

Caractéristiques des vaccins candidats contre la COVID-19 et enjeux relatifs à leur utilisation au Québec

AVIS DU COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

7 octobre 2020

Contexte

L'émergence d'un nouveau coronavirus, le SRAS-CoV-2, entraînant une pandémie de maladies principalement respiratoires et pouvant être très graves, la COVID-19, a généré un intérêt sans précédent pour le développement de vaccins permettant de protéger la population et ultimement, de contrôler cette pandémie associée à un fardeau sanitaire et socio-économique sans précédent depuis la grippe espagnole survenue au début du vingtième siècle. Des investissements financiers massifs de la part des gouvernements, mais aussi du secteur privé, ont permis une accélération de la recherche fondamentale et des processus de développement précliniques et cliniques d'une grande quantité de vaccins candidats, de diverses natures à travers le monde. De nombreux gouvernements se sont engagés pour faciliter l'homologation des vaccins pour un usage chez l'humain, mettre en place les infrastructures industrielles pour une production rapide à grande échelle et établir des contrats avec certaines sociétés pharmaceutiques pour commander des doses avant la fin des études cliniques et des autorisations de mise en marché.

Dans une lettre datée du 4 septembre 2020, le Directeur général adjoint de la santé publique du Québec invitait l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) à fournir un avis sur les candidats vaccins les plus prometteurs et leurs caractéristiques, ainsi que les enjeux à considérer au sujet des candidats vaccins pour lesquels l'Agence de la santé publique du Canada a conclu des ententes anticipées. Le présent avis a pour but de fournir des informations relatives à ces questions pour faciliter la planification d'une éventuelle campagne de vaccination de masse impliquant les différents paliers de gouvernement et de nombreux acteurs du réseau de la santé. Cet avis ne couvre pas les objectifs spécifiques de santé publique qui pourraient être poursuivis advenant la disponibilité de vaccins, les stratégies à privilégier pour la mise en œuvre d'un programme de vaccination de masse en fonction des caractéristiques des vaccins disponibles, ou les groupes à prioriser et les principes éthiques qui devraient guider ces recommandations.

Une brève présentation de la méthodologie choisie et des sources d'information utilisées pour rédiger cet avis est suivie d'une présentation des avantages et des inconvénients des différentes catégories de vaccins, d'une description des caractéristiques des candidats vaccins les plus prometteurs, incluant ceux ayant fait l'objet d'ententes pour des achats anticipés par le gouvernement fédéral, ainsi que certains enjeux liés à leur utilisation sur le terrain.

Méthodologie et sources d'information

Depuis le début de la pandémie, plusieurs sites Web ont été spécialement créés pour recenser et suivre le développement des médicaments et vaccins contre la COVID-19. Parmi les plus intéressants, on note ceux de l'Organisation mondiale de la santé, de la London School of Hygiene and Tropical Medicine et du Milken Institute (tableau 1). Depuis le début du mois de mai 2020, ces différents sites ont été consultés sur une base hebdomadaire.

Les essais cliniques chez l'humain doivent normalement être enregistrés sur des sites Web dédiés et il en existe de nombreux. Le plus important est [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), car un enregistrement préalable des essais relatifs à un produit est une condition *sine qua non* pour obtenir une autorisation de mise en marché aux États-Unis. Au Canada, les essais cliniques chez l'humain de produits non autorisés pour une mise en marché doivent recevoir une permission de Santé Canada. [Un site Web](#) a été spécialement dédié aux médicaments et vaccins contre la COVID-19 (tableau 1). Ces deux sites en particulier ont été consultés de manière ciblée en fonction des signalements issus d'autres sources.

Pour identifier les études publiées dans des revues scientifiques après une révision par les pairs, la base de données PubMed a été consultée de manière bimensuelle en utilisant une série de mots-clés [(coronavirus OR SARS* OR COVID*) AND vaccin*].

Une veille médiatique a été également effectuée auprès de grands médias internationaux et nationaux, incluant CNN, le New York Times, le Washington Post, la BBC, The Guardian, Le Monde, Radio-Canada et La Presse. Les informations potentiellement intéressantes rapportées par ces médias ont fait l'objet de recherches ciblées.

Finalement, les informations sur les vaccins transmises par l'Agence de la santé publique du Canada et divers groupes de travail ont été une source d'information complémentaire.

