



Vaccination Covid 19 état des connaissances et perspectives

Odile Launay



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

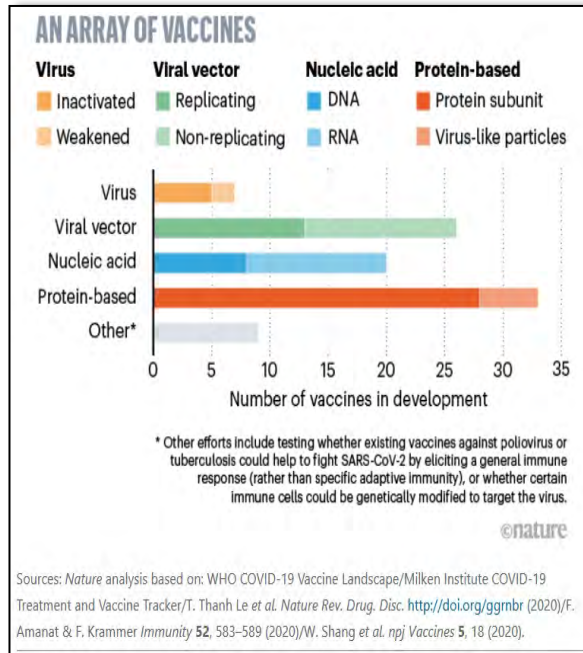


Université de Paris



- Déclaration d'intérêts de 2015 à 2021
 - Intérêts financiers : aucun
 - Liens durables ou permanents : aucun
 - Intervention ponctuelles :
 - Recherches/essais cliniques : MSD, GSK bio, SPMSD, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
 - Aides pour des recherches : MSD, GSK bio, SPMSD, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
 - Advisory Boards/DSMB : Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
 - Cours, formations : Pfizer, MSD, Sanofi Pasteur
 - Intérêts indirects : aucun

Technologies vaccinales des vaccins COVID 19



- Technologies vaccinales classiques : virus inactivé, vaccins sous unitaire, VLP : Virus Like Particules
- Nouvelles technologies ou “plateformes vaccinales”:
 - Vecteurs viraux:** replicatifs ou non replicatifs,
 - Acides nucléiques:** ADN, ARNm
 - Peptides synthétiques

Etat de lieux au 2 Août 2021: 19 vaccins autorisés dans le monde, 23 candidats vaccins en phase 3



Virus (inactivé, atténué)




Vecteur viral (réplicatif, non répliatif)

Acide nucléique (ADN, ARN)

Protéines recombinantes

	Testing						Use
	Pre-clinical	Phase I	Phase I/II	Phase II	Phase III	Phase IV	In use
RNA	25	5	4	1	2	2	2
DNA	17	3	4		3		
Vector (non-replicating)	27	5	2		2	3	4
Vector (replicating)	18	3	3	1			
Inactivated	8	3	2	1	8	2	8
Live-attenuated	2	1					
Protein subunit	73	7	10	6	9	1	5
Virus-like particle	20	1	2	1	1		
Other/Unknown	33	2	3				

Vaccins COVID-19 de 'première génération'

 Currently under rolling review	 Marketing authorisation application submitted	 Authorised for use in the European Union	Dates d'obtention d'AMM conditionnelle
<ul style="list-style-type: none">• NVX-CoV2373• CVnCoV• Sputnik V (Gam-COVID-Vac)• COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated• Vidprevtyn	No marketing authorisation applications currently under evaluation	<ul style="list-style-type: none">• Comirnaty• Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna)• Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca)• COVID-19 Vaccine Janssen	<p>21/12/2020</p> <p>06/01/2021</p> <p>29/01/2021</p> <p>11/03/2021</p>

Vaccins COVID-19 de 'première génération': données des essais de phase 3

- Efficacité précoce (souche originale, formes symptomatiques)
 - > 90% pour les vaccins ARNm après 2 doses :
 - 95% (vaccin Pfizer BioNtech)
 - 94,1% (vaccin Moderna)
 - 48% (vaccin Curevac)
 - 60%-70% pour les vaccins vectorisés adénovirus
 - 60% (vaccin Astra Zeneca) (80% si intervalle de plus de 12 semaines)
 - 67% (vaccin Janssen, 1 dose)
 - 91,6 (vaccin Gamaleya)
 - de l'ordre de 50% à 79% pour les vaccins inactivés
 - vaccin sous unitaire (Novavax) : pas de données sur la souche originale,
 - 86% vs variant alpha, 60% vs variant beta

Corrélation titres anticorps neutralisants/efficacité clinique

nature
medicine

ARTICLES

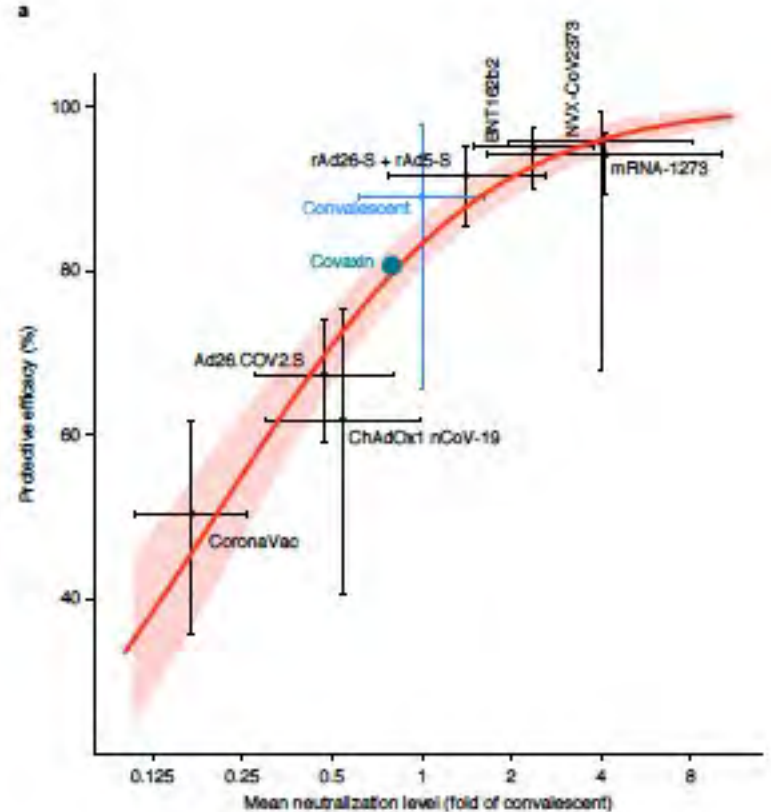
<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>

