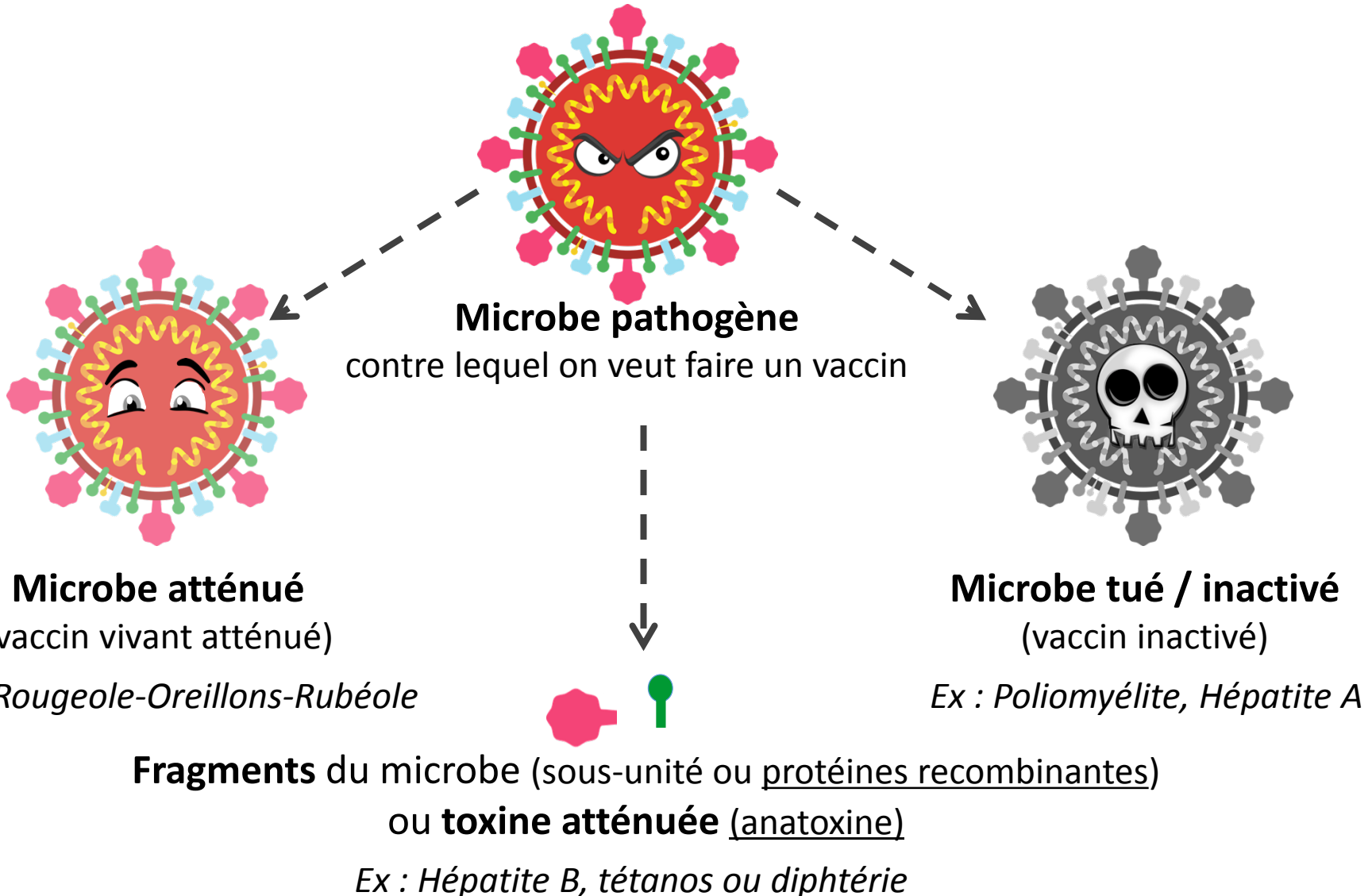


Les différents types de vaccin

(plateformes vaccinales « classiques »)

Les différents types de vaccin

(plateformes vaccinales « classiques »)

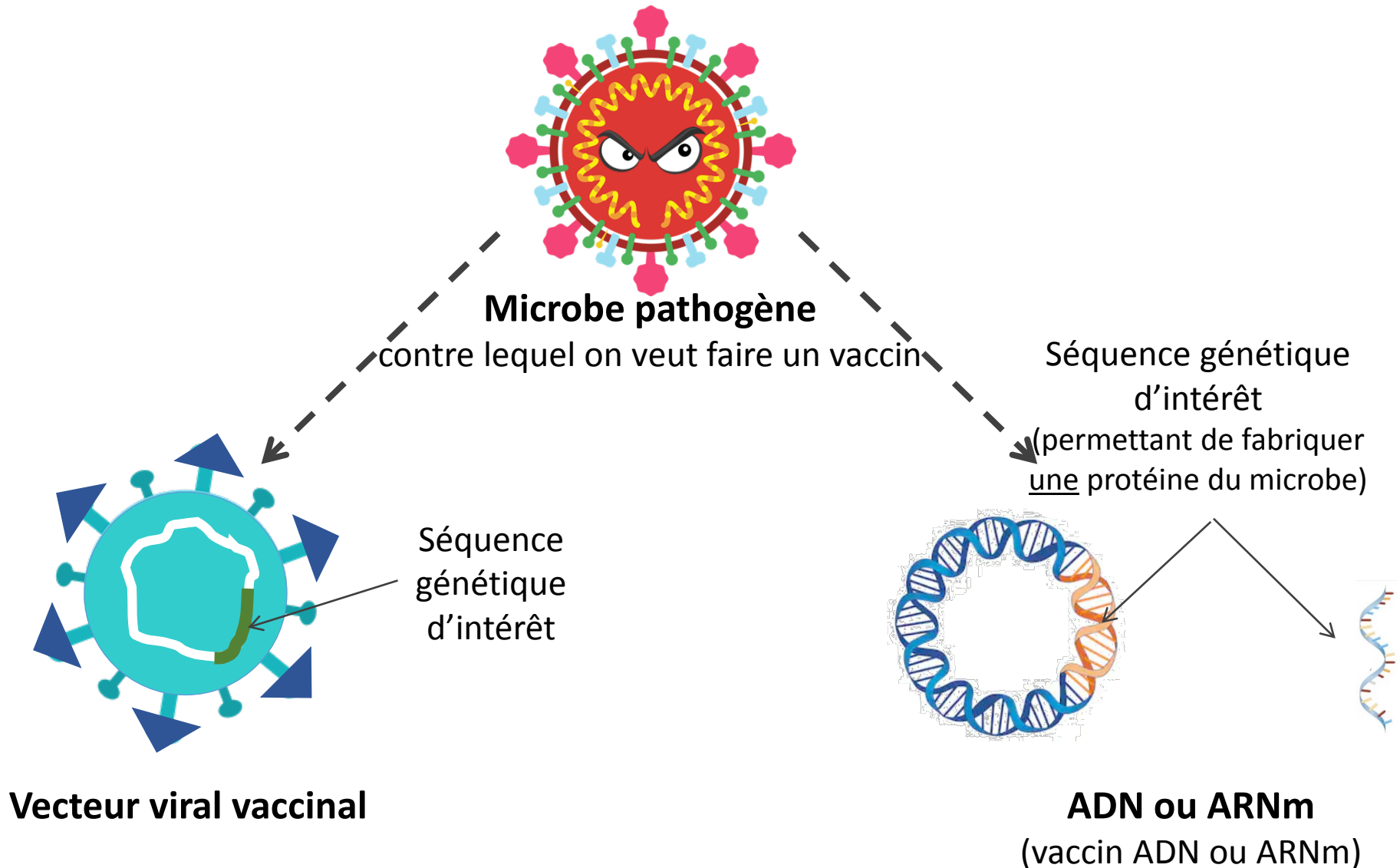


Les différents types de vaccin

(nouvelles plateformes vaccinales)

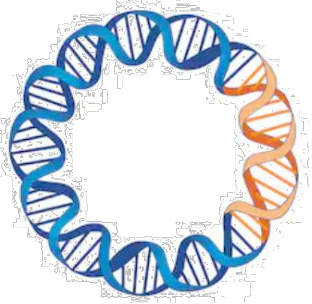
Les différents types de vaccin

(« nouvelles » plateformes vaccinales)



Une séquence génétique d'intérêt

... pour quoi faire ?



