LES VACCINS CONTRE LA COVID-19 AU CANADA

Dr Guillaume Poliquin

Déclaration d'intérêts – Dr Guillaume Poliquin

- Chercheur du Canadian Immunization Research Network
  - Vaccin contre l'Ébola
  - Vaccin contre l'hépatite B

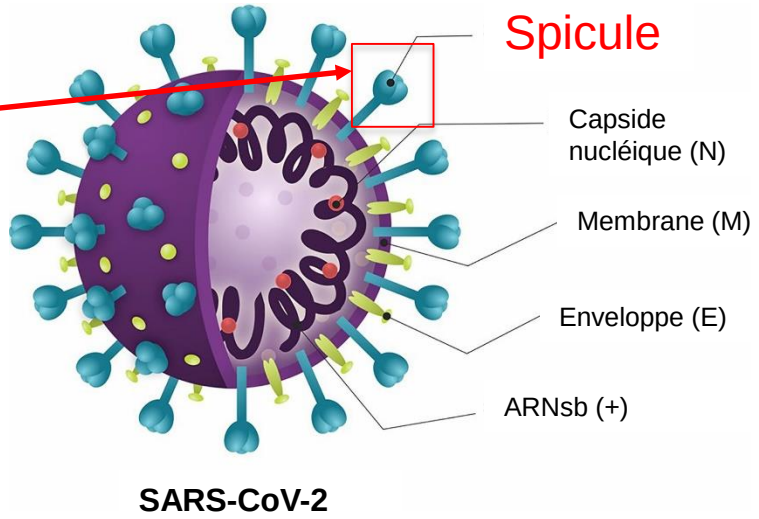
OBJECTIFS

- Décrire la protéine de spicule du SRAS-CoV-2 utilisée comme antigène vaccinal

- Discuter des similitudes et des différences entre les technologies de plateforme vaccinale pouvant être offertes au Canada

L'IMMUNOGÈNE DU VACCIN CONTRE LE SRAS-COV-2 : LA PROTÉINE DE SPICULE

SRAS-CoV-2 : le virus qui cause la COVID-19

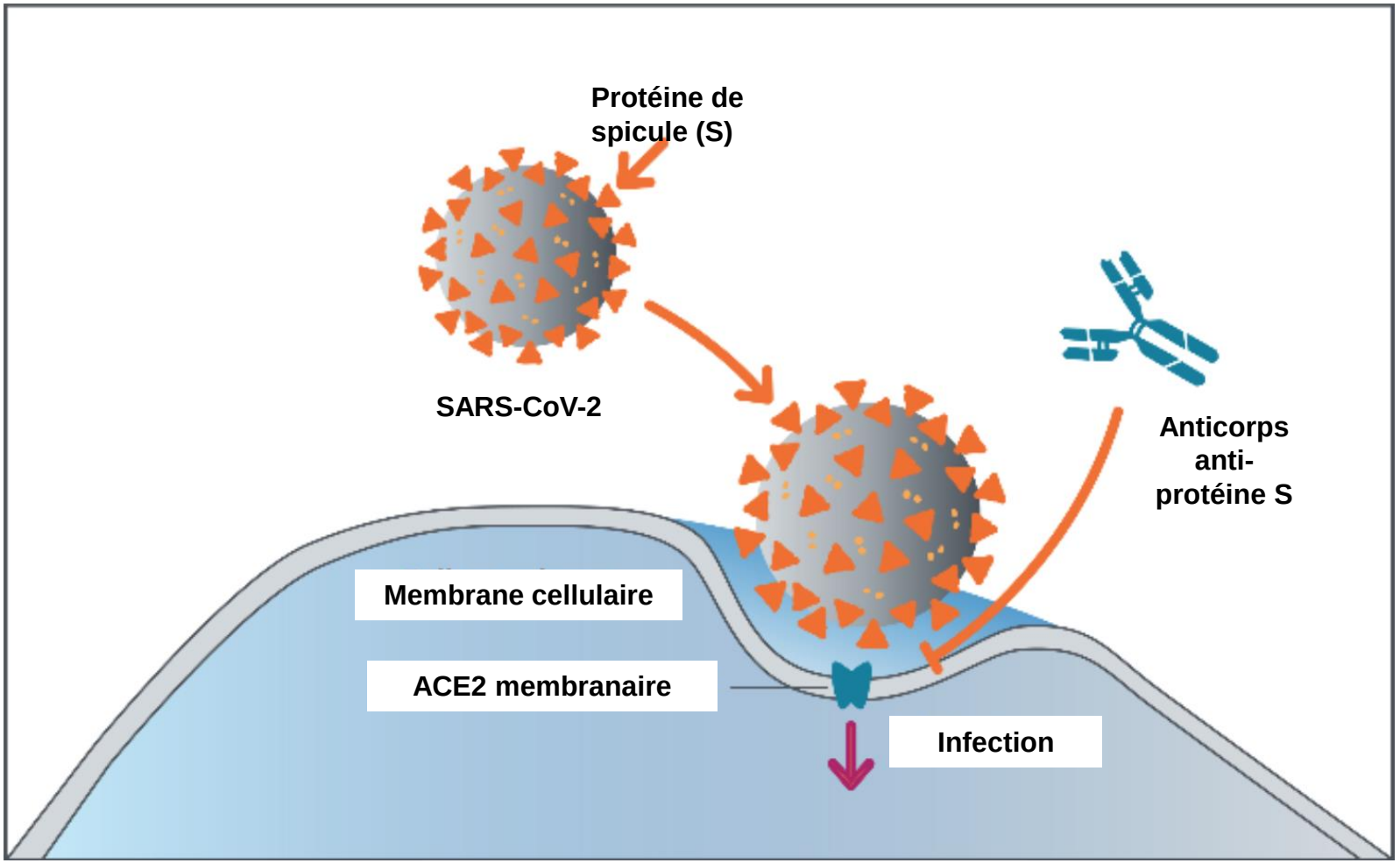


SARS-CoV-2

- Le spicule est la protéine immunogène qui se trouve à la surface du SRAS-CoV-2.