Check for updates

Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection

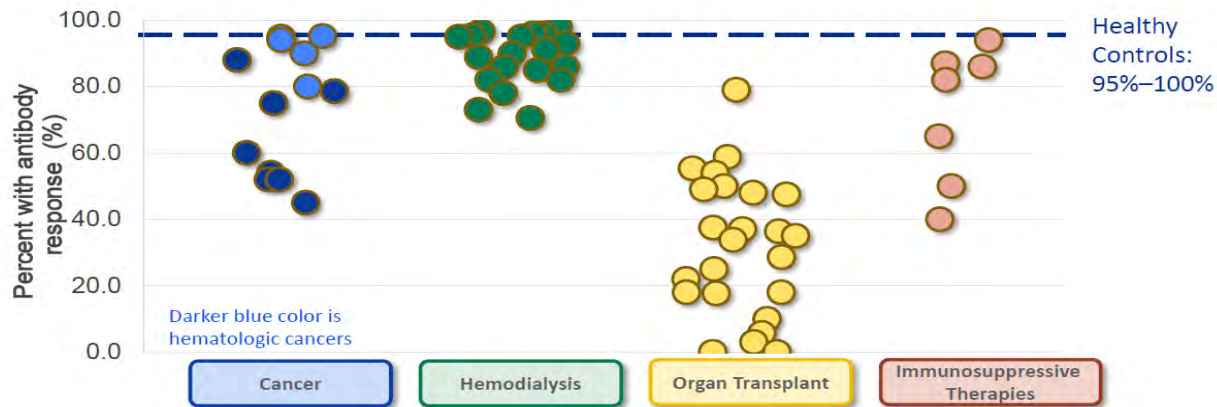
David S. Khoury^{1,9}, Deborah Cromer^{1,9}, Arnold Reynaldi¹, Timothy E. Schlub^{1,2}, Adam K. Wheatley³,

- Le titre en Ac neutralisant potentiel corrélat de protection contre l'infection symptomatique
- Titres élevés (ARNm) efficacité élevée
- Titres faibles (vaccins inactivés) efficacité plus faible
- Diminution par 2 du titre en anticorps va diminuer de 5% à 10% l'EV ARNm et de 20% EV des vaccins inactivés



Vaccins ARNm COVID-19 et immunodéprimés

- Pourcentage d'individus avec une réponse en Ac après 2 doses de vaccins à ARN en fonction de la cause de l'immunodépression et de l'étude (n=63)



- Studies that compared response after 1st and 2nd dose demonstrated less robust response after dose 1
- Antibody measurement and threshold levels vary by study protocol

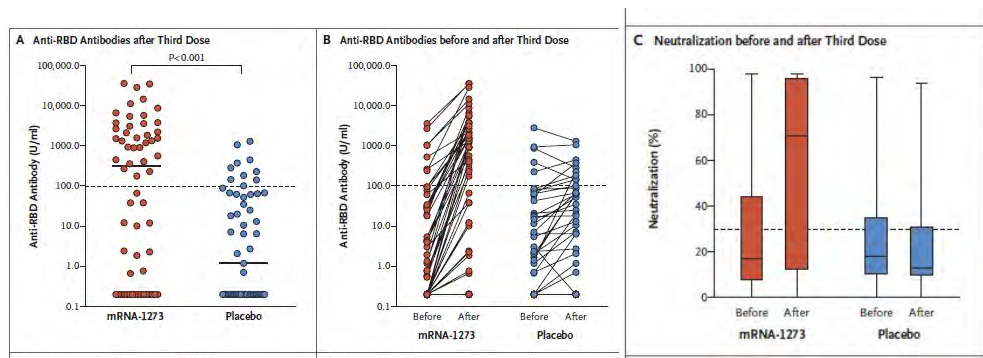
*Les études qui comparent les réponses après la 1^e et la 2^e dose montrent que la réponse est plus robuste après la 2^e dose
Les taux d'Ac et les niveaux de seuils varient selon les protocoles des études*

Immunogénicité d'une 3^e dose de vaccin ARNm

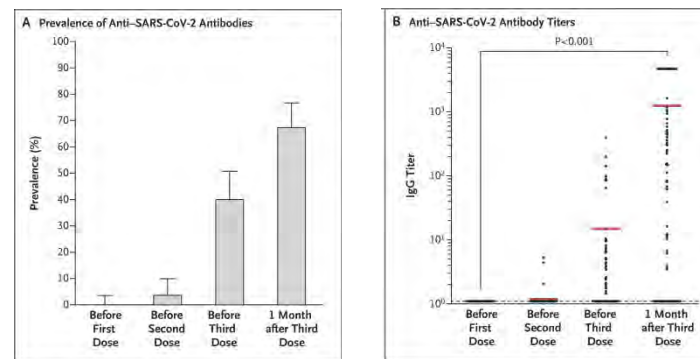
Vaccin ARNm Moderna ¹

Vaccin ARNm PfizerBNT ²

- Proportion de patients transplantés ayant des Ac anti-RBD* ≥ 100 U/ml 1 mois après la 3^e dose :
 - 33 / 60 patients (55%) dans le groupe Vacciné vs
 - 10 / 57 patients (18%) du groupe Placebo



- Augmentation de la réponse après chaque dose :
 - 40% post-dose 2
 - 68% post-dose 3
- Augmentation des titres en Ac après chaque dose
- Pas d'EIG et pas d'épisode de rejet



101 patients transplantés

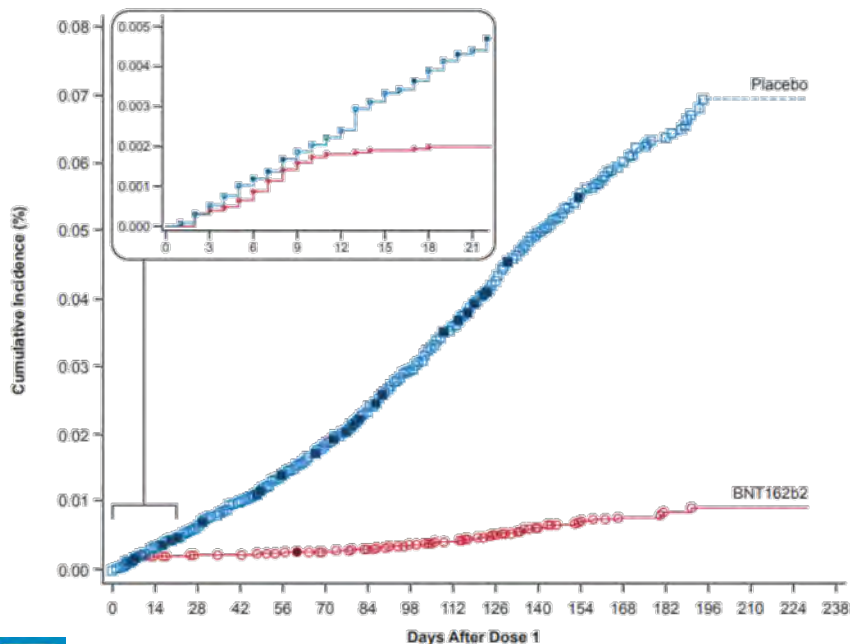
* RBD ou Receptor Binding Domaine. Ce domaine porté par la sous-unité S1 de la protéine Spike est responsable de la reconnaissance et de la liaison avec le récepteur de surface cellulaire.