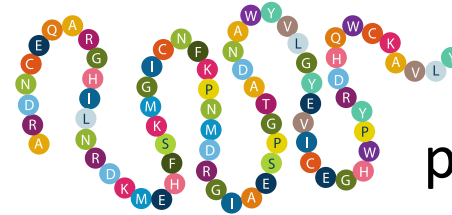
ADN



gène



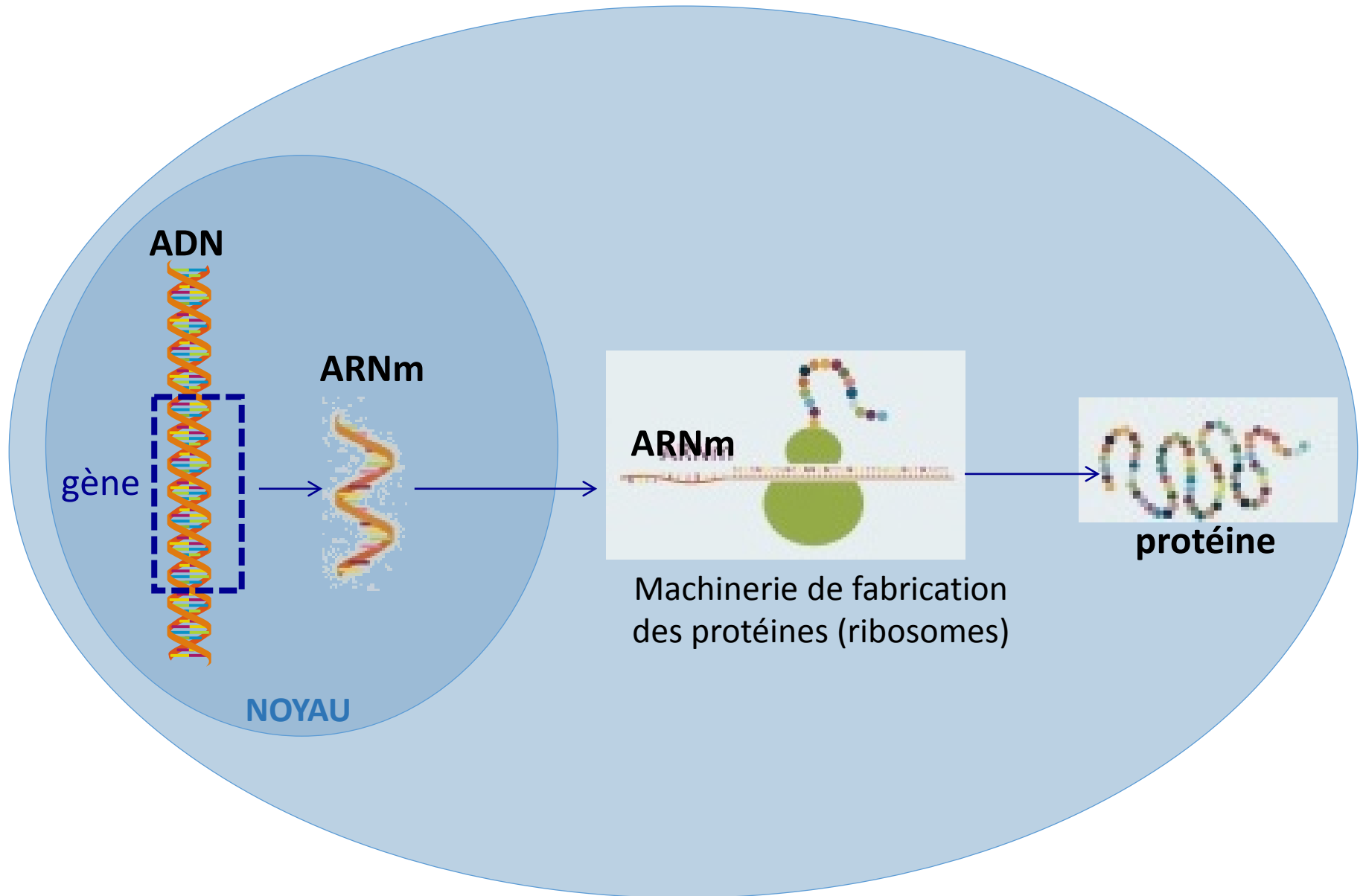
ARNm



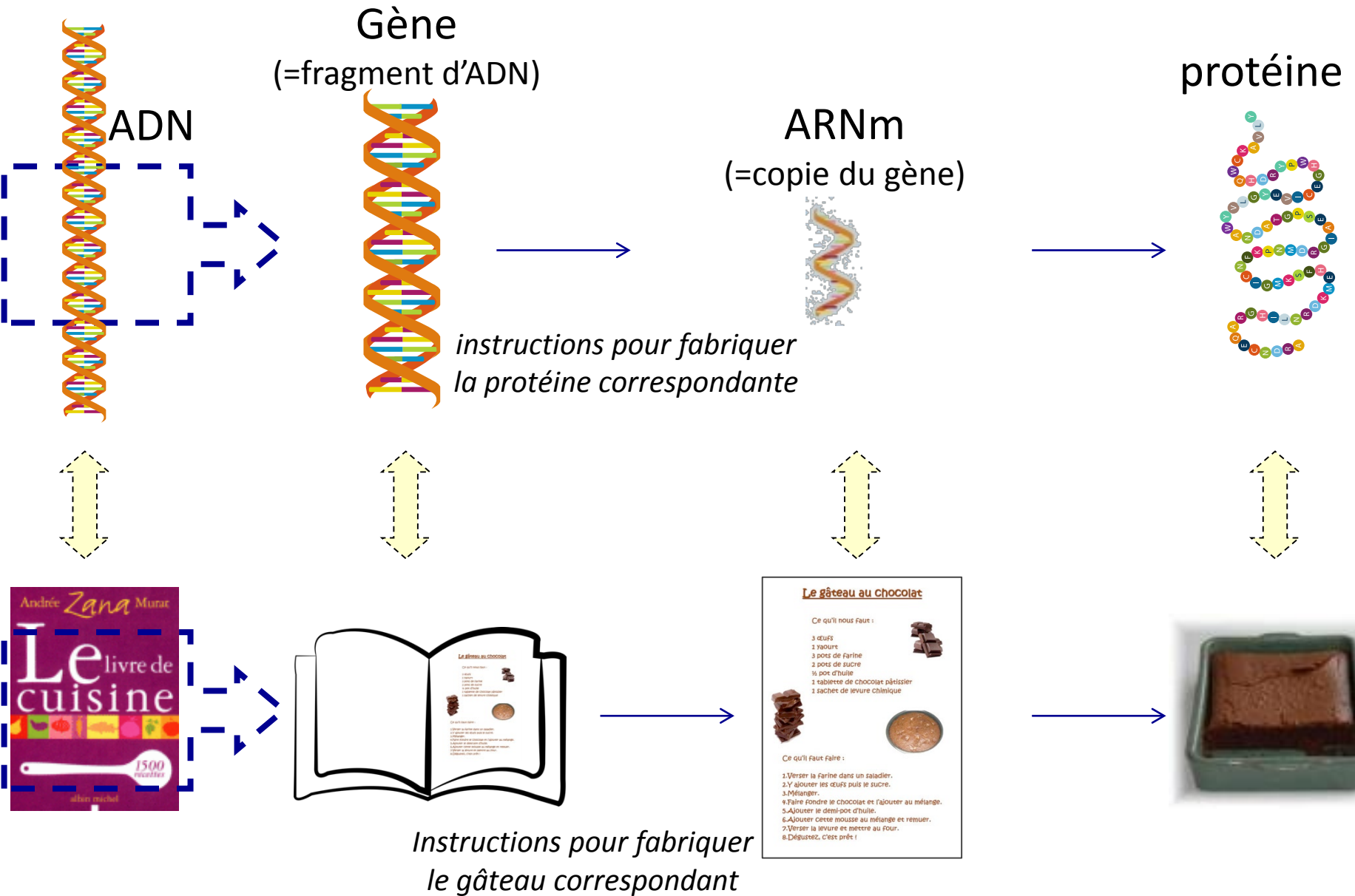
protéine

De quoi s'agit-il ?