Image de droite : Une image captée par microscope électronique à transmission permet de voir le SARS-CoV-2, le virus qui cause la COVID-19, dans ce cas-ci isolé chez un patient américain. Source : National Institutes of Health (États-Unis).
Image de gauche : de Andrade Santos, *et al.*, synthèse parue dans *Frontiers in Microbiology*, août 2020.

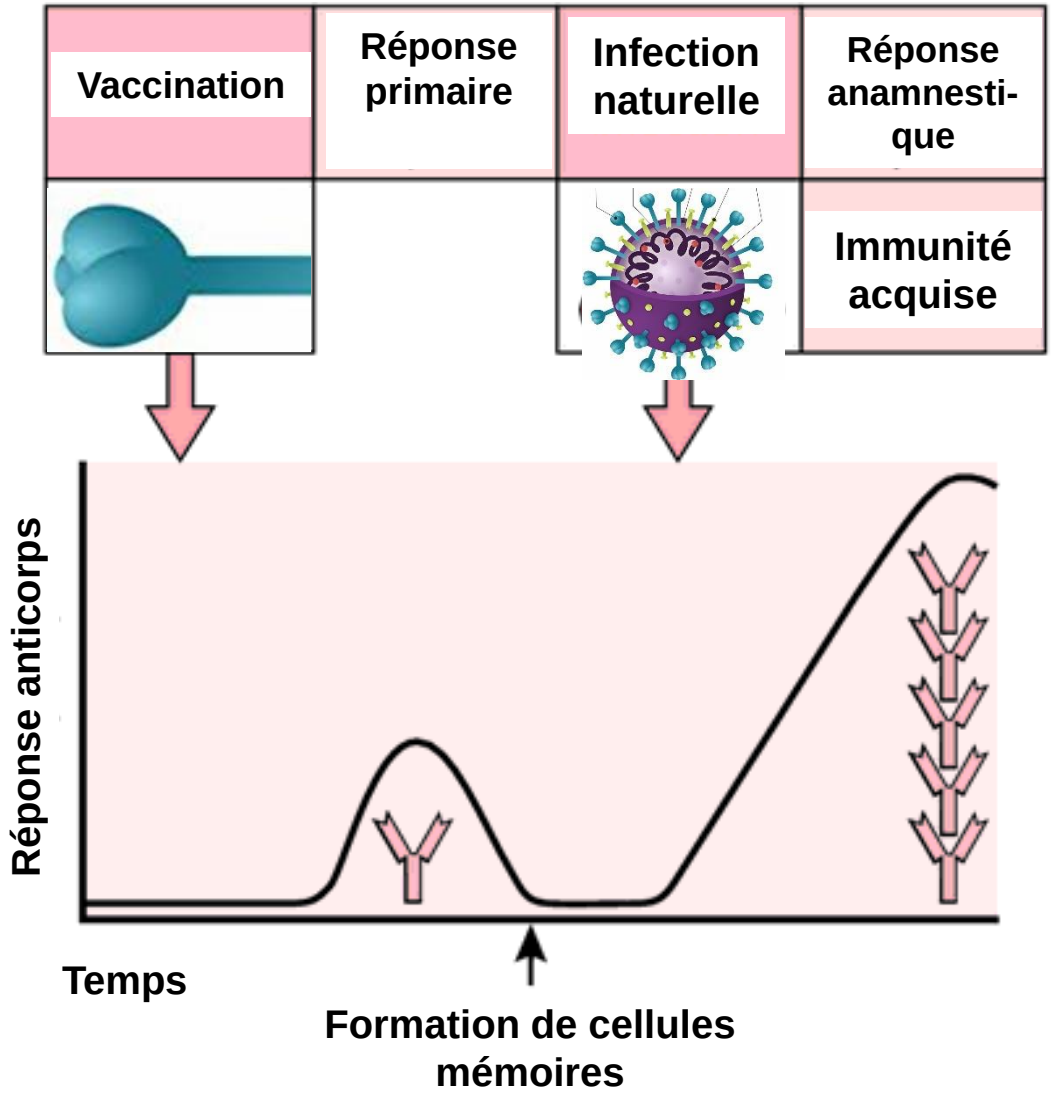
Le spicule : l'agent médiateur de l'infection par le SARS-CoV-2



- Le spicule fonctionne comme un récepteur qui permet au virus de se fixer sur la cellule hôte, causant l'infection.
- Une façon de prévenir l'infection consiste donc à empêcher l'interaction entre les spicules et l'ACE2 par la production d'**anticorps anti-protéine S**.

Image : https://www.berkeleylights.com/blog/everything-you-need-know-about-coronavirus/

Comment susciter la production d'anticorps anti-protéine S :



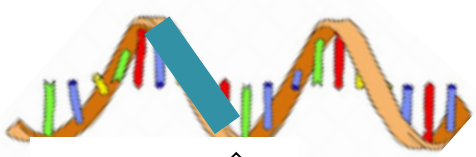
- L'administration vaccinale de protéines de spicule entraîne une réponse primaire qui établit une mémoire immunologique.
- Lorsque l'infection naturelle survient par la suite, la mémoire immunologique reçoit l'ordre de constituer une réaction immunitaire protectrice.