1. Hall VG, et al. N Engl J Med. 2021;10.1056/NEJMc2111462. doi:10.1056/NEJMc2111462
 2. Kamar N, et al.. N Engl J Med. 2021;385(7):661-662. doi:10.1056/NEJMc2108861

Persistence de l'efficacité à 6 mois

Vaccin ARNm Pfizer/BNT

- Efficacité à 6 mois : 91% (IC95% : 89,0 - 93,2)
- Sur les formes sévères : 97% (IC95% : 80,3 - 99,9) (100% en Afrique du Sud)



Efficacy Endpoint Subgroup	Vaccine Group		VE (95% CI)		
	BNT162b2 (N=23,040)	Placebo (N=23,037)			
	No. of participants	Surveillance time (no. at risk)	No. of participants	Surveillance time (no. at risk)	
First COVID-19 occurrence after dose 1	131	8.412 (22,505)	1034	8.124 (22,434)	87.8 (85.3, 89.9)
After dose 1 to before dose 2	46	1.339 (22,505)	110	1.331 (22,434)	58.4 (40.8, 71.2)
After dose 1 to <11 days after dose 1	41	0.677 (22,505)	50	0.675 (22,434)	18.2 (-26.1, 47.3)
≥11 Days after dose 1 to before dose 2	5	0.662 (22,399)	60	0.656 (22,369)	91.7 (79.6, 97.4)
Dose 2 to 7 days after dose 2	3	0.424 (22,163)	35	0.422 (22,057)	91.5 (72.9, 98.3)
≥7 Days after dose 2	82	6.649 (22,132)	889	6.371 (22,001)	91.2 (88.9, 93.0)
≥7 Days after dose 2 to <2 months after dose 2	12	2.923 (22,132)	312	2.884 (22,001)	96.2 (93.3, 98.1)
≥2 Months after dose 2 to <4 months after dose 2	46	2.696 (20,814)	449	2.593 (20,344)	90.1 (86.6, 92.9)
≥4 Months after dose 2	24	1.030 (12,670)	128	0.895 (11,802)	83.7 (74.7, 89.9)

Thomas SJ, et al. medRxiv, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.28.21261159v1>

Persistence de l'efficacité à 6 mois

Vaccin ARNm Moderna

- Essai de Phase 3 COVE : le vaccin est efficace jusqu'à 6 mois

First COVID-19 Occurrence ²	VE (%) (95% CI) ³
≥14 days after dose 2*	93.1% (90.9, 94.9)
≥14 days after dose 2 to <2 months after dose 2*	91.8% (86.9, 95.1)
≥ 2 months after dose 2 to <4 months after dose 2*	94.0% (91.2, 96.1)
≥4 months after dose 2**	92.4% (84.3, 96.8)

(1) Analysis per protocol set, median follow-up of 5.3 months

(2) COVID-19 cases based on adjudication committee assessments; 1 month = 28 days

(3) VE and 95% confidence interval (CI) are based on the exact method conditional on the person-years using the Poisson distribution for the time period.



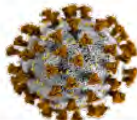

* Subjects who were not at risk (cases or censored at prior time period(s)) are excluded

** To earliest of study discontinuation, FDA/unblinding, or data cutoff date of 3/26/2021.

moderna

Efficacité/Immunogénicité des vaccins sur les variants viraux



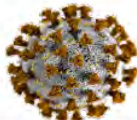

Variants of Concern

				
WHO label	Alpha	Beta	Gamma	Delta
PANGO Lineage	B.1.1.7	B.1.351	P.1	B.1.617.2
First detected	United Kingdom	South Africa	Japan / Brazil	India
No. of spike mutations	10-13	10	11	11-15
Receptor binding domain mutations	N501Y	K417N E484K N501Y	K417T E484K N501Y	(K417N*) L452R T478K
Attributes	<ul style="list-style-type: none"> • 50% increased transmission • Minimal impact on neutralization by convalescent or vaccine sera • No impact on antibody therapies 	<ul style="list-style-type: none"> • 50% increased transmission • Significantly reduced efficacy of some antibodies • Reduced neutralization by convalescent or vaccine sera 	<ul style="list-style-type: none"> • Significantly reduced efficacy of some antibodies • Reduced neutralization by convalescent or vaccine sera 	<ul style="list-style-type: none"> • Increased transmission • Potential reduced antibody efficacy • Potential reduced neutralization by vaccine sera

Présentation ACIP du 13/08/2021 : <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-13/04-COVID-Scobie-508.pdf>

Efficacité/Immunogénicité des vaccins sur les variants viraux

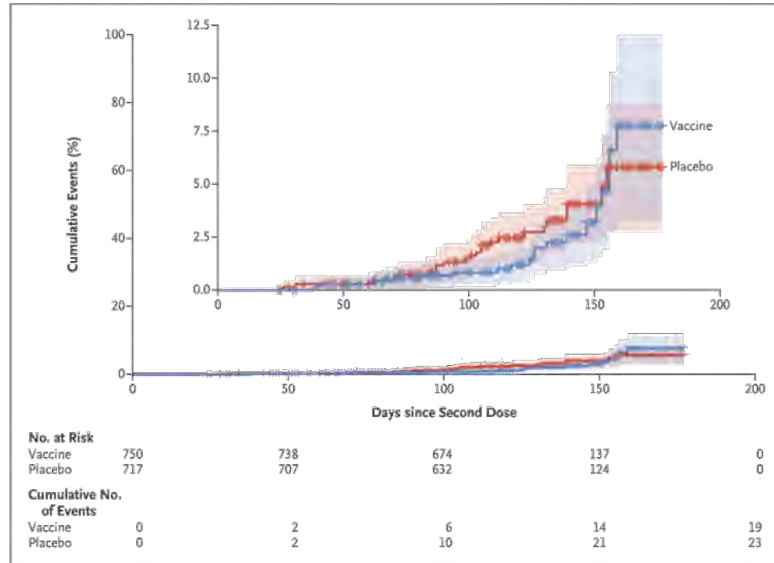
Variants of Concern

				
WHO label	Alpha	Beta	Gamma	Delta
PANGO Lineage	B.1.1.7	B.1.351	P.1	B.1.617.2
First detected	United Kingdom	South Africa	Japan / Brazil	India
No. of spike mutations	10-13	10	11	11-15
Receptor binding domain mutations	N501Y	K417N E484K N501Y	K417T E484K N501Y	(K417N*) L452R T478K
Attributes	<ul style="list-style-type: none"> • 50% increased transmission • Minimal impact on neutralization by convalescent or vaccine sera • No impact on antibody therapies 	<ul style="list-style-type: none"> • 50% increased transmission • Significantly reduced efficacy of some antibodies • Reduced neutralization by convalescent or vaccine sera 	<ul style="list-style-type: none"> • Significantly reduced efficacy of some antibodies • Reduced neutralization by convalescent or vaccine sera 	<ul style="list-style-type: none"> • Increased transmission • Potential reduced antibody efficacy • Potential reduced neutralization by vaccine sera

Présentation ACIP du 13/08/2021 : <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-13/04-COVID-Scobie-508.pdf>

Efficacité clinique sur les variants (données d'essais randomisés)

Efficacité du vaccin ChAdOx1 nCoV-19 vis-à-vis d'une infection symptomatique de sévérité faible à modérée après 2 doses (courbe de Kaplan-Meier) ¹



Variant Alpha (B.1.7)