ADN, gène et ARN messenger



ADN, gène et ARN messenger



Vaccin à ARNm

Avantages et Limites



Avantages (++)

- Rapidité de développement
- Production à grande échelle + facile et rapide que les vaccins *classiques*.
- *Possibilité d'adapter + facilement le vaccin en cas de variant*
- Pas de risque infectieux
- Bonne réponse immunitaire, sans nécessiter d'adjuvant

Limites (- -)

Instabilité de l'ARNm
⇒ Conditions de stockage contraignantes

Vaccin à vecteurs viraux (adénovirus)

Avantages et Limites

Avantages (++)

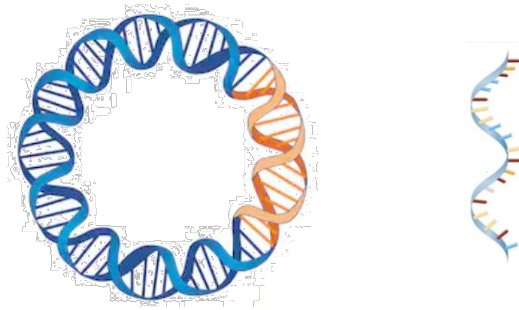
- Capable d'induire une bonne réponse du système immunitaire (à la fois les anticorps et les lymphocytes T cytotoxiques, LT8)
- Généralement bon rendement lors des étapes de production
- Moins contraignant en terme de conservation

Limites (- -)

Problématique de l'immunité préexistante contre le vecteur pouvant conduire à une baisse d'efficacité

Un vaccin à ARNm

... Quelle séquence génétique mettre ?



Quelle protéine faire fabriquer par l'organisme pour déclencher une réponse du système immunitaire ?



Un vaccin à ARNm contre la covid-19

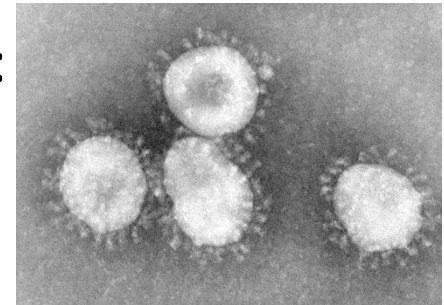
... Quelle séquence génétique mettre ?



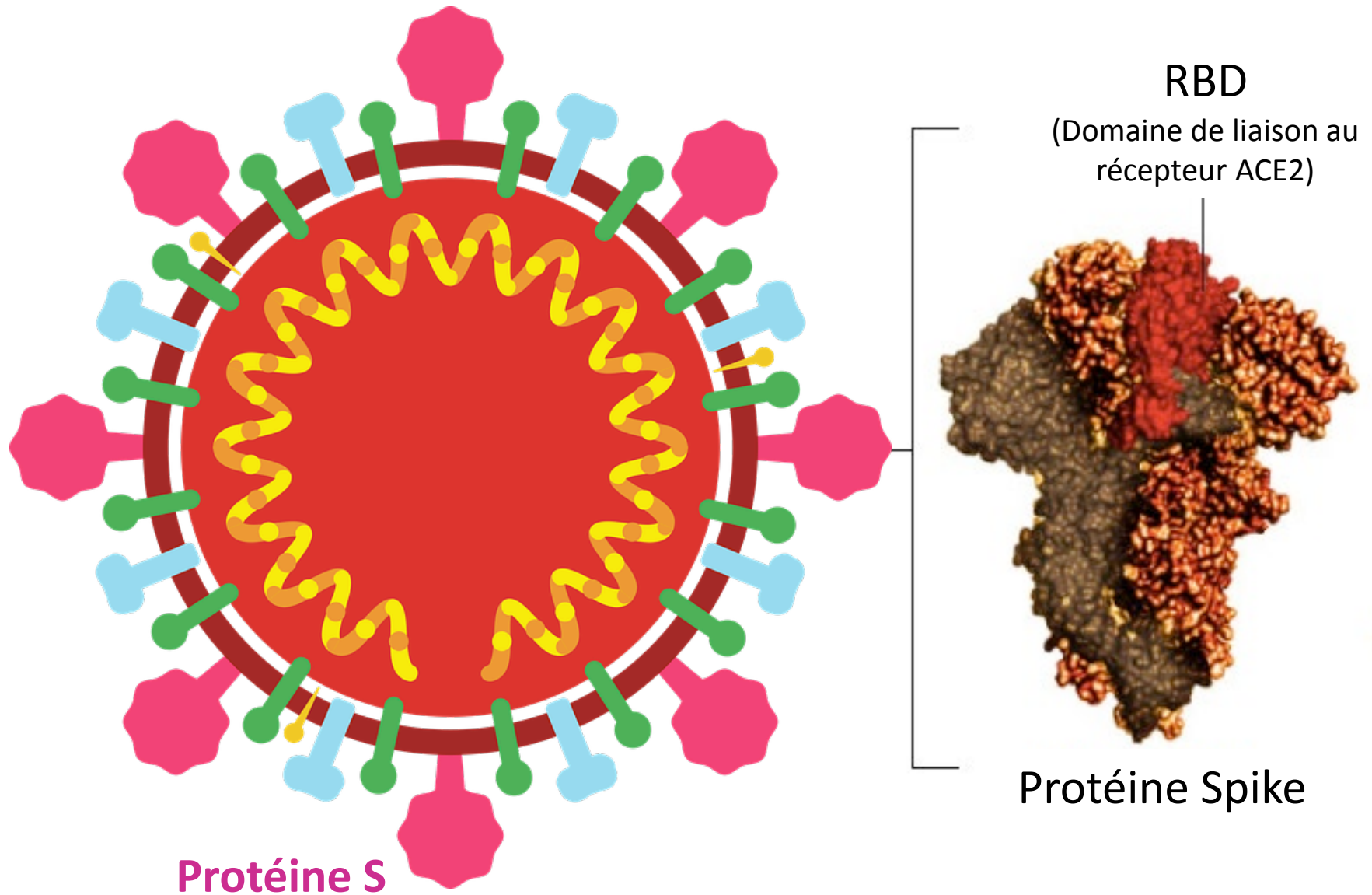
Identification rapide d'une cible prometteuse dans la stratégie vaccinale : la **protéine S**

Déjà identifiée dans le cas de 2 autres coronavirus :

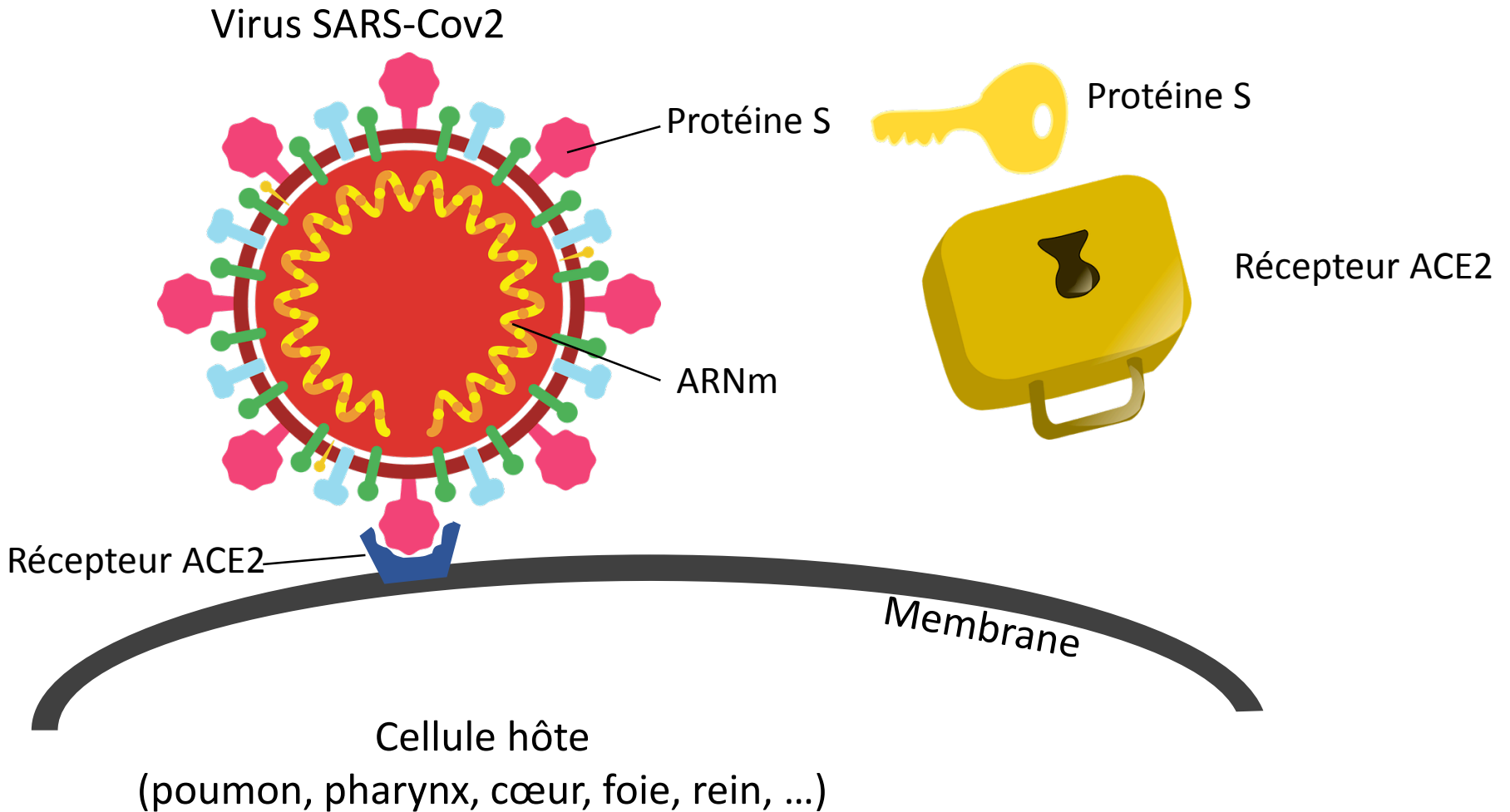
- SARS-CoV (épidémie de 2002-2004)
- MERS-CoV (celle de 2012)