Image : adaptée d'une image tirée de *Janeway's Immunobiology.*

Obtention des protéines S à partir du SARS-CoV-2 : Du gène à la protéine

Protéine

Traduction



ARNm

Transcription

ADN

Les protéines sont produites en deux étapes :

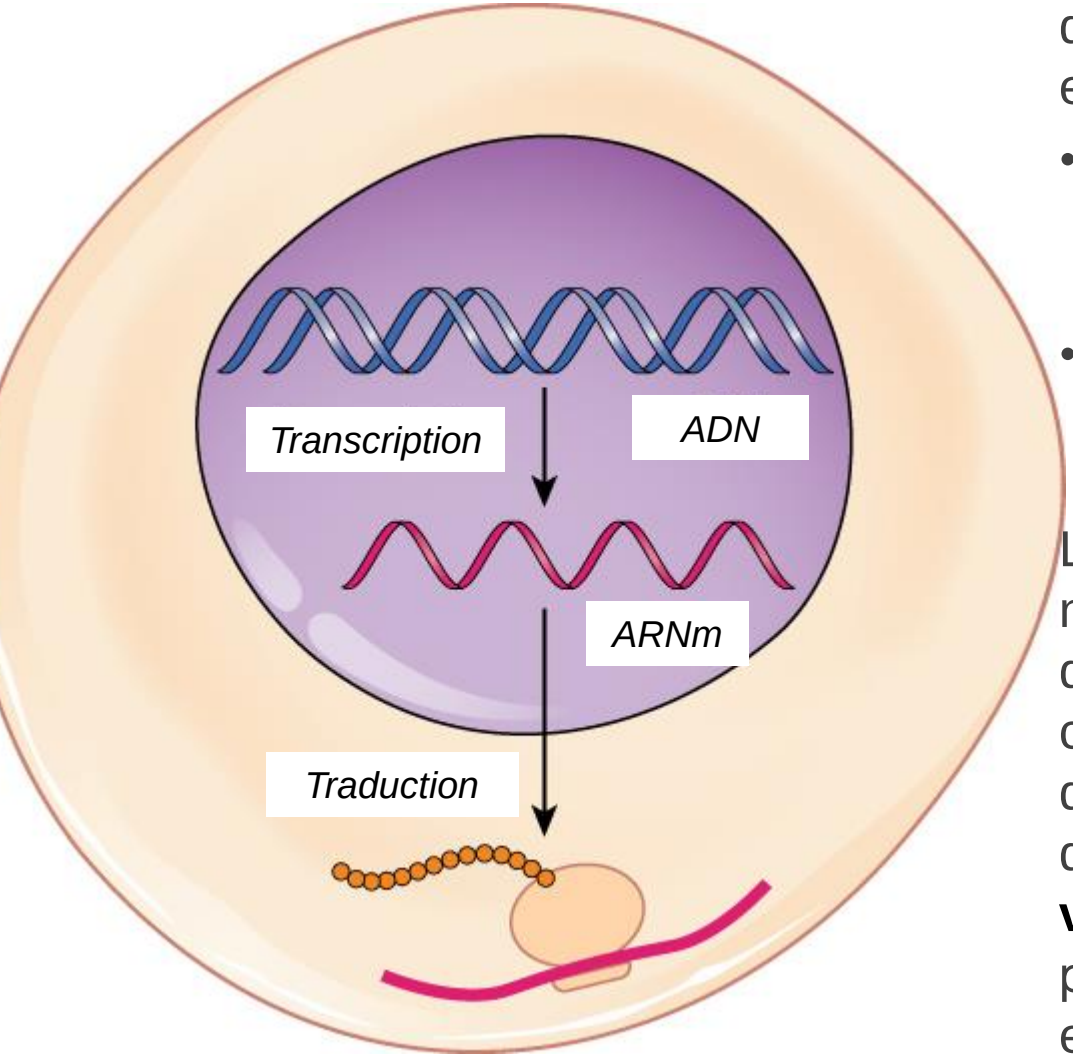
<u>Étape 2</u> : Traduction

- Les molécules d'ARNm sont **traduites** en protéines.

<u>Étape 1</u> : Transcription

- Les gènes de l'ADN sont **transcrits** en ARNm.

Obtention des protéines S à partir du SARS-CoV-2 : Du gène à la protéine



Les différentes étapes de création de la protéine ont lieu à différents endroits de la cellule :

- La transcription (ADN->ARNm) se produit dans le **noyau** de la cellule.
- La traduction (ARNm->protéine) se produit dans le **cytosol** de la cellule.

Le matériel ne pénètre naturellement ni dans le cytosol ni dans le noyau de la cellule. Les chercheurs ont donc mis au point des **nanoparticules lipidiques** et des **technologies de vectorisation virale** afin de faire pénétrer l'ADN et l'ARNm dans les emplacements cellulaires souhaités.