Les différentes catégories de vaccins

Les vaccins peuvent être classés en plusieurs catégories en fonction de leur mode de fabrication (tableau 2). Chacune des catégories comporte des avantages et des inconvénients potentiels qui sont génériques. Des informations complémentaires peuvent être retrouvées dans une série d'articles de revue (Bennet et coll., 2020; Speiser et coll., 2020; Coughlan, 2020; Pardi et coll., 2018; Wang et coll., 2020; Hobernik et coll., 2018; Petrovski, 2016). De manière générale, tous les candidats vaccins ont pour but de générer des anticorps sériques qui ciblent la protéine spiculaire et neutralisent l'attachement du virus aux cellules de l'hôte, en plus de stimuler une immunité cellulaire se traduisant par l'activation de cellules de type CD4 et CD8 qui procurent, respectivement, une mémoire immunitaire et une capacité de détruire les cellules de l'hôte infectées par un virus.

Une des craintes suscitées par les nouveaux vaccins est l'induction d'une aggravation de la maladie plutôt qu'une atténuation ou une suppression de l'infection, ce qui est appelé le '*vaccine-induced disease enhancement*' (Speiser et coll., 2020; Arvin et coll., 2020; Lee et coll., 2020). Dans le passé, de tels phénomènes ont été constatés avec des vaccins contre la rougeole, le virus respiratoire syncytial et la dengue. Les mécanismes qui peuvent expliquer une réponse immunitaire vaccinale paradoxale sont encore mal compris. Une réponse majoritairement de type Th2 plutôt que Th1, des anticorps faiblement neutralisants, une exacerbation de l'activité des cellules CD8 ou une production élevée de cytokines pro-inflammatoires peuvent jouer un rôle. Il est possible de prévoir ce type de réponse avant les essais cliniques chez l'humain dans une certaine mesure, mais pas complètement. Les preuves d'innocuité apportées par des

tests *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ne sont pas complètement prédictives. En conséquence, les études de Phase 3 impliquant un grand nombre de sujets avec un recul suffisant sont indispensables pour démontrer la sécurité de tout nouveau vaccin. Une alternative consistant à soumettre un nombre limité de sujets vaccinés à un 'challenge' avec un virus sauvage a été proposée, mais non encore réalisée vu les problèmes éthiques que cela pose en l'absence de traitement hautement efficace de la maladie (Eyal et coll., 2020).

Les vaccins qui pourraient protéger contre la COVID-19 du fait d'un effet non spécifique *off-target* constituent une catégorie spéciale. Il s'agit de vaccins vivants atténués (BCG, rougeole, polio) qui, en plus de stimuler les mécanismes de l'immunité acquise spécifique humorale et cellulaire, activent les mécanismes de l'immunité innée non spécifique (Moorlag et coll., 2019; Netea et coll., 2020). Il s'agit de l'immunité entraînée (*trained immunity*) qui consiste en une reprogrammation fonctionnelle des cellules impliquées dans l'immunité naturelle, ce qui entraîne une réponse augmentée lors d'une nouvelle stimulation. Cette reprogrammation fait appel à des mécanismes épigénétiques et métaboliques sans modification du génome. Les lignées cellulaires qui interviennent dans l'immunité entraînée comprennent les cellules souches médullaires qui se transforment en monocytes et en macrophages qui se retrouvent dans la circulation et les tissus, ainsi que les cellules tueuses naturelles (*natural killer cells*). De nombreux métabolites interviennent dans les processus de défense, incluant des cytokines. Certaines cellules épithéliales et des fibroblastes peuvent également être reprogrammés pour participer à l'immunité entraînée. Il existe beaucoup d'incertitude quant à la durée de cette reprogrammation qui semble s'atténuer avec le temps, mais certains ont évoqué une reprogrammation de longue durée.

Les vaccins les plus prometteurs et les plus avancés et leurs caractéristiques

Dès que le virus responsable de la pandémie de la COVID-19 a été identifié et son génome décodé, des travaux de recherche et de développement de vaccins ont débuté en Chine tout d'abord et dans un grand nombre d'autres pays incluant le Canada par la suite. Rapidement, deux groupes se sont constitués. L'échappée de tête comporte des produits développés par des grandes sociétés ayant une expertise reconnue dans le domaine des vaccins, des soutiens institutionnels, une capacité de production à grande échelle et des connexions scientifiques au niveau international permettant de réaliser des études de Phase 3 dans des pays connaissant une incidence élevée et soutenue de la COVID-19. Ces grandes sociétés se sont souvent appuyées sur des candidats émanant de petites sociétés novatrices, mais avec des moyens limités. Quelques '*outsiders*' se sont glissés dans cette échappée de tête, en partie grâce à des appuis institutionnels et politiques. Aucun candidat vaccin d'origine canadienne ne figure dans ce groupe de tête. Le reste du peloton connaît un développement plus lent et incertain quant à l'aboutissement des différents projets. Une fois que le marché comportera des vaccins autorisés, il sera difficile de justifier un essai de Phase 3 incluant un placebo comme comparateur. Démontrer une non-infériorité par rapport à un vaccin de référence modérément efficace ne sera pas chose simple en termes d'effectifs à viser et de recrutement.