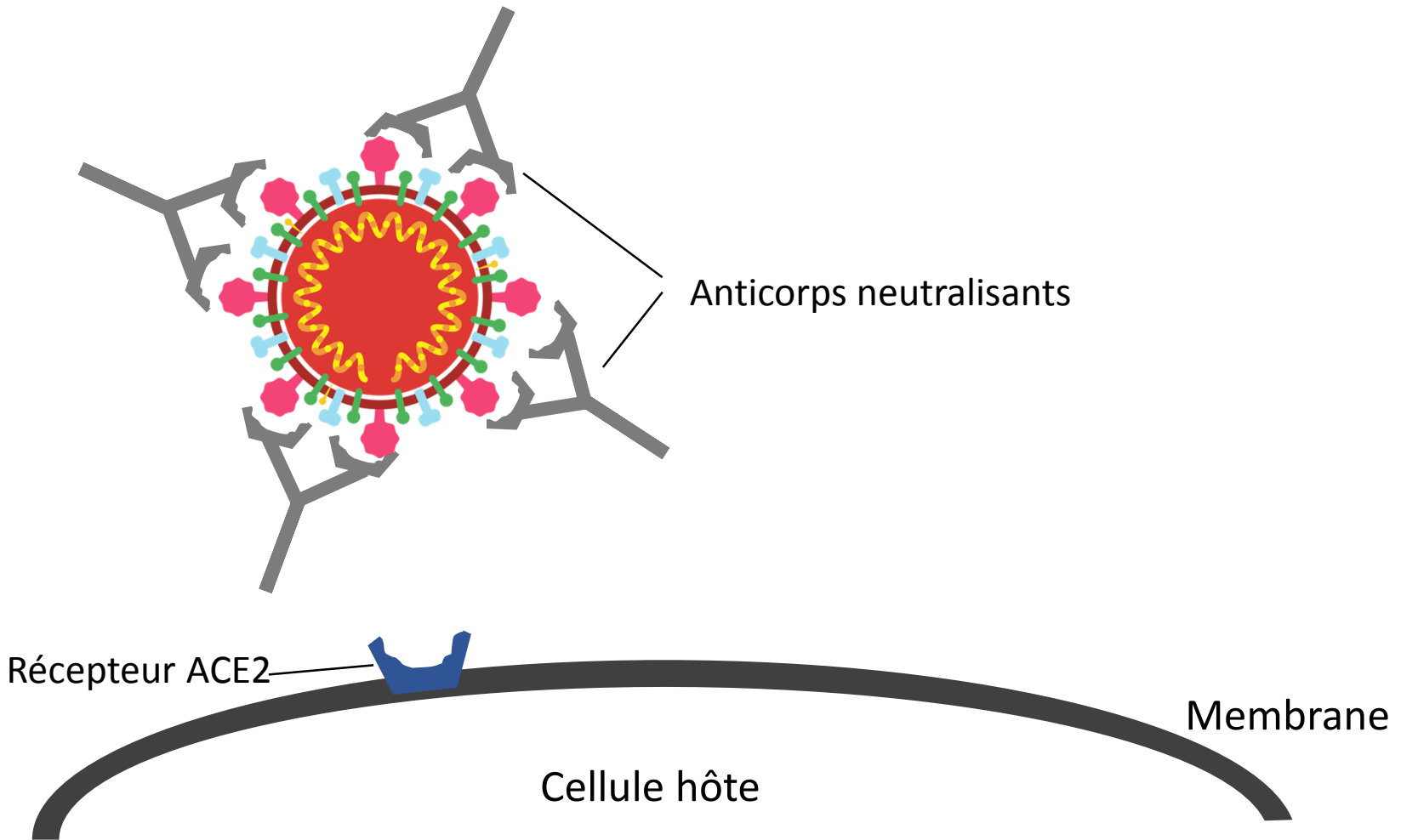
La protéine S (Spike ou spicule)



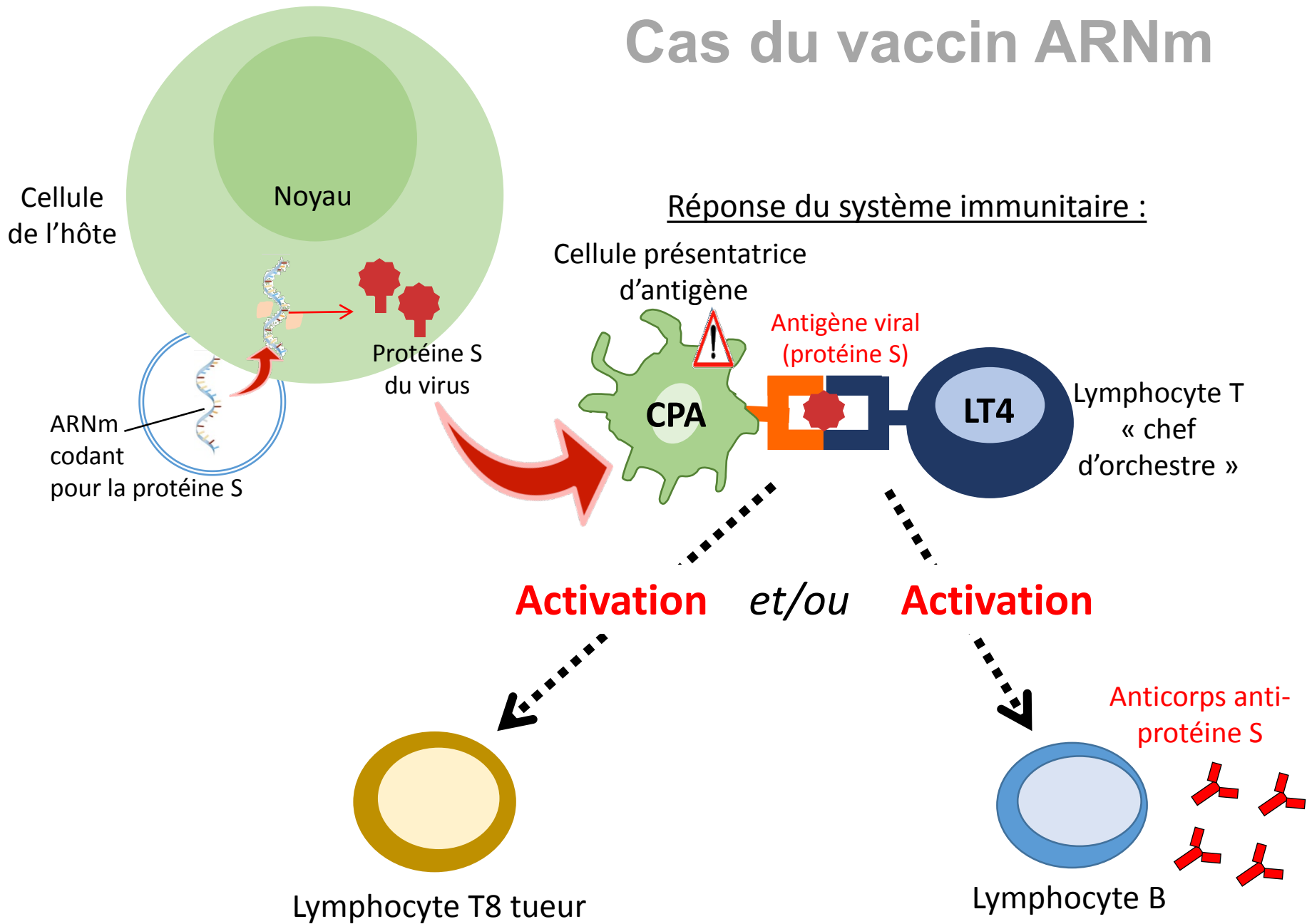
La protéine S (Spike ou spicule)