LES PROGRAMMES DE MISE AU POINT DE VACCIN

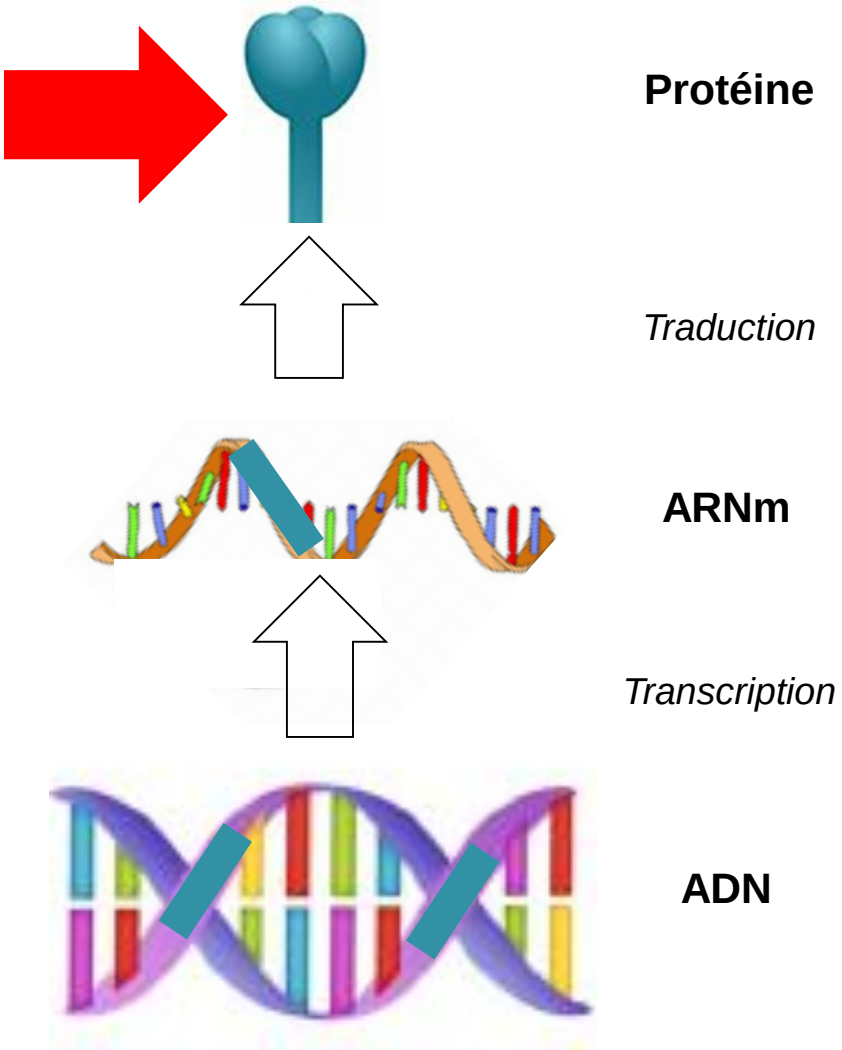
Les protéines, l’ARNm et les vecteurs viraux

Plateformes de vaccins

- Le Canada a conclu des ententes de principe avec sept entreprises de mise au point de vaccins afin qu'elles fournissent à la population canadienne des doses de vaccin dans le cas où Santé Canada évaluerait leur candidat-vaccin comme sans danger et efficace.

- Les vaccins en cours de mise au point auxquels la population canadienne pourrait d'abord avoir accès s'appuient sur trois technologies différentes :
  - **les sous-unités protéiques (dont les particules pseudo-virales [PPV]);**
  - **l'ARN messager (ARNm);**
  - **les vecteurs viraux.**

Les vaccins à sous-unités protéiques :



<u>Les vaccins à sous-unités protéiques :</u>

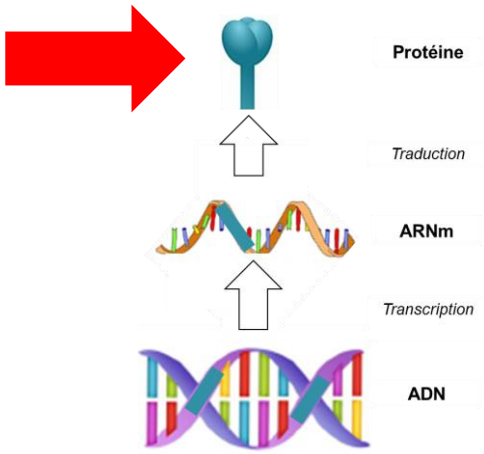
- consistent en des antigènes vaccinaux administrés sous forme de protéines prêtes à susciter la réaction immunitaire;
- s'appuient sur une technologie bien établie;
- entraînent une forte réponse anticorps;
- contiennent souvent des adjuvants;
- sont longs à fabriquer.

<u>Les vaccins à sous-unités protéiques contre la COVID-19 :</u>

Novavax

Sanofi

Les vaccins à particules pseudo-virales (PPV)



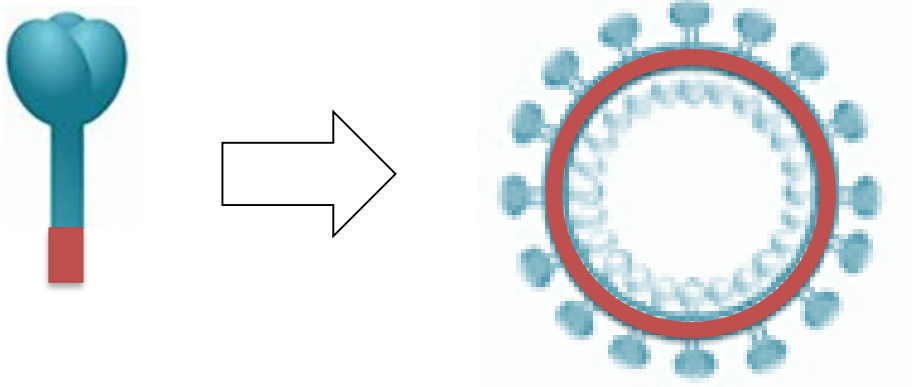


Image Micro and Nanotechnology in Vaccine Development

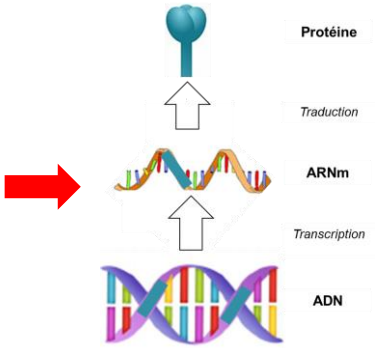
Les vaccins à PPV :

- consistent en des antigènes vaccinaux administrés sous forme de protéines prêtes à susciter la réaction immunitaire;
- s'appuient sur une technologie bien établie;
- entraînent une forte réponse anticorps;
- contiennent souvent des adjuvants;
- contiennent de multiples copies des antigènes;
- sont longs à fabriquer.