À la date du 29 septembre 2020, le registre de la London School of Hygiene and Tropical Medicine recensait 247 candidats vaccins en développement, incluant 45 produits soumis à des tests cliniques en cours. Dans ce total, il y avait 32 vaccins basés sur une plateforme d'ARN messenger, 19 sur une plateforme ADN, 31 sur un vecteur viral sans multiplication et 21 avec multiplication, 14 vaccins inactivés, 4 vaccins vivants atténués, 77 vaccins protéiniques, 15 à particules pseudovirales et 34 de type autre ou inconnu. À cela, il faut ajouter les vaccins déjà homologués qui pourraient apporter une protection via un effet non spécifique *off-target*. Le registre des essais cliniques *ClinicalTrials.gov* recensait à la même date 19 études de Phase 3 portant sur le BCG, 2 autres sur le vaccin rougeole atténué et 2 dernières sur le vaccin polio oral. Les principales caractéristiques des produits les plus avancés (étude de Phase 3), préachetés par le Canada ou présentement autorisés pour un essai clinique au Canada sont décrites dans le tableau 3.

Les vaccins faisant l'objet d'une entente anticipée et les enjeux relatifs à leur utilisation

En date du 30 septembre 2020, le gouvernement fédéral du Canada avait signé des accords pour l'achat anticipé de vaccins contre la COVID-19 avec 6 sociétés pharmaceutiques (tableaux 3 et 4). Par ailleurs, un contrat a été signé pour la fourniture de matériel devant permettre l'administration de ces vaccins, incluant 80 millions de seringues et aiguilles (Services publics et Approvisionnement Canada, 2020).

La politique suivie par le gouvernement fédéral pour l'approvisionnement en vaccins a évolué depuis le début de la pandémie. En juillet 2020, le gouvernement s'est orienté vers des achats anticipés via des contrats bilatéraux avec le secteur privé (Innovation, Sciences et Développement économique Canada 2020). À ce moment, les sociétés pharmaceutiques citées au tableau 3 avaient déjà établi des ententes de fournitures avec d'autres gouvernements. Les termes exacts de ces contrats ne sont pas connus, ni les priorisations dans les livraisons que chaque société décidera. Il est très possible que les premières livraisons au Canada débutent au compte-gouttes et s'accélèrent de manière graduelle. Il est donc indispensable pour le Québec d'identifier, de manière fine et ordonnée, les groupes à prioriser dans l'hypothèse d'une campagne d'immunisation.

Santé Canada a prévu des procédures accélérées pour l'évaluation et l'autorisation de mise en marché des vaccins candidats contre la COVID-19 (Santé Canada, 2020). Tous les essais de Phase 3 relatifs aux vaccins ayant fait l'objet d'achats anticipés seront réalisés à l'extérieur du Canada et il est probable que des données qui seront disponibles quant à leur sécurité, leur immunogénicité et leur efficacité seront très partielles et concerneront en grande partie des adultes jeunes et en santé. Il sera donc nécessaire d'élargir les indications des vaccins disponibles sur la base d'opinion d'experts. Un élargissement des indications à des personnes âgées immunocompétentes ou qui présentent des comorbidités n'affectant pas de manière importante le système immunitaire ne devrait pas poser beaucoup de problèmes. Un élargissement des indications sera plus difficile pour les enfants, les femmes enceintes et les personnes très fragiles ou avec une immunodéficiences en l'absence de solides données probantes sur la sécurité dans chacun de ces groupes. Il est également probable que des données sur la capacité des vaccins à diminuer la contagiosité et générer un effet de cocooning et une immunité collective ne seront pas disponibles avant que des programmes d'immunisation de masse aient été analysés.