Vaccin	Nb de participants	Efficacité
Novavax	15 203	86% (vs 96% D614G)
AstraZeneca	4 236	75% (vs 84% D614G)

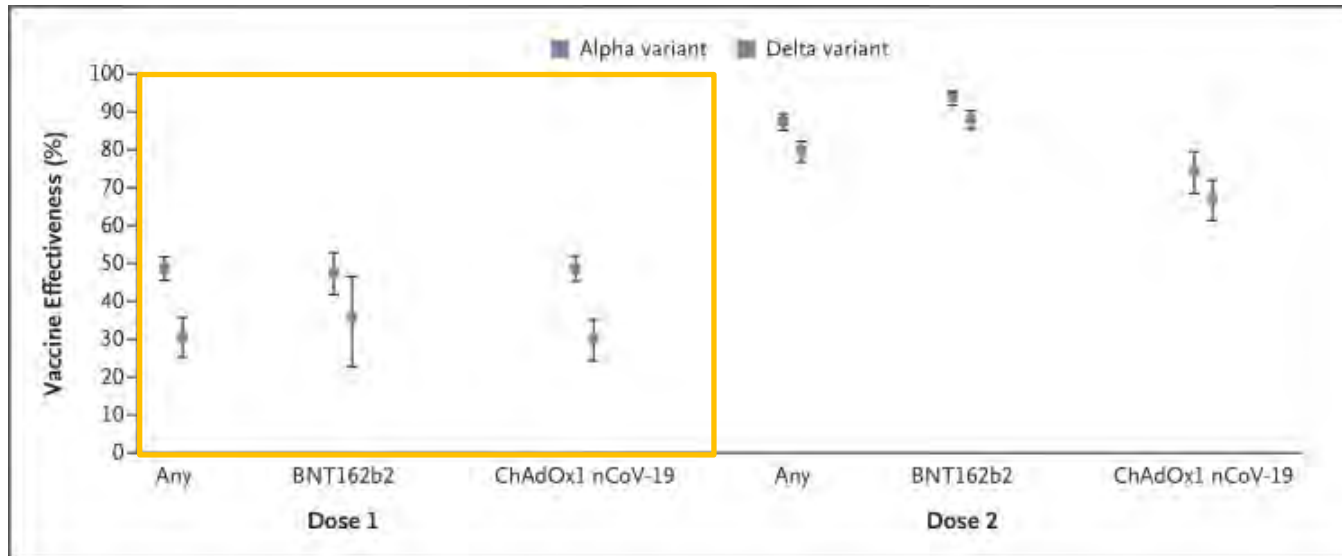
Variant Beta (B.1.351)

Vaccin	Nb de participants	Efficacité
Novavax	4 422	51% (vs 96% D614G)
Janssen	10 900	57% (vs 72% D614G)
AstraZeneca	2 000	10,4% (vs 84% D614G)

1. Madhi SA, et al. N Engl J Med. 2021;384(20):1885-1898. doi:10.1056/NEJMoa2102214

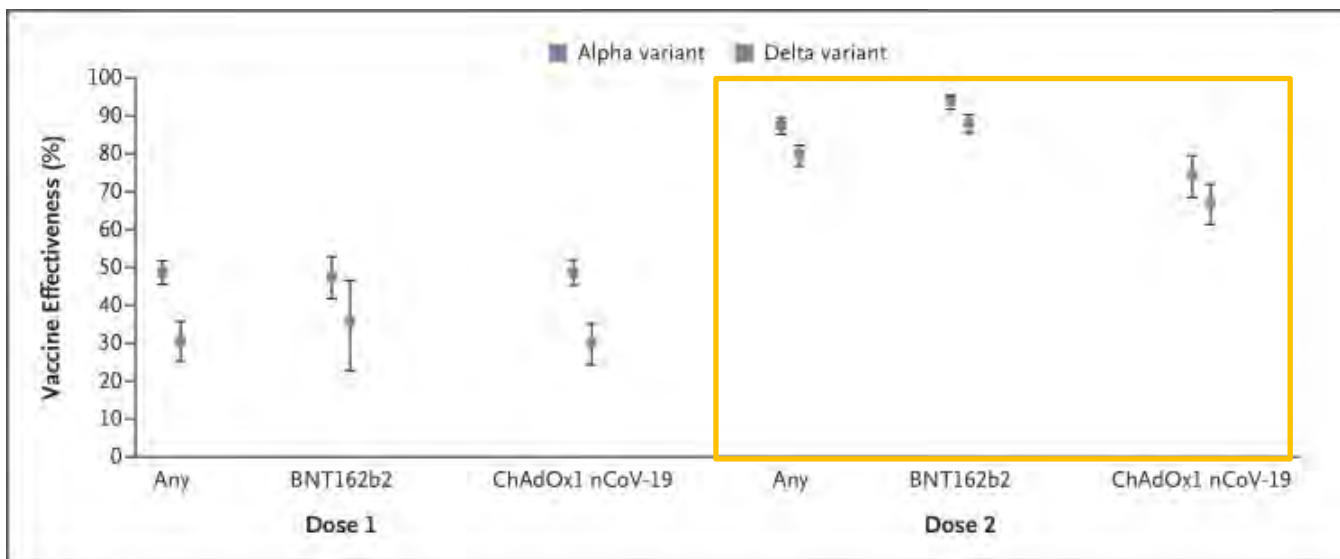
Données d'efficacité en vie réelle (*effectiveness*) sur les variants Alpha et Delta selon le nombre de doses reçues et le vaccin : Vaccin ARNm PfizerBNT ou Vaccin Adenovirus AZ

- Après 1 dose
 - Efficacité plus faible contre le variant Delta (30,7%) que pour le variant Alpha (48,7%)
 - Pas de différence significative entre les 2 vaccins



Données d'efficacité en vie réelle (*effectiveness*) sur les variants Alpha et Delta selon le nombre de doses reçues et le vaccin : Vaccin ARNm PfizerBNT ou Vaccin Adenovirus AZ

- Après 2 doses
 - Vaccin ARNm PfizerBNT : 88,0% (Delta) vs 93,7% (Alpha)
 - Vaccin Adenovirus AZ : 67,0% (Delta) vs 74,5 (Alpha)