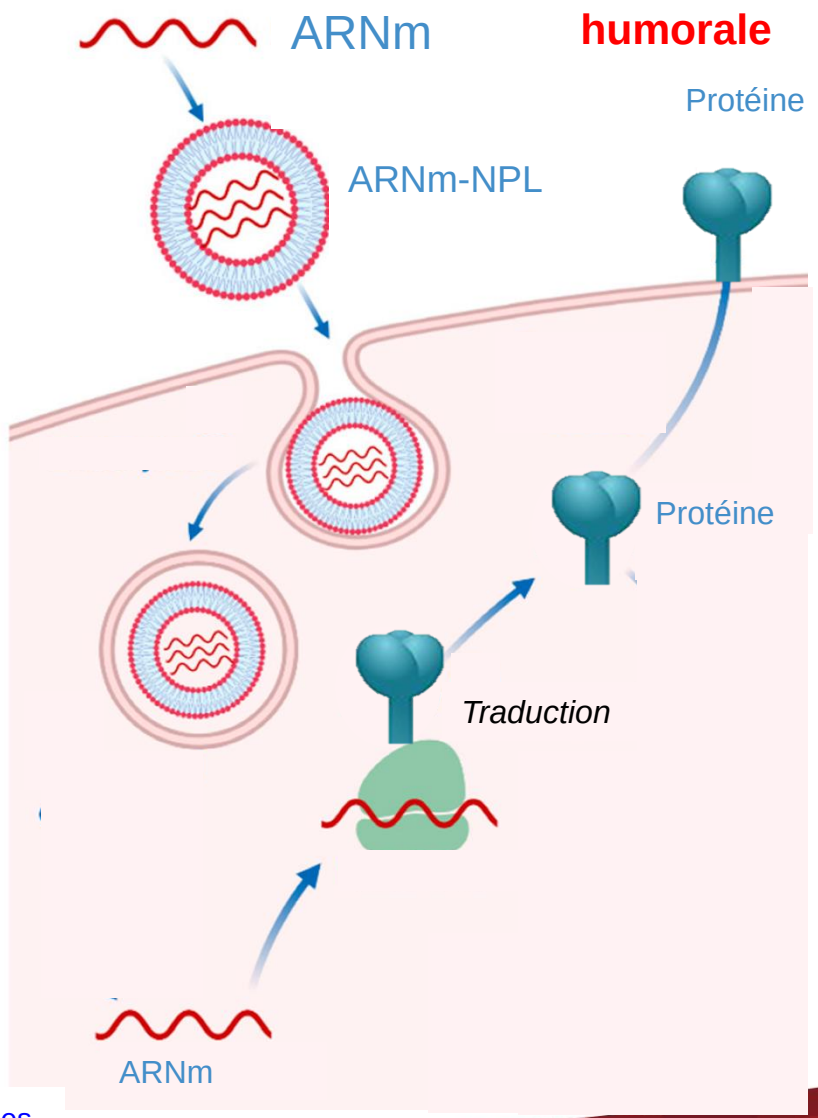
Les vaccins à PPV contre la COVID-19 :

Medicago

Les vaccins à ARN messager (ARNm) :



Réponses immunitaires cellulaire et humorale



Les vaccins à ARNm :

- Des nanoparticules lipidiques servent à livrer l'ARNm directement dans les cellules.
- L'ARNm contenant les gènes responsables de la production des spicules est traduit en protéines de spicule.
- La technologie à la base de ces vaccins est récente.
- La vaccination entraîne la production d'anticorps **et de cellules immunitaires** (dont des lymphocytes T).
- La fabrication et la livraison peuvent être faites rapidement.

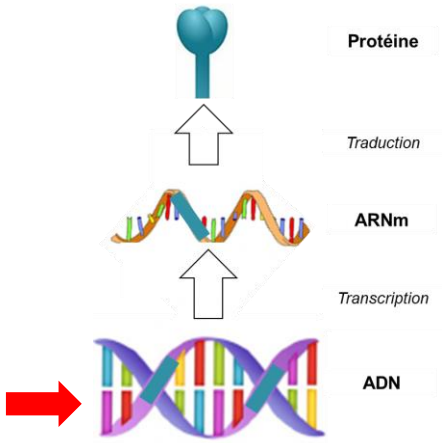
Les vaccins à ARNm :