Parmi les candidats vaccins ayant fait l'objet d'achats anticipés, deux sont basés sur un vecteur constitué d'un adénovirus ayant perdu sa capacité à se multiplier chez l'hôte et qui exprime l'antigène de la protéine spiculaire du SRAS-CoV-2. Les résultats des essais de Phases 1 et 2 concernant de tels vaccins ont mis en évidence une interférence immunitaire lorsque le récipiendaire possède déjà des anticorps dirigés contre le vecteur adénoviral (Folegatti et coll. 2020; Zhu et coll. 2020; Logunov et coll. 2020). Pour minimiser ce problème, des stratégies ont été d'utiliser un adénovirus provenant du chimpanzé pour le vaccin ChAdOx1-5/AZD1222 (Folegatti et coll. 2020) ou d'utiliser deux adénovirus humains différents pour le Spoutnik 5 (Logunov et coll., 2020). Des études de séroprévalence concernant les adénovirus ont mis en évidence une variabilité des taux en fonction du type de virus, de l'âge et de la région (Mennechet et coll. 2019). Dans cet article de revue, aucune étude canadienne de séroprévalence n'était mentionnée. Une prévalence élevée d'anticorps dirigés contre les adénovirus de types 5 et 26, en particulier, pourrait avoir des répercussions sur l'efficacité des vaccins utilisant ces vecteurs (Coughlan et coll. 2020). *A priori*, la plupart des vaccins faisant l'objet d'une entente anticipée seront autorisés pour un calendrier comportant deux doses espacées de 3 à 4 semaines (tableau 4). Advenant des livraisons initiales de petites quantités de vaccins, il sera tentant d'offrir une première dose au plus grand nombre possible d'individus dans les groupes prioritaires et d'attendre la livraison ultérieure d'une plus grande quantité pour administrer la seconde dose. Une telle stratégie étagée ne pourra être recommandée qu'en fonction des données disponibles sur les réponses immunologiques après une première et deuxième dose.

Advenant des livraisons de différents vaccins, se posera la question de qui vacciner avec chacun d'entre eux. On pourrait, par exemple, privilégier les vaccins les plus immunogènes pour les groupes qui répondraient moins bien (les personnes avec une immunodéficiência ou très âgées, par exemple) ou encore, réserver les vaccins avec les données d'innocuité les plus robustes pour des groupes dans lesquels ce critère est particulièrement important (les femmes enceintes et enfants, par exemple). L'utilisation de calendriers mixtes comportant un vaccin pour la première dose et un autre pour la seconde ne sera possible que si des données probantes supportent cette manière de faire.

Certains candidats vaccins, surtout ceux de nature protéinique ou micro-particulaire, comportent un adjuvant. Certains de ces adjuvants ont déjà été utilisés à grande échelle (AS03, par exemple), d'autres non (Saponine Matrix-M1, par exemple). L'utilisation d'un adjuvant est un atout pour la vaccination des personnes ayant une fonction immunitaire amoindrie. Par contre, un vaccin adjuvanté est souvent déconseillé pour les enfants et les femmes enceintes lorsque des données robustes de sécurité ne sont pas disponibles.

La stabilité des vaccins lors de leur distribution, entreposage et utilisation sur le terrain est un élément critique pour la mise en œuvre d'un programme de vaccination. Certains vaccins, notamment ceux produits à partir d'un ARN messager, sont particulièrement fragiles et doivent être conservés à -20 °C ou même -70 °C dans leur forme actuelle (tableau 4). Des travaux sont en cours avec pratiquement tous les candidats vaccins pour améliorer leurs performances en termes de conservation et d'utilisation sur le terrain. Ces travaux pourraient retarder les processus d'autorisation, car toute modification dans la formulation d'un produit peut avoir des conséquences quant à son immunogénicité et son efficacité. Ainsi, dans une étude de Phase 1-2 portant sur le vaccin russe Spoutnik 5, la réponse immunitaire sérique s'est avérée meilleure avec le produit congelé que lyophilisé, ce dernier étant *a priori* plus stable (Logunov et coll. 2020).

Finalement, il sera nécessaire de mettre en place une communication adaptée et informative sur l'ensemble des enjeux entourant le ou les vaccins qui seront utilisés dans le cadre d'un programme d'immunisation de masse au Québec.

Conclusion

Le développement de vaccins actifs contre la COVID-19 est un domaine en pleine ébullition et les données disponibles varient de jour en jour. L'état des lieux qui est présenté dans ce rapport expose les connaissances à la fin du mois de septembre 2020. Des mises à jour seront nécessaires et il est très probable que les plans de mise en œuvre d'une campagne de vaccination de masse au Québec seront adaptés lorsque les premières livraisons seront confirmées, et en fonction des quantités et caractéristiques finales des vaccins livrés et de la situation épidémiologique qui prévaudra à ce moment.

Références

Arvin AM, et coll. A perspective on potential antibody- dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):353-363.

Bennet BM, et coll. Review of Current Vaccine Development Strategies to Prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Toxicol Pathol*. 2020 Sep 14: ahead of print.

Corbett KS, et coll. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. *N Engl J Med*. 2020 Jul 28;NEJMoa2024671.