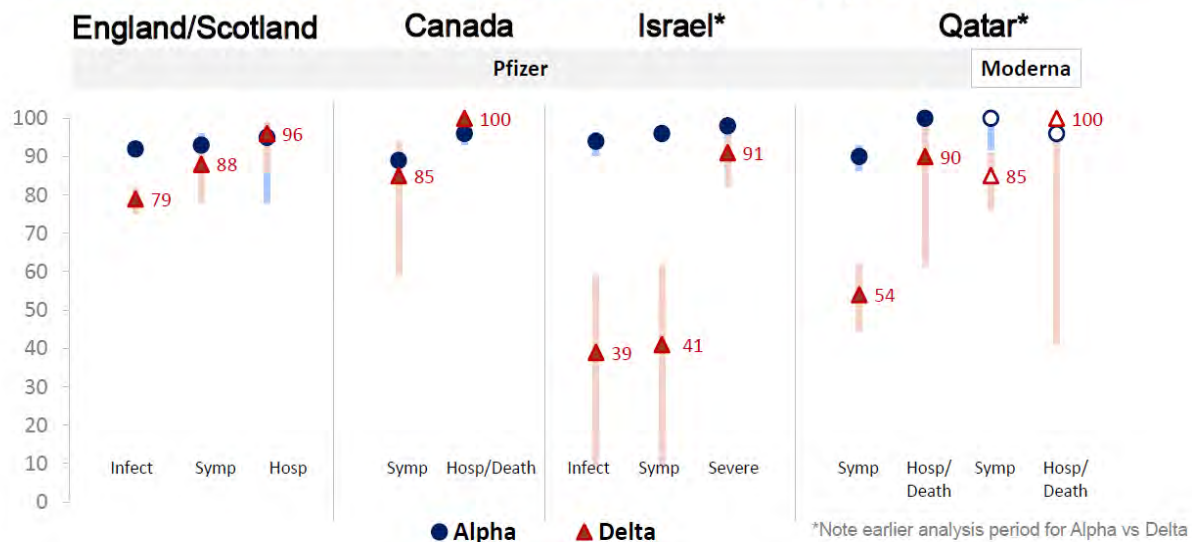


Données d'efficacité en vie réelle (*effectiveness*) sur les formes graves

Vaccins à ARNm

- Pas d'impact sur les formes graves

Pfizer & Moderna 2-Dose Effectiveness for Alpha vs. Delta



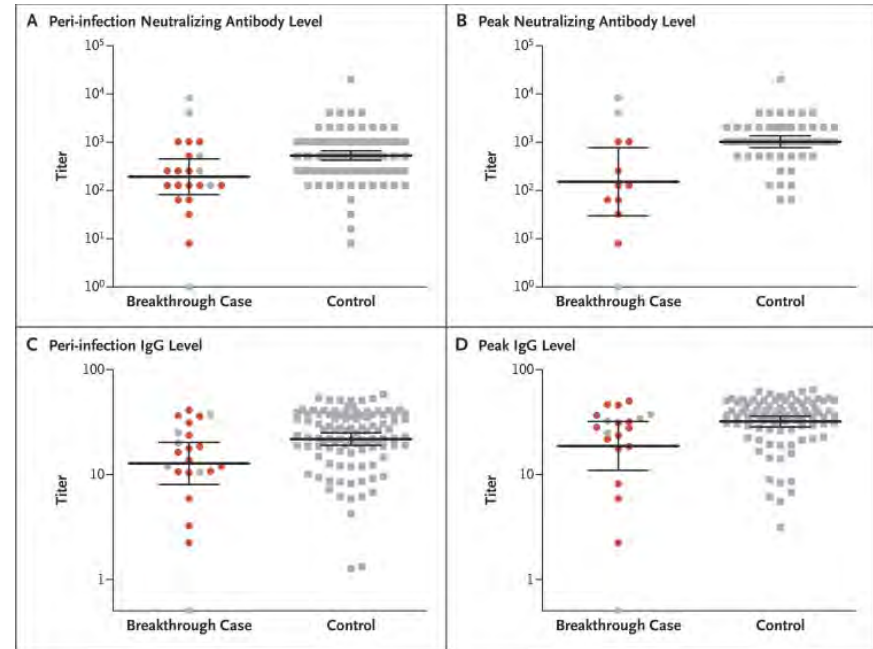
*Note earlier analysis period for Alpha vs Delta

Présentation ACIP du 13/08/2021 : <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-13/04-COVID-Scobie-508.pdf>

Echecs vaccinaux et réponse vaccinale humorale

- 1497 soignants
- 39 échecs vaccinaux
- Variant Delta dans 85% des cas
- Pas de forme grave
- Titres en Ac neutralisants plus faibles chez les individus en échec que chez les contrôles 1 mois après la 2^e dose et en péri-infection

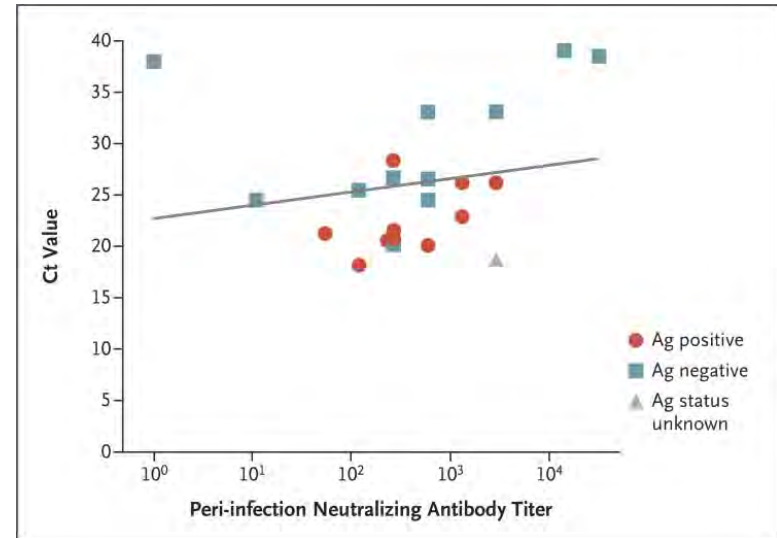
Titres en Ac neutralisants et en IgG



Echecs vaccinaux et réponse vaccinale humorale

- 1497 soignants
- 39 échecs vaccinaux
- Variant Delta dans 85% des cas
- **Corrélation entre les titres en anticorps neutralisants et infectivité**

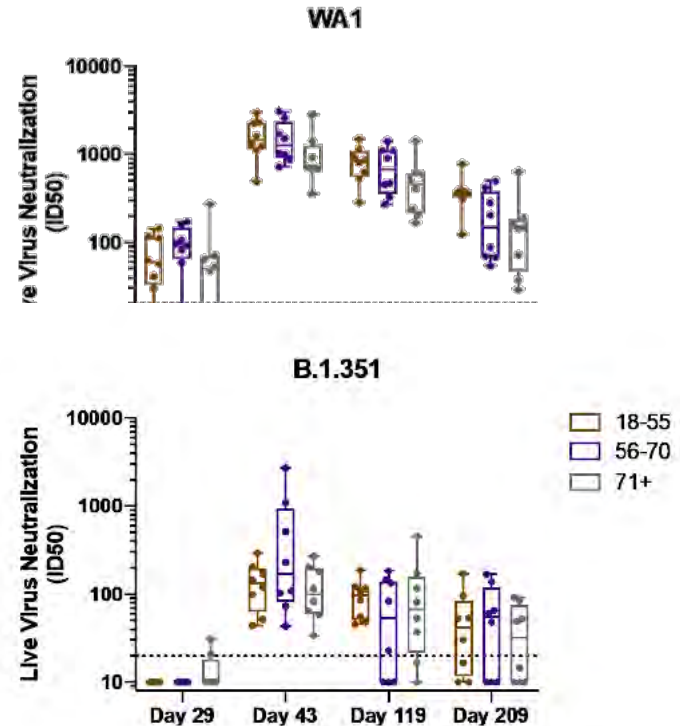
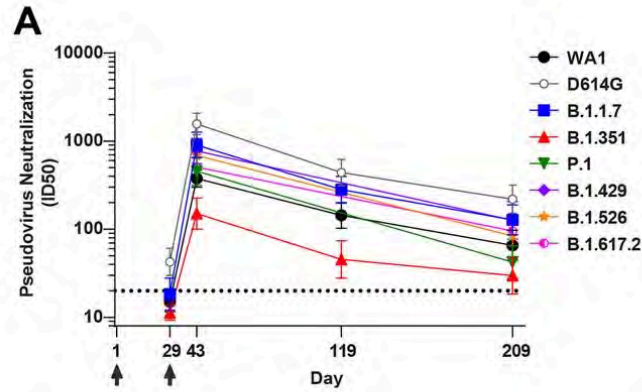
Corrélation entre les titres en Ac neutralisants et l'infectivité (*N Gene Cycle threshold*)