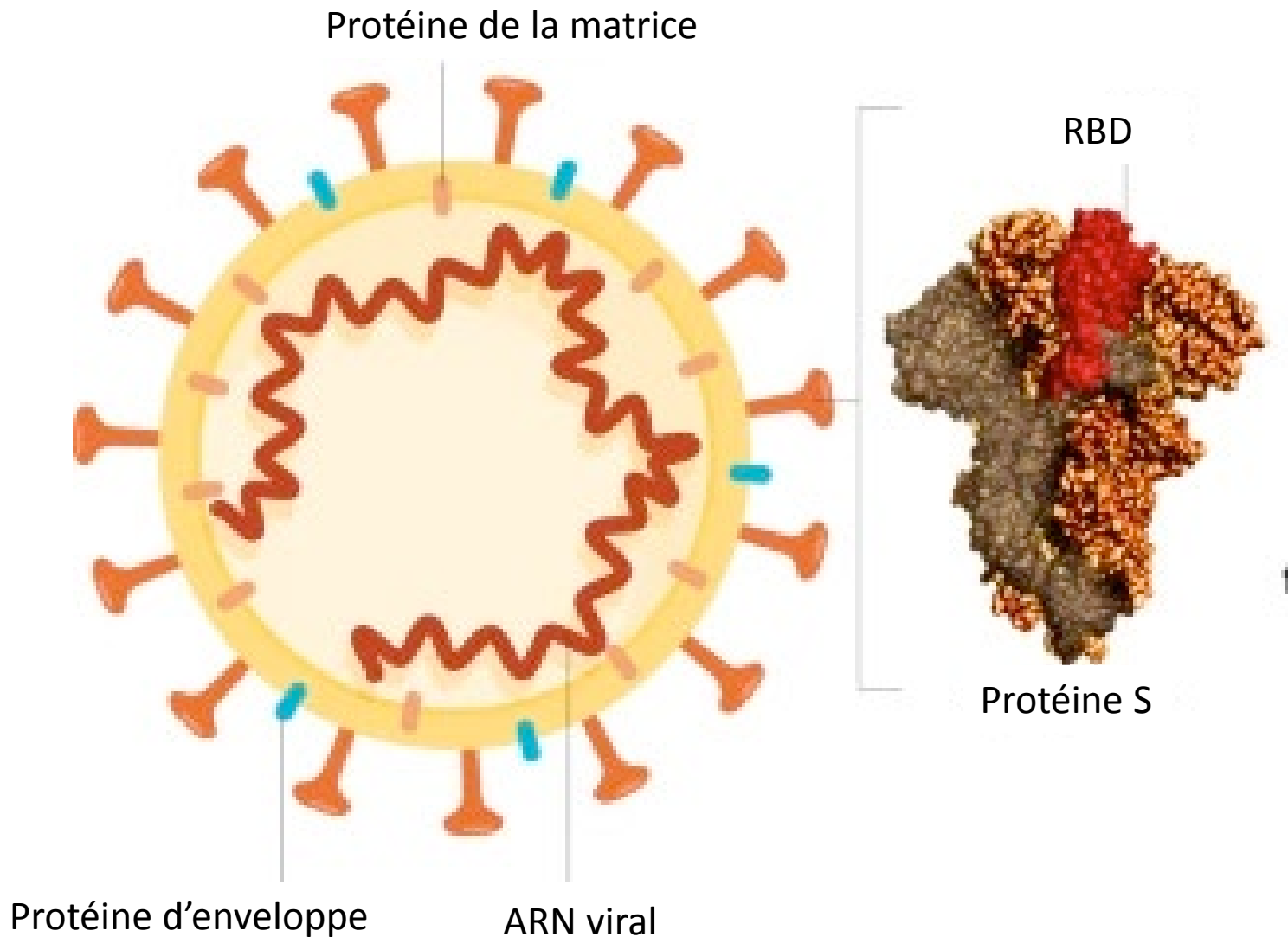
Anticorps neutralisants dirigés contre la protéine S



Cas du vaccin ARNm



Quelles stratégies sont explorées pour le vaccin anti-Covid19 ?



Quelles stratégies sont explorées pour le vaccin anti-Covid19 ?

Plateforme vaccinale « classique »



Inactivé
(*SinoVac*)



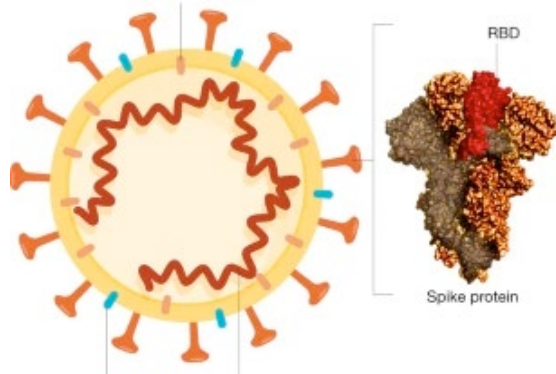
Vivant
atténué



Protéine
recombinante
(protéine S ou
domaine RBD)



Virus-Like



« Nouvelle » plateforme vaccinale

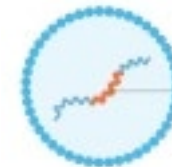


Vecteur viral
Gène spike

(*AstraZeneca, Janssen,
Sputnik V*)



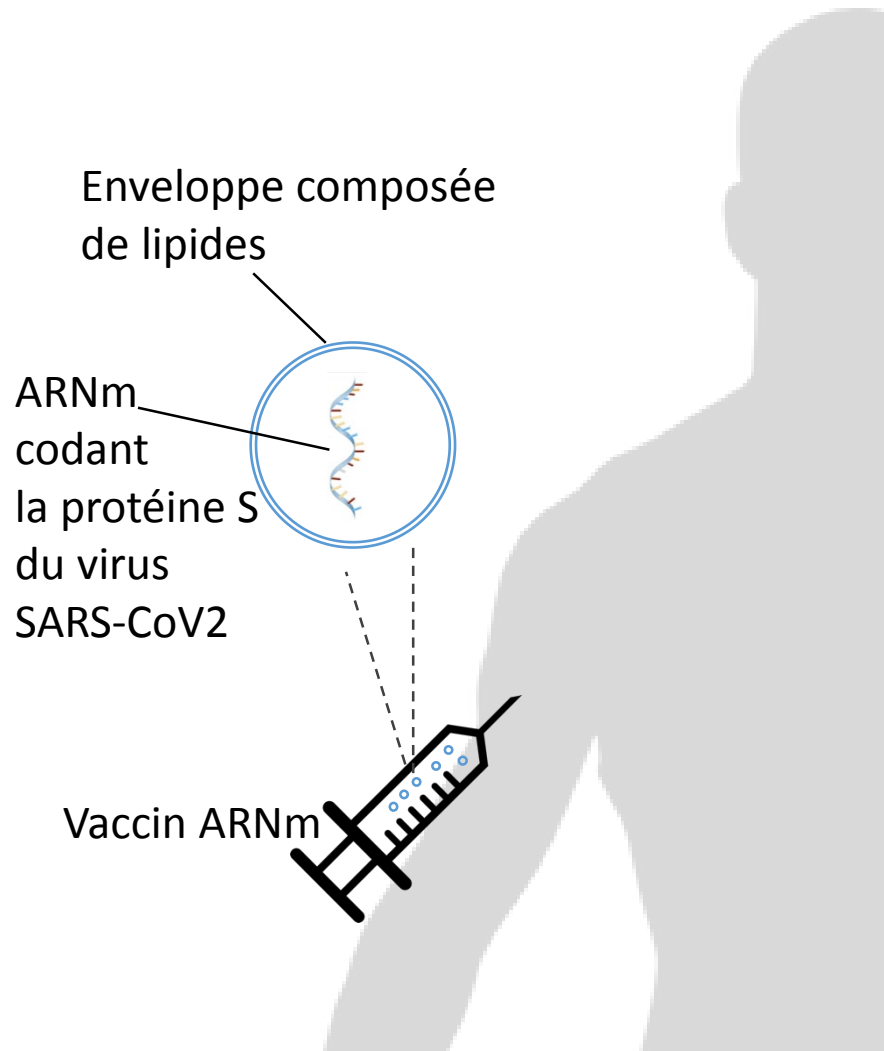
Gène spike
(ADN)