Coughlan L. Factors Which Contribute to the Immunogenicity of Non-replicating Adenoviral Vected Vaccines. *Front Immunol*. 2020 May 19;11:909.

Eyal N, et coll. Human Challenge Studies to Accelerate Coronavirus Vaccine Licensure. *J Infect Dis*. 2020 May 11;221(11):1752-1756.

Feng L, et coll. An adenovirus-vectored COVID-19 vaccine confers protection from SARS-COV-2 challenge in rhesus macaques. *Nat Commun*. 2020 Aug 21;11(1):4207.

Folegatti PM, et coll. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a Phase 1/2, single-blind, randomized controlled trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):467-478.

Gao Q, et coll. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*. 2020 Jul 3;369(6499):77-81.

Giamarellos-Bourboulis EJ, et coll. ACTIVATE : randomized clinical trial of BCG vaccination against infection in the elderly. *Cell*. 2020 Sep 1;S0092-8674(20)31139-9

Graham SP, et coll. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. *NPJ Vaccines*. 2020 Jul 27;5:69.

Hobernik D, et coll. DNA Vaccines-How Far From Clinical Use? *Int J Mol Sci*. 2018 Nov 15;19(11):3605.

Innovation, Sciences et Développement économique Canada. Le gouvernement du Canada annonce d'importantes mesures pour traiter et prévenir la COVID-19 par l'entremise de vaccins et de thérapies. Ottawa (ON) : Gouvernement du Canada, 2020. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/innovation-sciences-developpement-economique/nouvelles/2020/08/le-gouvernement-du-canada-annonce-dimportantes-mesures-pour-traiter-et-prevenir-la-covid-19-par-lentremise-de-vaccins-et-de-therapies.html>

Jackson LA, et coll. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 Jul 14; *N Engl J Med*. 2020 Jul 14;NEJMoa2022483.

Kamat S, et coll. BCG Against SARS-CoV-2: Second Youth of an Old Age Vaccine? *Front Pharmacol*. 2020 Jul 9;11:1050.

Keech C, et coll. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Sep 2;NEJMoa2026920.

Lee WS, et coll. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol*. 2020 Oct;5(10):1185-1191.

Logunov DY, et coll. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised Phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020 Sep 26;396(10255):887-897.

Mahase E. Covid-19: Oxford researchers halt vaccine trial while adverse reaction is investigated. *BMJ*. 2020 Sep 9;370:m3525.

Mennechet FJD, et coll. A review of 65 years of human adenovirus seroprevalence. *Expert Rev Vaccines*. 2019 Jun;18(6):597-613.

Mercado NB, et coll. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*. 2020 Jul 30. Epub ahead of print.

Moorlag SJCJM, et coll. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Dec;25(12):1473-1478.

Mulligan MJ, et coll. Phase 1/2 study to describe the safety and immunogenicity of a COVID-19 RNA vaccine candidate (BNT162b1) in adults 18 to 55 years of age: interim report. *MedRxiv preprint*, 2020. Disponible à : <https://doi.org/10.1101/2020.06.30.20142570>

Netea MG, et coll. Trained Immunity: a Tool for Reducing Susceptibility to and the Severity of SARS-CoV-2 Infection. *Cell*. 2020 May 28;181(5):969-977.

Pardi N, et coll. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Apr;17(4):261-279.

Petrovsky N. SARS coronavirus infections of the lower respiratory tract and their prevention. Dans: *The Microbiology of Respiratory System Infections*. Volume 1 in *Clinical Microbiology: Diagnosis, Treatments and Prophylaxis of Infections 2016*, 45-53. Disponible à : <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-804543-5.00003-8>

Sadoff J, et coll. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a Phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *MedRxiv preprint*, 2020. Disponible à : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.23.20199604v1.full.pdf>

Sahin U, et coll. Concurrent human antibody and TH1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine. *MedRxiv preprint*, 2020. Disponible à : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.17.20140533v1.full.pdf>

Santé Canada. Médicaments et vaccins pour la COVID-19. Ottawa (ON) : Gouvernement du Canada, 2020. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/a-propos.html#reponse>

Services publics et Approvisionnement Canada. Le gouvernement du Canada signe de nouvelles ententes pour obtenir un candidat-vaccin et un traitement supplémentaires contre la COVID-19. Ottawa (ON) : Gouvernement du Canada, 2020. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/services-publics-approvisionnement/nouvelles/2020/09/le-gouvernement-du-canada-signe-de-nouvelles-ententes-pour-obtenir-un-candidat-vaccin-et-un-traitement-supplementaires-contre-la-covid-19.html>

Speiser DE, et coll. COVID-19: Mechanisms of Vaccination and Immunity. *Vaccines* (Basel). 2020 Jul 22;8(3):E404.