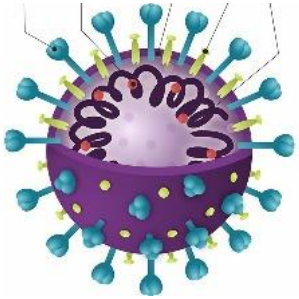
Moderna

Pfizer/BioNTech

Image: Opportunities and Challenges in the Delivery of mRNA-Based Vaccines

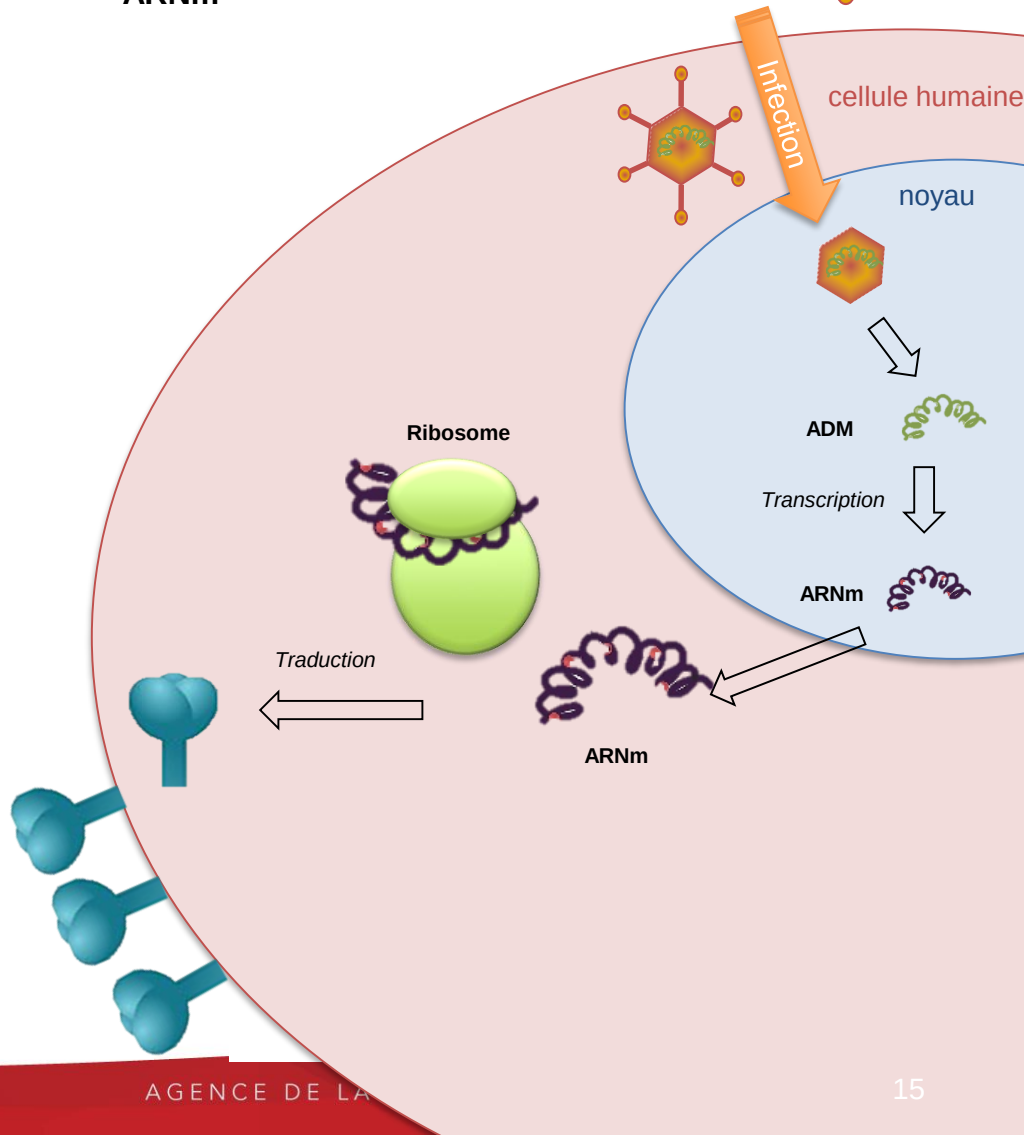
Les vaccins à vecteurs viraux contre la COVID-19





SARS-CoV-2

Vaccin à vecteur non réplicatif



<u>Les vaccins à vecteurs viraux :</u>

- Un adénovirus modifié sert de vecteur et transporte les gènes de production des spicules (l'ADN) dans la cellule.
- La vaccination entraîne la production d'anticorps et de cellules immunitaires (dont des lymphocytes T).
- La fabrication peut être faite rapidement.
- Il y a un potentiel d'interférence en cas d'immunité préexistante contre l'adénovirus.

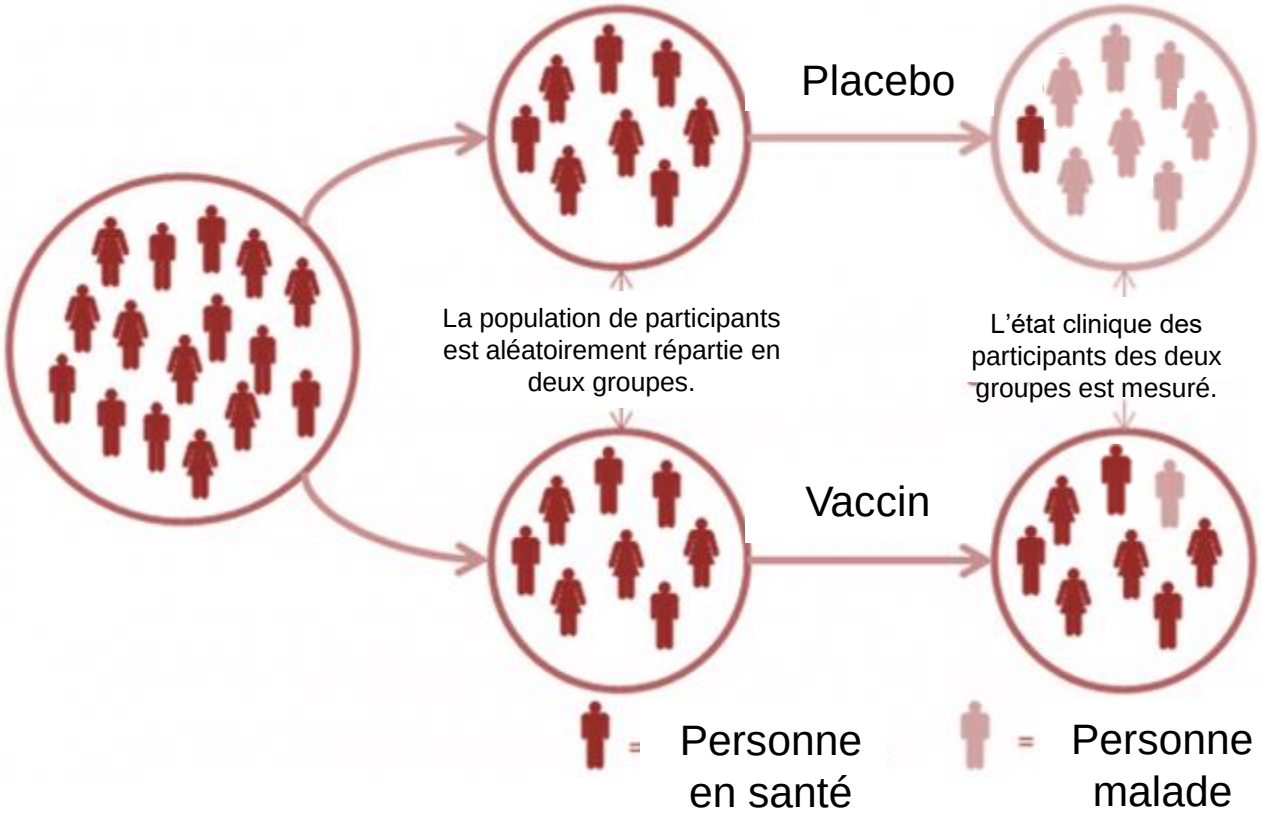
<u>Les vaccins à vecteurs viraux contre la COVID-19 :</u>