Gène spike
(ARNm)

(*Pfizer, Moderna*)

Vaccin à ARNm



(Comirnaty)

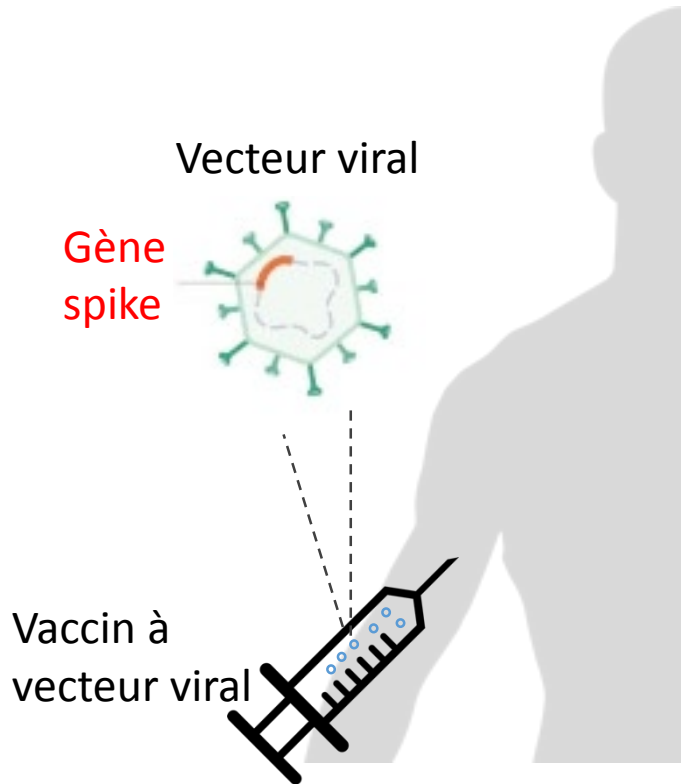
- AMM en Europe 21/12/20 ;
- dilution au préalable ;
- personnes âgées de 16 ans et plus ;
- 2 doses espacées de 21 j ;
- conservation : 6 mois entre -90 °C et -60 °C ; 5 jours entre 2 °C et 8 °C

moderna

- AMM en Europe 06/01/21 ;
- prêt à l'emploi ;
- personnes âgées de 18 ans et plus ;
- 2 doses espacées de 28 j ;
- conservation : 7 mois de -25 °C à -15 °C ; 30 jours max entre 2 et 8 °C.

Vaccin à vecteur viral

AstraZeneca 



- AMM en Europe 29/01/01 ;
- vecteur viral non répliatif (adénovirus de chimpanzé) ;
- personnes âgées > 55 ans ;
- deux doses, 2nde dose administrée entre **4 et 12 semaines** après la première dose (avis 1^{er} mars HAS : recommandation 12 semaines) ;
- conservation entre 2 et 8°C.


PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Janssen-Cilag

- AMM en 11/03/21 ;
- vecteur viral non répliatif (adénovirus humain de type 26) ;
- **une seule** dose ;
- personnes âgées de 18 ans et plus ;
- conservation entre 2 et 8°C pendant 3 mois.

ACCUEIL

ACTUALITÉS

VOTRE VOYAGE ▾

VACCINATION ▾

ANNUAIRE

Obtenez des conseils personnalisés sur les vaccins et les voyages

- LES CALENDRIERS VACCINAUX
- LES MALADIES À PRÉVENTION VACCINALE
- LES VACCINS
- LES COMPOSANTS

Liste des vaccins

Chercher un vaccin

par nom ▾

covid19

Chercher

Disponibles en France **4**

Tous les vaccins **39**

Résultats pour la recherche covid19

Les vaccins candidats en cours de développement (source : site OMS)

COVID-19 vaccine tracker and landscape

8 June 2021 | Publication



Download (179.5 kB)

Overview

287

Total candidate vaccines

102

Clinical phase

185

Pre-clinical phase

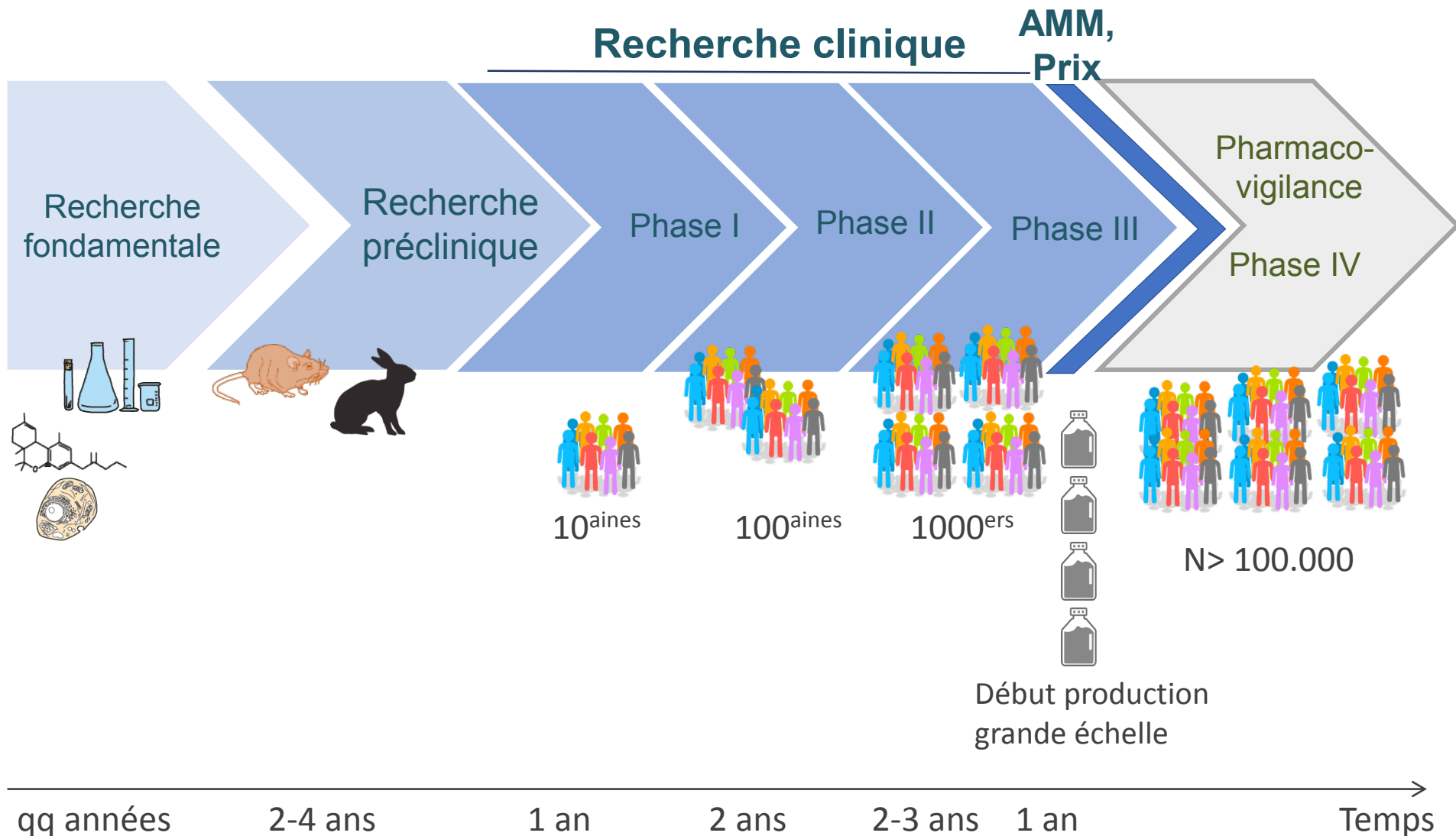
The COVID-19 vaccine tracker and landscape compiles detailed information of each COVID-19 vaccine candidate in development by closely monitoring their progress through the pipeline.