Bergwerk M, et al. Covid-19 N Engl J Med. 2021;NEJMoa2109072. doi:10.1056/NEJMoa2109072

Efficacité *in vitro* sur les variants et persistance : Vaccin ARNm Moderna

- Faible réponse après une dose (J29)
- Pic 2 semaines après la 2e dose (J43)
- Décroissance lente jusqu'à 6 mois
- Titres plus faibles sur le variant Beta
- Diminution de la durabilité avec l'âge



Pegu A, et al. Science. 2021:eabj4176. doi:10.1126/science.abj4176

Stratégie de rappel: vaccin ARNm Moderna

Updated COVID-19 perspective and strategy for boosters

Our emerging perspective

- We believe that **increased force of infection resulting from Delta**, non-pharmaceutical intervention (NPI) fatigue, and seasonal effects (moving indoors) will lead to an increase of breakthrough infections in vaccinated individuals
- While we see durable Phase 3 efficacy through 6 months, we expect **neutralizing titers will continue to wane** and eventually impact vaccine efficacy
- Given this intersection, we believe **dose 3 booster** will likely be necessary prior to the winter season

Our booster strategy

Advance **a portfolio of booster candidates** in ongoing booster studies at 50 and 100 µg dose levels

- I. **Prototype vaccine:** mRNA-1273
- II. **Variant-specific booster candidates:** mRNA-1273.351 & mRNA-1273.617 (*new*)
- III. **Multi-valent platform:** mRNA-1273.211 & mRNA-1273.213 (*new*)

D'après Hyer RN.moderna-who : https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/who-vax-research-forum-13-aug-2021-hyer-moderna.pdf?sfvrsn=6144ceb8_9

Slide 6

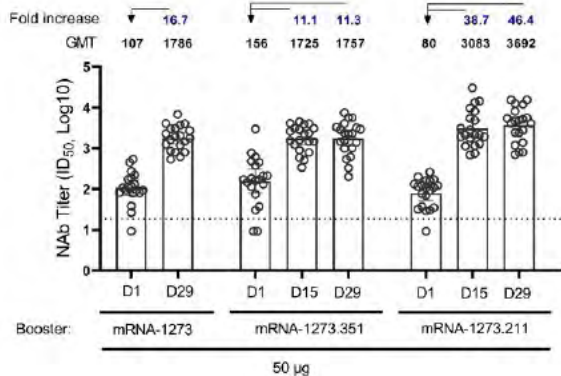
moderna

Stratégie de rappel: vaccin ARNm Moderna

Clinical update: Comparison of booster candidates in P201

Validated clinical assays (NIH VRC)

Wild-type (D614G) Neutralization



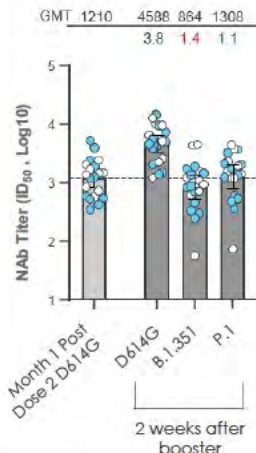
The geometric mean neutralizing antibody titers with 95% confidence intervals are denoted. The titers for individual participants are shown by the circles. The fold increase versus titers measured at Days 15 and 29 versus titers measured before the boost are shown. The horizontal dotted lines indicate the lower limit of quantification. N=20 participants per booster cohort. D, day; GMT, geometric mean titer; ID₅₀, 50% inhibitory dilution; NAb, neutralizing antibody.

Slide 7

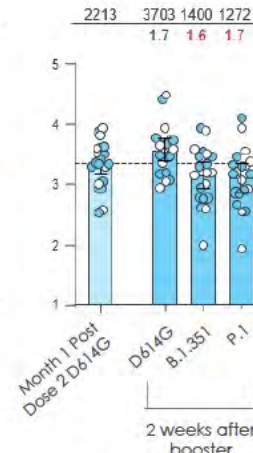
Choi et al, in press

Exploratory analysis using research assays

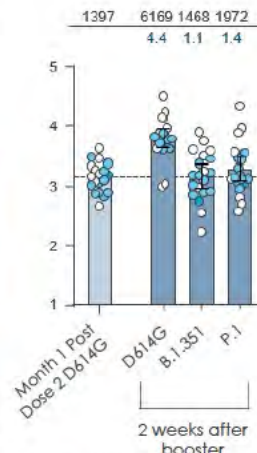
mRNA-1273 booster 50µg, N=20



mRNA-1273.351 booster 50µg, N=20



mRNA-1273.211 booster 50µg, N=20



The geometric mean neutralizing antibody titers with 95% confidence intervals are denoted. The titers for individual participants are shown by the circles. The horizontal dotted line indicates the lower limit of quantification. The wild-type D614G GMT 1 month after the primary vaccination series is indicated by the gray line. The fold increase versus the GMT titers against the wild-type D614G and variants measured in participants before the booster or 2 weeks after the booster were evaluated versus peak titers measured against the wild-type D614G 1 month after the primary vaccination series; the fold changes for each virus are shown.

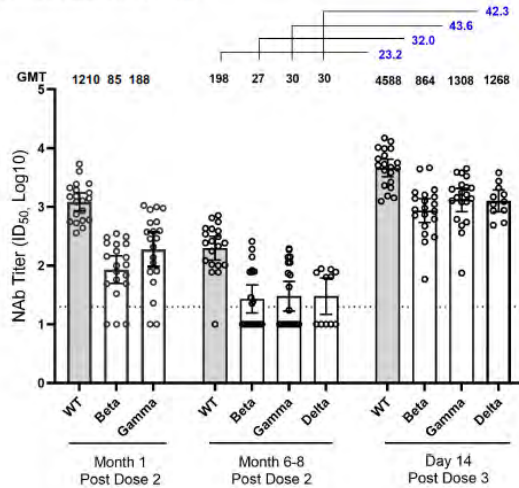
moderna

D'après Hyer RN.moderna-who : <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/who-vax-research-forum-13-aug-2021-hyer-moderna.pdf?sfvrsn=6144ceb822>

Intérêt d'une dose de rappel à 6 mois post 2^e dose : 1/2 dose Vaccin ARNm Moderna