Janssen et Johnson & Johnson

AstraZeneca

L’évaluation de l’efficacité d’un vaccin

- L’efficacité d’un vaccin est le degré de protection contre la maladie dont bénéficient les personnes vaccinées par rapport à celles qui ne le sont pas.
- Les essais cliniques randomisés (ECR) constituent la meilleure méthode d’évaluation de l’efficacité d’un vaccin.



Incidence de la maladie dans le groupe placebo : (7/8)

Incidence de la maladie dans le groupe vacciné : (1/8)

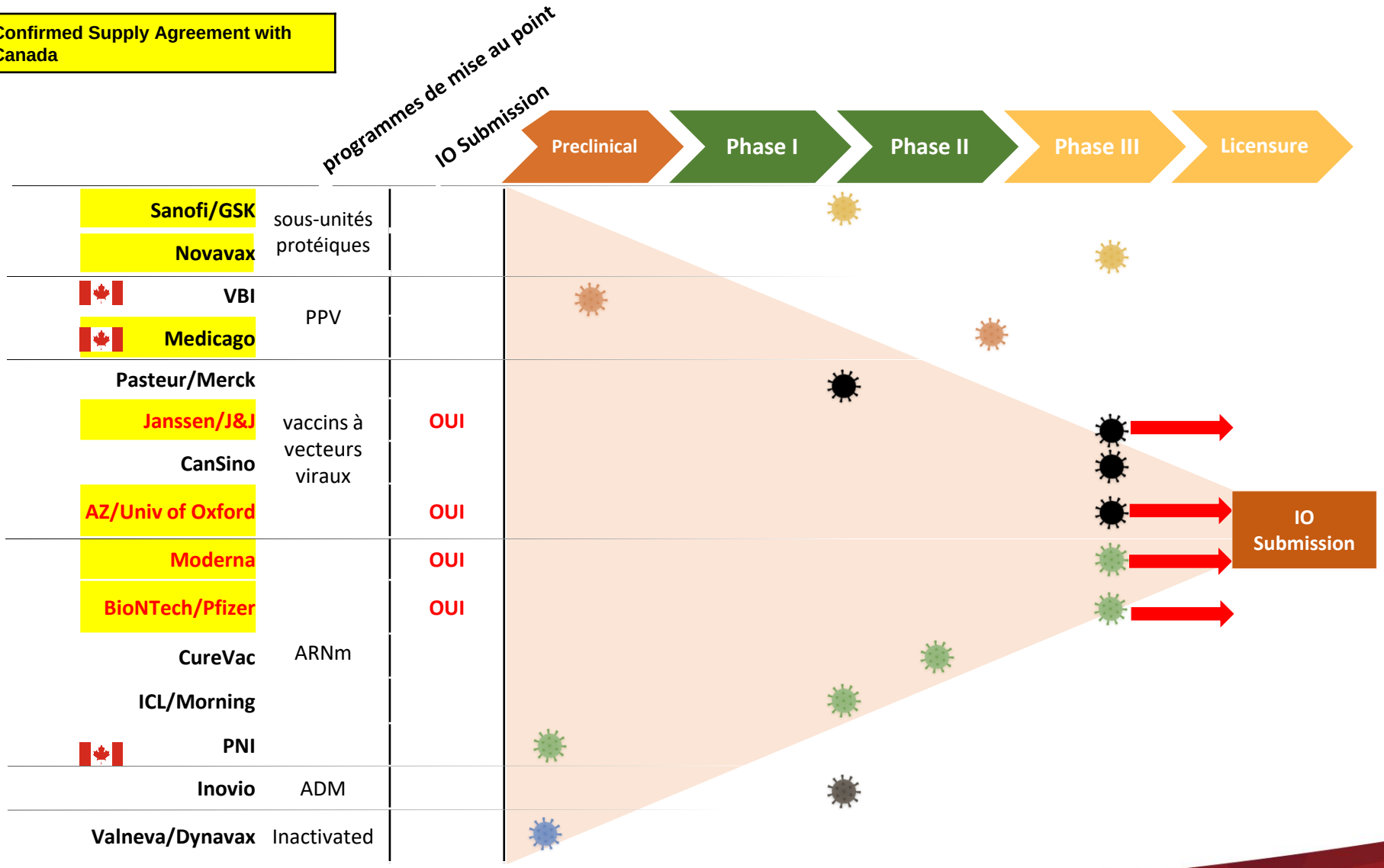
Efficacité du vaccin : ((7/8) – (1/8))/(7/8) = (6/7) = 86 %

Le groupe des personnes vaccinées connaîtrait 86 % moins de cas de la maladie qu’en l’absence de vaccination.