Tian JH, et coll. SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 elicits immunogenicity in baboons and protection in mice. *bioRxiv preprint*, 2020. Disponible à : <https://doi.org/10.1101/2020.06.29.178509>

van Doremalen N, et coll. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*. 2020 Jul 30. Preprint.

Wang F, et coll. An Evidence Based Perspective on mRNA-SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Med Sci Monit*. 2020 May 5;26:e924700.

Xia S, et coll. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020 Aug 13;324(10):1–10.

Zhu FC, et coll. (a). Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase 2 trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):479-488.

Zhu FC et coll. (b). Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5, vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020 Jun 13;395(10240):1845-1854.

Tableau 1 Principales sources d'information concernant les vaccins contre la COVID-19 en développement

WHO Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines : <https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

Lancet Global Coronavirus COVID-19 Clinical Trial Tracker : <https://www.covid-trials.org/>

London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM) COVID-19 vaccine development pipeline : https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/

Milken Institute COVID-19 Treatment and Vaccine Tracker : https://docs.google.com/spreadsheets/d/16DbPhF9OD0MHHtCR12of6yUcfiRzP_-XGkynEbnipds/edit#gid=2075421071

ClinicalTrials.gov : <https://clinicaltrials.gov/>

Health Canada List of authorized clinical trials for drugs and vaccines for COVID-19 : <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-clinical-trials/list-authorized-trials.html>

Tableau 2 Caractéristiques, qualités et défauts potentiels des vaccins candidats contre la COVID-19

Type	Caractéristiques	Qualités	Défauts
Vivant atténué	Produit à partir d'une souche virale atténuée	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Approche largement éprouvée ▶ Le vaccin comporte plusieurs antigènes ▶ Induction d'une immunité humorale et cellulaire 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Procédés pour l'atténuation non validés ▶ Risque de retour à la forme sauvage ▶ Production nécessite des laboratoires sécurisés
Inactivé	Produit à partir d'une souche virale inactivée	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Approche largement éprouvée ▶ Le vaccin comporte plusieurs antigènes ▶ Induction d'une immunité humorale et cellulaire ▶ Stabilité du vaccin sur le terrain 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ L'intégrité des antigènes ciblés pourrait être altérée par le procédé d'inactivation ▶ Réponse immunitaire pourrait être faible et un adjuvant nécessaire ▶ Possible risque augmenté d'infection ou d'aggravation de la maladie par des anticorps non fonctionnels comme constaté dans certaines études chez l'animal ▶ Production nécessite des laboratoires sécurisés
Protéinique	Peptidique (spicule viral) ou sous-unitaire (région d'un spicule viral)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Approche largement éprouvée ▶ Stabilité du vaccin sur le terrain 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Privilégie la réponse humorale ▶ Risque de produire des anticorps avec faible affinité ▶ Risque de maladie aggravée par des anticorps non fonctionnels ▶ Réponse immunitaire pourrait être faible et un adjuvant nécessaire
Particulaire	Nanoparticule ou particule pseudovirale	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Approche novatrice mais déjà réussie pour des vaccins autorisés (VHB, VPH, Zona) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Réponse immunitaire pourrait être faible et un adjuvant nécessaire ▶ Stabilité du vaccin sur le terrain incertaine
Vecteur viral	Avec ou sans multiplication	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Approche novatrice mais déjà réussie pour des vaccins pour animaux ▶ Induction d'une immunité humorale et cellulaire 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Approche novatrice avec un seul exemple de vaccin autorisé chez l'humain (Ebola) ▶ Risque d'interférence causée par des anticorps dirigés contre le virus vecteur ▶ Effets secondaires importants

Tableau 2 Caractéristiques, qualités et défauts potentiels des vaccins candidats contre la COVID-19 (suite)