Dose 3 booster of 50 µg of mRNA-1273

Pseudovirus neutralization titers



The geometric mean neutralizing antibody titers with 95% confidence intervals are denoted. The titers for individual participants are shown by the circles. The geometric mean fold increase versus titers measured 6-8 months post dose 2 are shown for each variant. The horizontal dotted lines indicate the lower limit of quantification. N=20 participants per booster cohort; GMT, geometric mean titer; ID50, 50% inhibitory dilution; NAb, neutralizing antibody

Slide 8

Choi et al, in press

Six months post second dose, neutralizing antibodies against wild-type (D614G) strain remained detectable

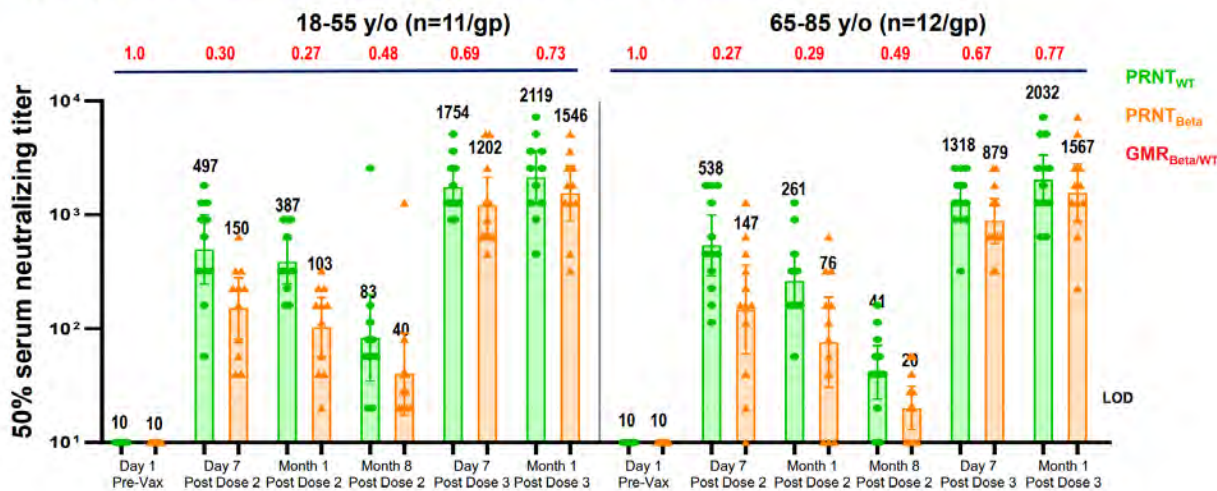
Neutralizing antibodies against VOC started lower, and waned substantially by six months after the second dose

Dose 3 (50 µg) booster of mRNA-1273 significantly increased GMT for all VOC Beta (B.1.351) by 32-fold, Gamma (P.1) by 43.6-fold and Delta (B.1.617.2) by 42.3-fold

D'après Hyer RN.moderna-who : https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/who-vax-research-forum-13-aug-2021-hyer-moderna.pdf?sfvrsn=6144ceb8_9

Intérêt d'une dose de rappel à 6 mois post 2^e dose : Vaccin ARNm PfizerBNT

Vaccin COVID-19 : des titres en Ac neutralisants plus haut après la dose de rappel que la 2^e dose pour le type sauvage et le variant Beta



1. Initial data, Phase 1 sentinel subjects received dose 1 & 2 of 30mcg BNT162b2 21 days apart, subjects then came back and received BNT162b2 30 mcg as a 3rd booster dose;
2. Samples were tested against each variant separately; PRNT: Plaque Reduction Neutralizing Test; GMR: Geometric Mean Ratio; WT: Wild Type; LOD: Limit of Detection

Second Quarter 2021 Earnings

Data submitted for publication

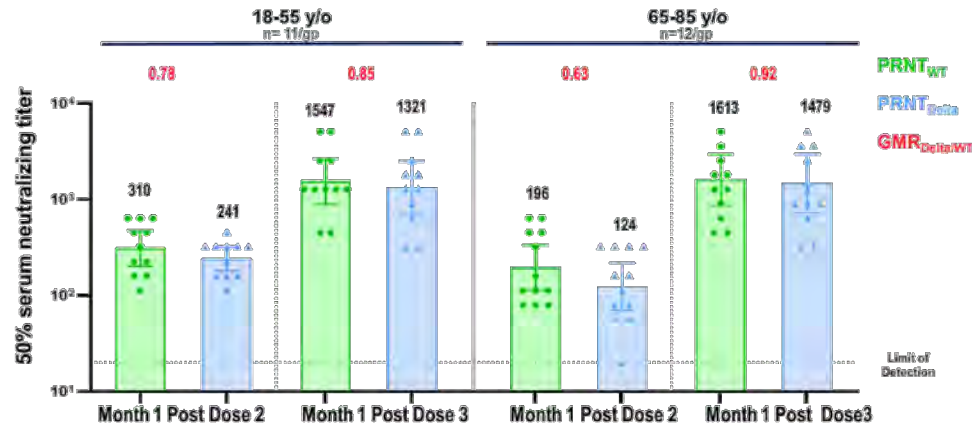
26

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/developer_pfizer_phil-dormitzer.pdf?sfvrsn=74b107d3_9



Intérêt d'une dose de rappel à 6 mois post 2^e dose : Vaccin ARNm PfizerBNT

Vaccin COVID-19 : la dose de rappel booste fortement les titres en Ac neutralisants contre le variant Delta



• Post dose 3 titers vs. the Delta variant are >5-fold post dose 2 titers in 18-55 y/o & >11-fold post dose 2 titers in 65-85 y/o

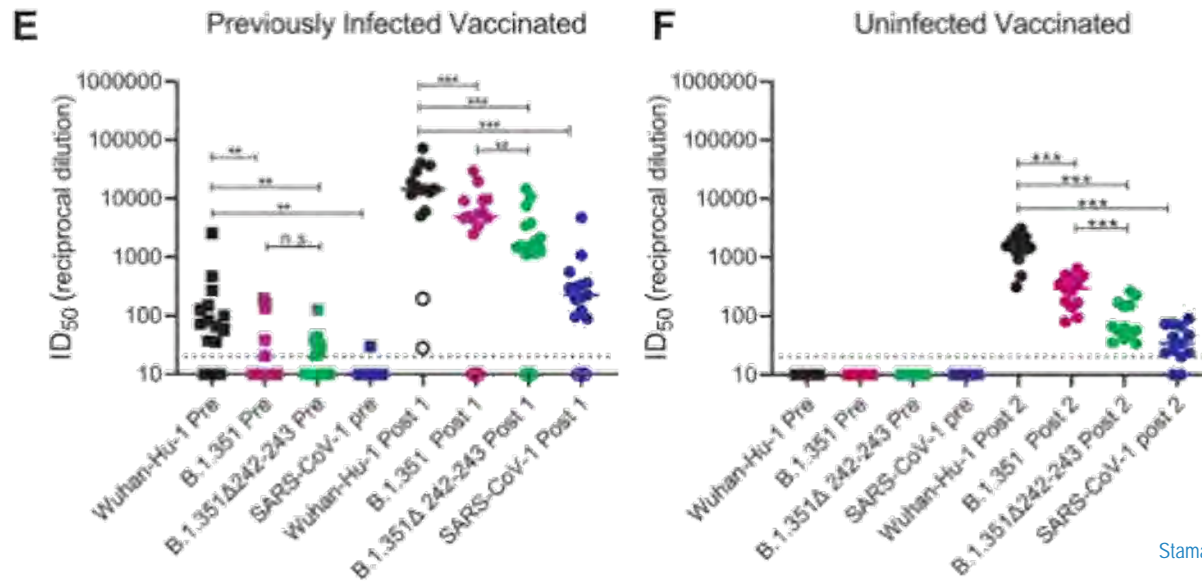
†. Initial data; 2. Samples were tested against each variant separately; PRNT: Plaque Reduction Neutralizing Test; WT: Wild Type; GMR: Geometric Mean Ratio