<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

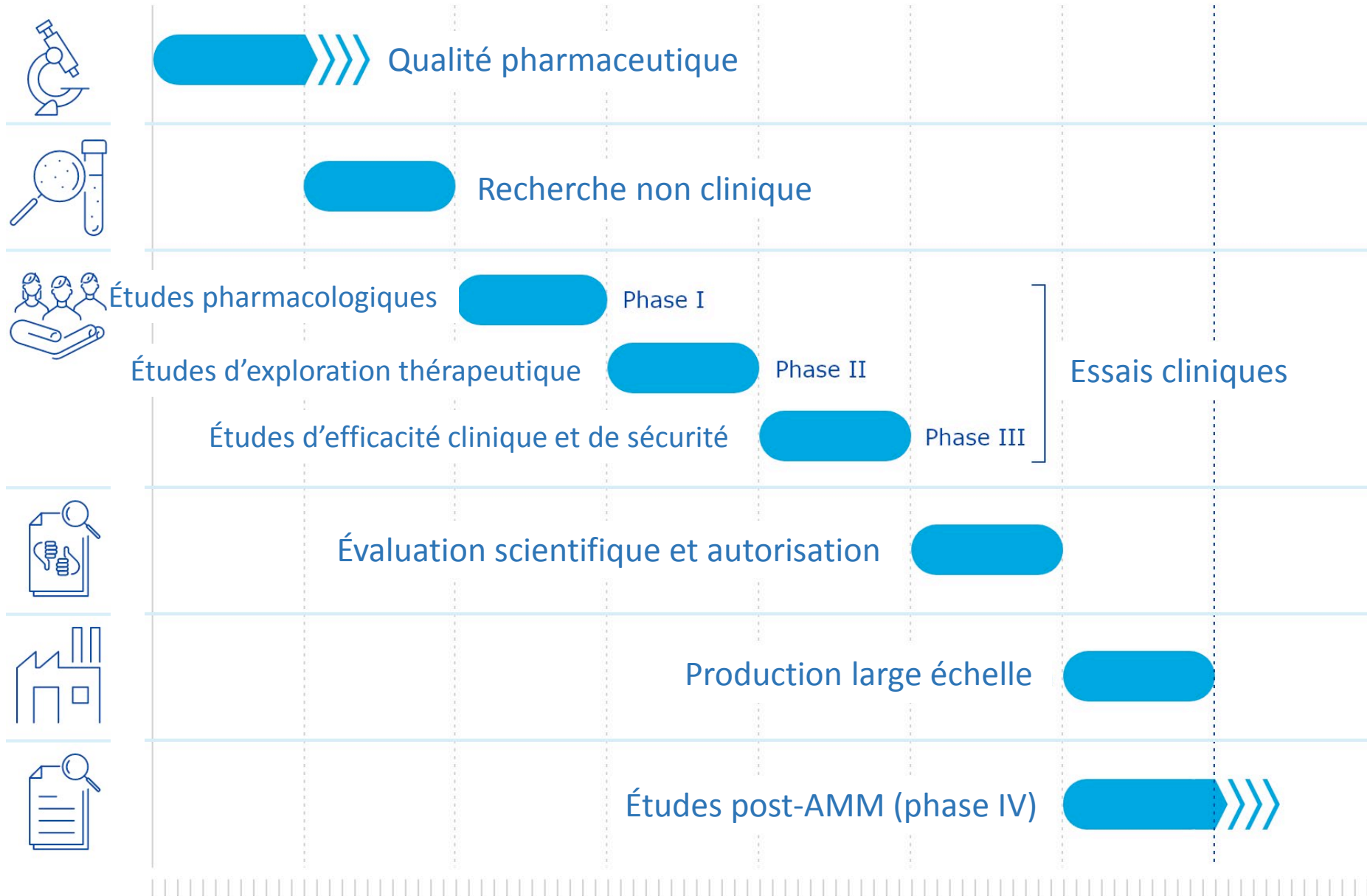
Comment sont
développés et
surveillés les vaccins ?



Développement en contexte « classique »



Vaccin valable pour utilisation



Comment sont développés
les vaccins ?

Un vaccin développé en 1an
... c'est pas dangereux ?

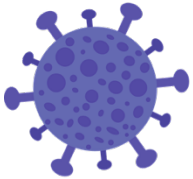


Développement des vaccins anti-Covid19

Des raisons à ce temps record



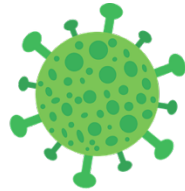
Virus SARS-Cov2 responsable de la Covid-19 :
Identification déc 2019, génome séquencé janvier 2020



SARS-CoV

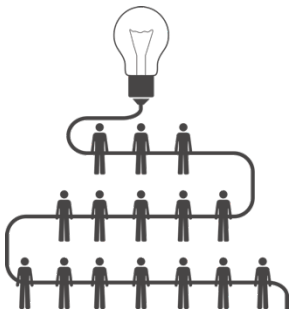


MERS-CoV



SARS-CoV2

Données déjà accumulées pour 2 autres coronavirus :
protéine S, anticorps neutralisant, données précliniques, ...



Très forte mobilisation de la communauté scientifique : nombreuses équipes impliquées, mise en place de partenariats public-privé, mise en commun de données scientifiques.



~59 000 publications scientifiques référencées en 2020 avec comme mot clé
« Covid 19 » et >5000 contenant les mots clés « Covid-19 » et « vaccin ».

Développement des vaccins anti-Covid19

Des raisons à ce temps record



Importants moyens financiers consacrés à la recherche, notamment pour le développement d'un vaccin.