Type	Caractéristiques	Qualités	Défauts
ARNm	Brin d'ARNm stabilisé qui doit s'intégrer au cytoplasme de cellules de l'hôte	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Développement rapide à partir d'une plateforme générique ▶ Possibilité de production rapide à grande échelle ▶ Induction d'une immunité humorale et cellulaire 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Approche novatrice, mais peu d'expérience avec des vaccins pour l'humain (un seul vaccin autorisé : Ebola) ▶ Effets secondaires importants ▶ Réponse immunitaire pourrait être faible ▶ Stabilité du vaccin sur le terrain incertaine ▶ Risque théorique de tolérance génétique
ADN	Brin d'ADN stabilisé qui doit s'intégrer au nucléoplasme de cellules de l'hôte	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Induction d'une immunité humorale et cellulaire ▶ Possibilité de production rapide à grande échelle ▶ Stabilité sur le terrain 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Approche novatrice, mais pas encore aboutie pour des vaccins pour l'humain (mais bien pour usage vétérinaire) ▶ Nécessite un vecteur ou une méthode de transport pour atteindre le noyau des cellules immunitaires ▶ Risque théorique de mutation génomique chez l'hôte (non constaté chez l'animal) ▶ Réponse immunitaire pourrait être faible ▶ Risque théorique d'induction d'une tolérance immunitaire
Vaccins 'off-target'	Vaccin vivant atténué dirigé contre autre maladie (BCG, rougeole, polio oral)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Vaccins homologués ▶ Disponibles en grande quantité (sauf BCG) ▶ Calendrier comportant une seule dose ▶ Sécurité établie 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Immunité de faible amplitude et potentiellement de courte durée ▶ Délais pour l'apparition de l'immunité (BCG)

Tableau 3 Caractéristiques des vaccins candidats prometteurs contre la COVID-19 (30 septembre 2020)

Compagnie	Plateforme	Nom	Stade de développement	Caractéristiques	Références
Sinovac	Vaccin inactivé adsorbé	PiCoVacc	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Phase 3 : Brésil, Indonésie ▶ Codes : NCT04456595 669/UN6.KEP/EC/2020 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Technologie largement éprouvée pour des vaccins ▶ Induction d'anticorps neutralisants et protecteurs chez le macaque 	Gao et coll., 2020
Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	Vaccin inactivé cultivé sur cellule Vero avec adjuvant aluminium	-	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Phase 3 : Émirats arabes unis ▶ Code : ChiCTR2000034780 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Technologie largement éprouvée pour des vaccins ▶ Induction d'anticorps neutralisants chez l'humain en Phase 1 ▶ Effets secondaires mineurs et peu fréquents 	Xiao et coll., 2020
Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	Vaccin inactivé cultivé sur cellule Vero avec adjuvant aluminium	-	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Phase 3 : Émirats arabes unis ▶ Argentine ▶ Codes : ChiCTR2000034780 NCT04560881 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Technologie largement éprouvée pour des vaccins ▶ Peu d'information disponible quant aux résultats des études concernant ce vaccin 	
Novavax*	Nanoparticule composée de la glycoprotéine spiculaire (S) produite par recombinaison avec une saponine végétale (Matrix-M1) comme adjuvant	NVX-CoV2373 ARS-CoV-2	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Phase 3 : Royaume-Uni ▶ Code : 2020-004123-16 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Technologie largement éprouvée pour des vaccins ▶ Induction d'anticorps sériques neutralisants protecteurs et d'une réponse cellulaire impliquant les CD4 et CD8 chez l'animal (souris et babouins) ▶ Induction d'anticorps sériques neutralisants et d'une réponse cellulaire impliquant les CD4 de type Th1 chez l'homme ▶ Deux doses et adjuvant nécessaires ▶ Effets secondaires mineurs ▶ Stabilité sur le terrain probable 	Tian et coll., 2020 Keech et coll., 2020

Tableau 3 Caractéristiques des vaccins candidats prometteurs contre la COVID-19 (30 septembre 2020) (suite)

Compagnie	Plateforme	Nom	Stade de développement	Caractéristiques	Références
Sanofi-GSK*	Vaccin protéinique recombinant constitué de la protéine spiculaire produite par une plateforme utilisant le baculovirus et d'un adjuvant (AS03)		<ul style="list-style-type: none"> ▶ Phase 1 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Plateforme déjà utilisée pour produire un vaccin influenza autorisé dans plusieurs pays 	
Medicago	Particule pseudovirale produite à partir de plantes et avec adjuvant : AS03 ou CpG1018		<ul style="list-style-type: none"> ▶ Phase 1 : essai autorisé au Canada ▶ Code : NCT04450004 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Pas de résultats encore publiés 	
University of Oxford/AstraZeneca*	Vecteur viral sans multiplication basé sur un adénovirus de chimpanzé de type Ad5	ChAdOx1-S /AZD1222	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Phase 3 : Royaume-Uni, États-Unis, Brésil, Russie ▶ Codes : ISRCTN89951424 NCT04516746 NCT04540393 NCT04400838 NCT04536051 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Vecteur est un adénovirus du chimpanzé ▶ Induction d'une réponse humorale et cellulaire préférentielle de type Th1 chez l'animal ▶ Protection contre la pneumonie, mais non contre la multiplication du virus dans le pharynx chez le macaque ▶ Induction d'anticorps neutralisants chez l'humain ▶ Réponse améliorée après une deuxième dose ▶ Peu de détails sur la nature de la réponse cellulaire chez l'humain ▶ Réponses humorales et cellulaires affectées par la présence d'anticorps dirigés contre le vecteur ▶ Effets secondaires fréquents : douleurs locales et fièvre chez environ 50 % des vaccinés ▶ Signal d'effet indésirable sérieux (myélite transverse) 	<p>Mahase et coll., 2020</p> <p>Graham et coll., 2020</p> <p>van Doremalen et coll., 2020</p> <p>Folegatti et coll., 2020</p>