Data submitted for publication

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/developer_pfizer_phil-dormitzer.pdf?sfvrsn=74b107d3_9

Boost avec un vaccin à ARNm après infection

1 dose de vaccin ARNm chez les individus avec un historique de COVID-19 entraîne une augmentation des taux d'Ac neutralisants croisés y compris pour le variant Sud Africain



Stamatatos L, et al. Science. 2021:eabg9175.
doi:10.1126/science.abg9175

Vaccination hétérologue

Une vaccination hétérologue
AZ – Pfizer BNT est plus immunogène
que

- la vaccination homologue

AZ-AZ

Ou Pfizer BNT-Pfizer BNT

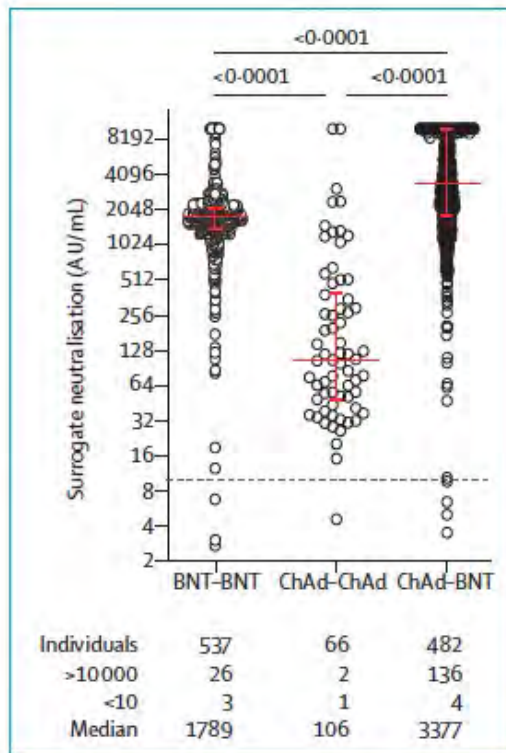


Figure: Comparison of surrogate neutralisation activity induced by homologous and heterologous COVID-19 vaccine regimens

Heterologous
prime-boost
vaccination with
ChAdOx1 nCoV-19
and BNT162b2



Lancet Infect Dis 2021
Published Online
July 29, 2021
<https://doi.org/10.1016/>

Matthias Tenbusch†

Vaccination par voie nasale

- Vaccination nasale:

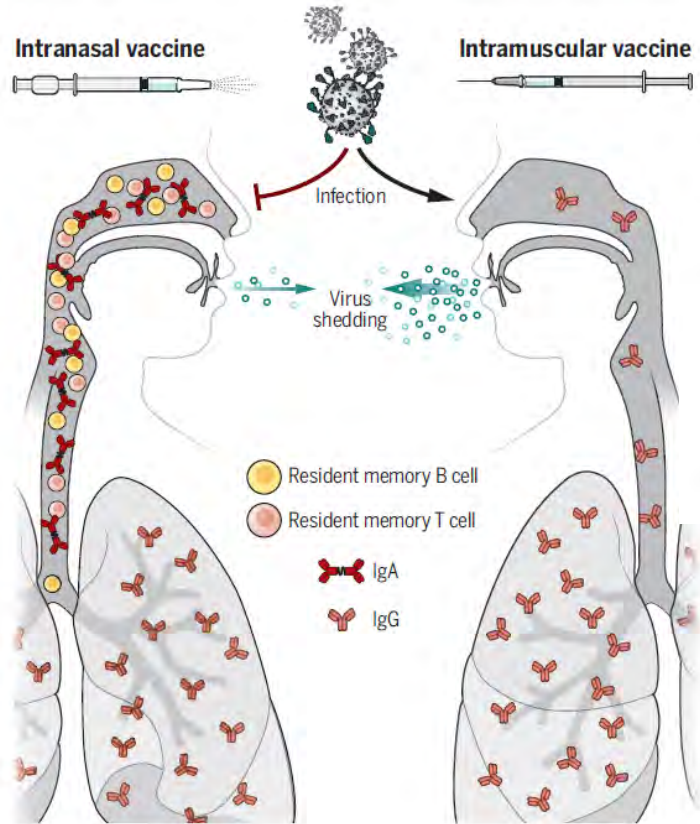
Ig A et cellules T et B mémoires dans le nez et les voies aériennes supérieures

Prevention de l'infection et reduction de l'excrétion virale

- Vaccination IM:

igG seriques,

protection infection pulmonaire par transsudation au niveau pulmonaire mais n'empêche pas l'infection nasale et l'excretion virale



VIEWPOINT: COVID-19

Scent of a vaccine

Intranasal vaccination should block SARS-CoV-2 transmission at the source

By Frances E. Lund¹ and Troy D. Randall²

Science 373 (6553), 397-399.
DOI: 10.1126/science.abg9857

Perspective vaccinale à court terme

- Campagne de rappel : avis HAS du 23 août 2021
 - « Administration d'une **dose de rappel pour les personnes de 65 ans et plus**, ainsi que pour toutes les **personnes présentant des comorbidités** augmentant le risque de formes graves et de décès dus à la Covid-19. »
 - « La HAS recommande de respecter un **délai minimal de 6 mois** entre la primovaccination complète et l'administration d'une dose de rappel (le début de la campagne de rappel pouvant ainsi débuter au cours de l'automne pour ces populations). »
 - « La HAS propose pour éviter tout retard à la vaccination antigrippale et simplifier le parcours vaccinal, de procéder à **l'administration concomitante du rappel des vaccins contre la COVID-19 et du vaccin contre la grippe saisonnière** dès lors qu'une personne sera éligible aux deux vaccinations »

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283044/en/avis-n-2021-0061/ac/seesp-du-23-aout-2021-du-college-de-la-has-relatif-a-la-definition-des-populations-a-cibler-par-la-campagne-de-rappel-vaccinal-chez-les-personnes-ayant-eu-une-primovaccination-compleete-contre-la-covid-19

Conclusion

- Mise au point de vaccins efficaces, dans un temps record, faisant appel à des technologies vaccinales nouvelles basées sur la protéine Spike
- Injection de rappel permet une réponse active sur le variant delta
- L'apparition des variants potentiellement résistants nécessitent une surveillance soigneuse et une adaptation des recommandations et potentiellement des vaccins
- Interêt de rappel avec un vaccin 'heterologue' à évaluer