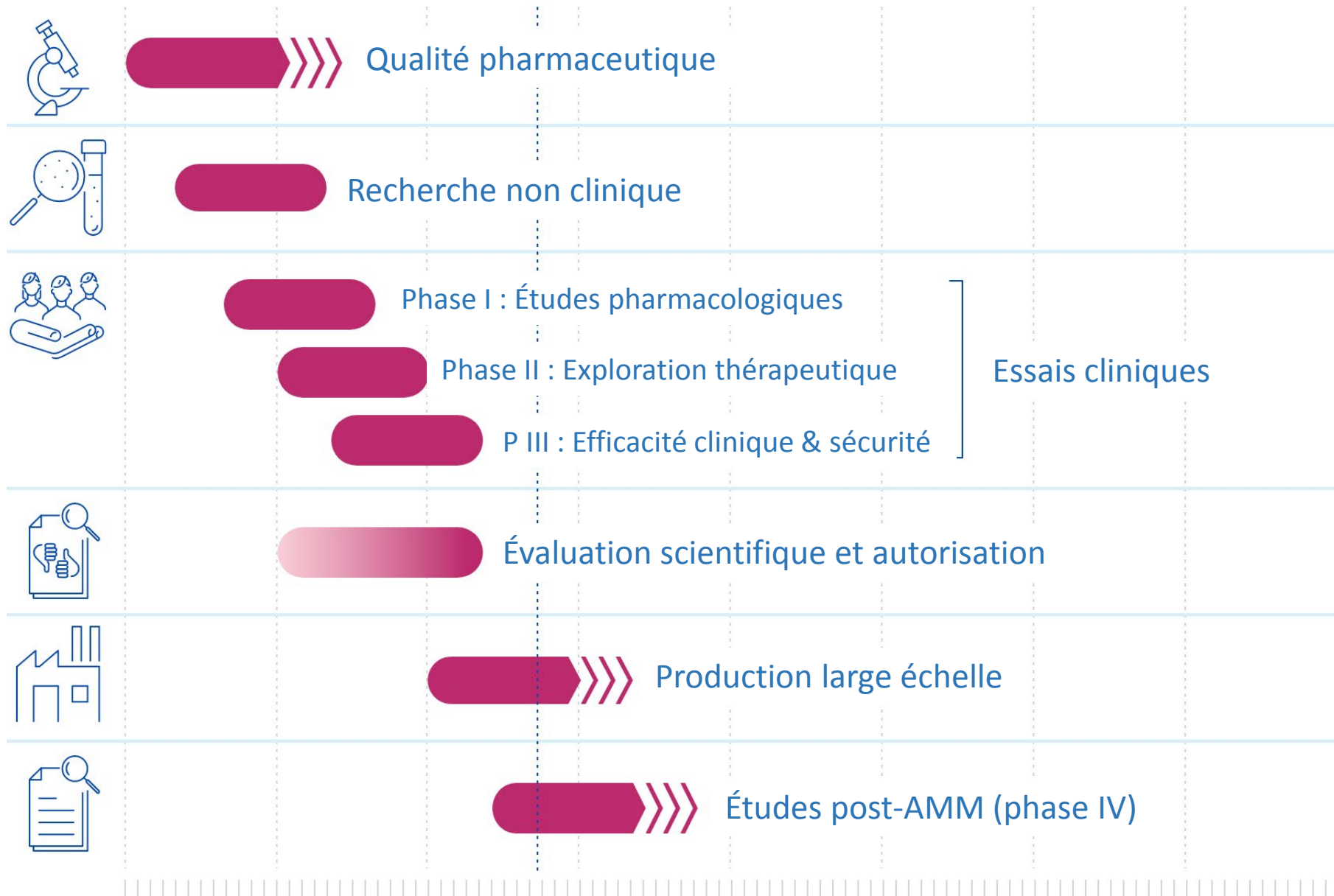


Operation Warp Speed (partenariat public-privé), plus de 18 milliards de dollars pour financer le développement des vaccins contre la Covid-19.



Procédures dans le cadre des essais adaptées à un contexte pandémique à plusieurs niveaux ;
Évaluation de l'**efficacité des vaccins candidats facilitées par la circulation du virus** dans la population.

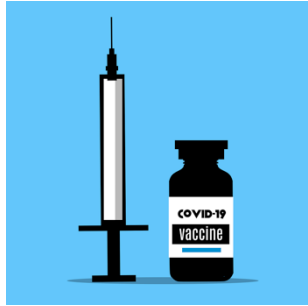
Vaccin valable pour utilisation



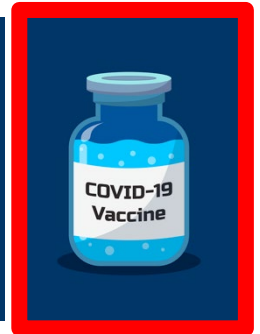
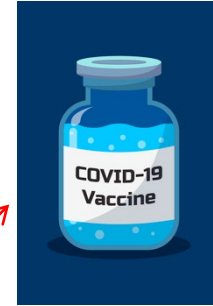
Comment sont surveillés
les vaccins après leur
AMM ?



Décrypter les effets indésirables observés



Lié à un composé du vaccin ?



Lié à la qualité d'un lot de vaccin ?



Lié à l'acte de vaccination
(conservation, erreur, ...)

**ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES
APRÈS UNE VACCINATION**



Lié au stress associé à
la vaccination



Pure coïncidence

Dans le cas des vaccins anti-Covid19 ?

Pharmacovigilance dans le cas de la Covid-19

« L'objectif du suivi de pharmacovigilance est de détecter des effets indésirables nouveaux et/ou graves non identifiés dans les essais cliniques. »

Suivi des effets indésirables liés aux vaccins :

- de Pfizer-BioNtech, assuré par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux et de Marseille ;
- de Moderna, assuré par les CRPV de Lille et de Besançon ;
- d'AstraZeneca, assuré par les CRPV de Amiens et Rouen.

Coordination du suivi de l'ensemble des vaccins : CRPV de Tours et de Dijon.

Pharmacovigilance dans le cas de la Covid-19

Suivi hebdomadaire des cas d'effets indésirables

Les cas notifiés sont classés selon :

- leur **gravité** (grave ou non grave)
- leur **caractère inattendu** (attendu si la description figure dans le résumé des caractéristiques du produit et la notice, ou inattendu si elle ne l'est pas).

Si un ou plusieurs cas d'effets indésirables constituent un signal potentiel de sécurité, ils seront immédiatement portés à la connaissance de l'ANSM par les CRPV comme des «cas marquants».



PUBLIÉ LE 04/06/2021

Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la COVID-19 - Période du 21/05/2021 au 27/05/2021

<https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-21-05-2021-au-27-05-2021>



VOUS VENEZ D'ÊTRE VACCINÉ(E) CONTRE LA COVID-19 ET SOUHAITEZ DÉCLARER UN EFFET INDÉSIRABLE ?

SUIVEZ LE GUIDE

Que faire en cas d'effet indésirable ?

Comme après toute vaccination, vous pouvez ne rien ressentir ou observer des effets secondaires, appelés "indésirables". Il peut s'agir d'une douleur au point d'injection, d'une réaction cutanée (rougeur), d'un œdème, de maux de tête, de fatigue ou de fièvre.

» Ces effets sont désagréables mais ils ne sont pas graves et disparaissent spontanément après quelques jours.

Il peut arriver que certains effets indésirables soient plus intenses, durent plus longtemps ou qu'ils apparaissent plus tardivement après la vaccination (par exemple réactions allergiques, apparition de ganglion).

Ils peuvent aussi être rares et de types différents : ces effets ne sont pas connus au moment de la mise à disposition du vaccin, on les appelle des effets inattendus.

Un dispositif de surveillance renforcée a donc été mis en place par les autorités de santé et vous pouvez y contribuer.

» Si vous ressentez un ou des effet(s) indésirable(s) grave(s) et/ou inattendu(s) : vous devez contacter immédiatement votre médecin traitant, un autre médecin ou le signaler à votre pharmacien. Ils vous indiqueront la marche à suivre et feront le nécessaire pour votre santé et la prise en charge de ces effets indésirables.

Que déclarer ?

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable ressenti afin que les autorités de santé soient informées et puissent prendre des mesures si nécessaire.

Si besoin, les professionnels de santé peuvent effectuer la déclaration pour vous.

Pour déclarer un effet indésirable, il vous suffit de remplir directement le formulaire de signalement des événements sanitaires indésirables disponible en ligne sur le site du ministère chargé de la Santé :

<https://signalement.social-sante.gouv.fr>



La stratégie vaccinale et la liste des publics prioritaires

publié le : 04.12.20

A+

A-



La stratégie vaccinale, arrêtée par le ministre des Solidarités et de la Santé, vise à déterminer les personnes prioritaires à la vaccination, en fonction des enjeux de santé publique et de l'arrivée progressive des doses de vaccins.

La stratégie vaccinale mise en place doit nous permettre de remplir **trois objectifs de santé publique** :

1. **Faire baisser la mortalité et les formes graves** de la maladie
2. **Protéger les soignants et le système de soins**
3. **Garantir la sécurité des vaccins** et de la vaccination

Elle repose sur trois principes :

- ▶ **Non obligatoire**
- ▶ **Gratuité**
- ▶ **Haute sécurité**

Une priorisation des publics

Cette liste suit les recommandations vaccinales émises par la Haute autorité de santé dans ses avis du 27 novembre 2020 et du 2 février 2021.

<https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/publics-prioritaires-vaccin-covid-19>

En conclusion

Intérêt de la vaccination

- Réduire l'incidence de certaines maladies
- Protéger les plus faibles par l'immunité collective
- Réduire la circulation virale et donc la propagation de variants

Questions encore en suspens

Durée de la protection ? (Données : > 6 mois pour Pfizer et Moderna)

Nécessité d'un rappel ? Quand ? Pour qui ? Personnes vulnérables ? Pour quel(s) vaccin(s)?

COVID-19

Se vacciner ?

Décider avec son médecin

Février 2021

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3234447/fr/covid-19-se-vacciner-decider-avec-son-medecin