Updated 2020-12-03

COVID-19 Vaccine Development Landscape:

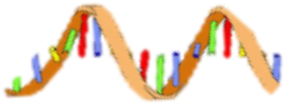
Confirmed Supply Agreement with Canada



IO : Arrêté d'urgence

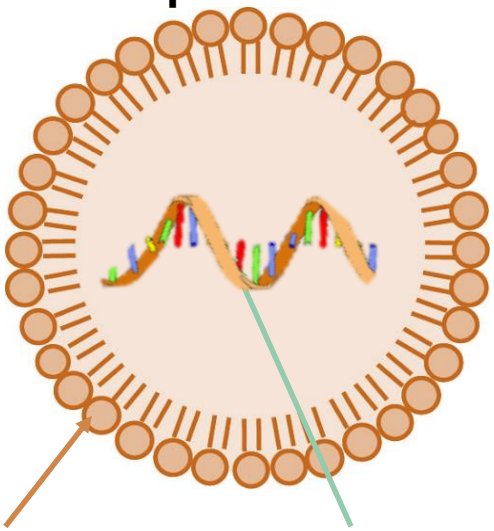
Les vaccins à ARNm : Moderna et Pfizer

ARNm



- L'antigène vaccinal est l'ARNm contenant le gène du spicule du SARS-CoV-2.
- L'ARNm est de nature très instable et ne peut pas de lui-même pénétrer dans la cellule afin d'être traduit en une protéine spiculaire.

ARNm encapsulé dans la NPL



- Les NPL à ARNm se composent de deux éléments :
  - l'ARNm,
  - les lipides.
- Les lipides permettent à l'ARNm de pénétrer dans la cellule, où le gène de spicule peut être traduit en protéines spiculaires.
- Tout comme l'huile, les lipides ne se mélangent pas bien à l'eau; les exigences d'entreposage et de manipulation des vaccins à ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques sont donc particulières (c'est-à-dire qu'il ne faut pas les agiter).

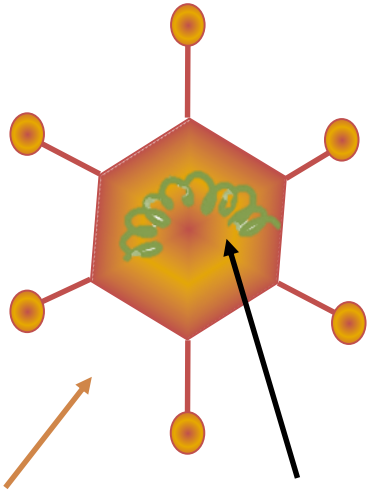
Image adapted from : **Solid Lipid Nanoparticles: A Potential Approach for Dermal Drug Delivery**

Vaccins à vecteurs viraux : AstraZeneca (Janssen/J&J)

ADN du gène de spicule du SRAS-CoV-2

- L'antigène vaccinal est l'ADN codant pour un gène de la protéine de spicule du SRAS-CoV-2.
- L'ADN est plus stable de l'ARN, mais ne peut pas pénétrer dans la cellule ou dans le noyau sans aide.

Vaccin à vecteurs viraux



- Les vaccins à vecteurs viraux se composent de deux éléments :
  - un ADN;
  - un virus vecteur non réplicatif (adénovirus).
- L'adénovirus transporte l'ADN (l'antigène vaccinal) dans la cellule et dans le noyau de la cellule.
- Les adénovirus sont beaucoup plus complexes que les particules lipidiques et possèdent des caractéristiques qui leur permettent d'être stables à des températures plus élevées (température du réfrigérateur ou température ambiante).

Vaccins à base de protéines : (Novavax, Sanofi)

Protéine de spicule du SRAS-CoV-2

- L'antigène vaccinal est la protéine de spicule du SRAS-CoV-2.

Vaccin à base de protéines

+ ***Adjuvant***

- ***Matrix M (Novavax)***
- ***AS03 (Sanofi)***

- Les vaccins à base de protéines peuvent être composés de deux éléments :
  - un antigène protéique;
  - un adjuvant.
- Pour déclencher une réponse immunitaire forte, les vaccins à base de protéines contiennent souvent un adjuvant.

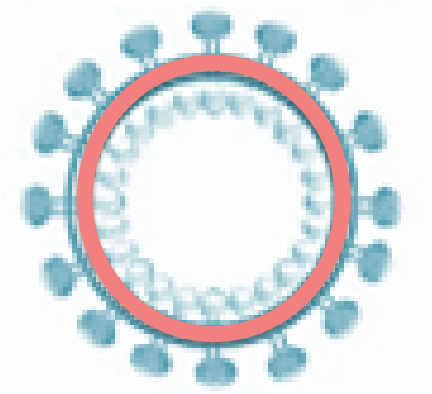
Vaccins à base de protéines : Vaccins à particules pseudo-virales (Medicago)

Protéine de spicule du SRAS-CoV-2

- L'antigène vaccinal est la protéine de spicule du SRAS-CoV-2.
- Une insertion à la base du spicule permet la formation de particules pseudo-virales (PPV).

Vaccins à PPV

- Les vaccins à PPV peuvent être composés de deux éléments :
  - un antigène protéique dans une PPV;
  - un adjuvant.



+

Adjuvant

- ***AS03 (Medicago)***

Pour obtenir de plus amples détails, voir le module 3.

Image tirée de Micro and Nanotechnology in Vaccine Development

Messages clés sur les candidats-vaccins contre la COVID-19

- *Il a été démontré que les protéines de spicule (antigènes) du SRAS-CoV-2 induisent une protection efficace contre la COVID-19 dans le cadre d'essais contrôlés randomisés.*

- *Le Canada a conclu des ententes de principe en vue de l'approvisionnement de la population canadienne en vaccins avec sept entreprises qui utilisent trois plateformes vaccinales différentes :*
  - *les sous-unités protéiques (dont les particules pseudo-virales);*
  - *l'ARNm;*
  - *les vecteurs viraux.*

- *Les plateformes technologiques de vaccins font appel à diverses méthodes pour administrer les antigènes et peuvent avoir des composantes différentes, mais elles visent toutes à administrer la protéine de spicule pour déclencher des réponses immunitaires protectrices.*

Ressources supplémentaires

Vaccins contre la COVID-19 autorisés au Canada :

https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/vaccins.html

Guide canadien d'immunisation

https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/guide-canadien-immunisation.html

Déclarations du Comité consultatif national de l'immunisation

https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-ccni.html