Tableau 3 Caractéristiques des vaccins candidats prometteurs contre la COVID-19 (30 septembre 2020) (suite)

Compagnie	Plateforme	Nom	Stade de développement	Caractéristiques	Références
CanSino/Beijing Institute of Biotechnology	Vecteur viral sans multiplication basé sur un adénovirus humain de type Ad5	Ad5-nCoV	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Phase 3 : Pakistan, Russie ▶ Codes : NCT04526990 NCT04540419 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Induction d'anticorps protecteurs chez le macaque ▶ Induction d'une réponse humorale et cellulaire chez l'humain avec production d'anticorps neutralisants ▶ Réponse immunologique amoindrie chez les personnes âgées ▶ Effets secondaires locaux et systémiques fréquents ▶ Vaccin autorisé en Chine pour la vaccination de certaines catégories de personnes 	Feng et coll., 2020 Zhu et coll., 2020a Zhu et coll., 2020b
Gamaleya Research Institute	Vecteur viral sans multiplication basé sur un adénovirus humain de type Ad5 (une des 2 doses) ou Ad 26 (l'autre dose)	Gam-COVID-Vac Sputnik V	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Phase 3 : Russie, Biélorussie ▶ Codes : NCT04530396 NCT04564716 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Utilisation de 2 adénovirus distincts pour la première et seconde dose pour minimiser les interférences liées aux anticorps dirigés contre le vecteur ▶ Dans deux essais de Phase 1, induction d'anticorps neutralisants et d'une réponse cellulaire avec CD4 et CD8 ▶ Réponse immunologique plus élevée avec le vaccin congelé que lyophilisé ▶ Effets secondaires fréquents, incluant douleurs au site d'injection et fièvre chez la moitié des participants 	Logunov et coll., 2020

Tableau 3 Caractéristiques des vaccins candidats prometteurs contre la COVID-19 (30 septembre 2020) (suite)

Compagnie	Plateforme	Nom	Stade de développement	Caractéristiques	Références
Johnson & Johnson – Janssens*	Vecteur viral sans multiplication basé sur un adénovirus humain de type Ad26 exprimant la glycoprotéine spiculaire du SRAS-CoV-2	Ad26.COV2.S	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Phase 3 : États-Unis, Ukraine, Afrique du Sud, Philippines, Pérou, Mexique, Colombie, Chili, Brésil, Argentine ▶ Code : NCT04505722 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Induction d'anticorps neutralisants protecteurs chez le macaque ▶ Dans une étude de Phase 1/2, induction d'anticorps neutralisants et d'une réponse cellulaire de type Th1 avec CD4 et CD8 après une seule dose ▶ Réactions locales et systémiques chez environ la moitié des vaccinés 	Mercado et coll., 2020 Sadoff et coll., 2020
Moderna*	ARN messenger codant la protéine spiculaire du SRAS-CoV-2 dans sa forme préfusionnelle et encapsulé dans une nanoparticule lipidique	mRNA-1273	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Phase 3 : États-Unis ▶ Code : NCT04470427 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Chez le macaque, induction d'anticorps neutralisants protecteurs au niveau du poumon et du pharynx et d'une réponse cellulaire de type Th1 avec des CD4, mais sans CD8 ▶ Dans étude de Phase 1, induction d'anticorps neutralisants ▶ Effets secondaires généraux et locaux chez la moitié des participants (certains pouvant nécessiter une hospitalisation) ▶ Conservation à -20 °C 	Corbett et coll., 2020 Jackson et coll., 2020
Pfizer*	ARN messenger codant la protéine spiculaire du SRAS-CoV-2 et encapsulé dans une nanoparticule lipidique	BNT162b2	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Phase 3 : États-Unis, Argentine, Brésil, Turquie ▶ Code : NCT04368728 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Dans une étude de Phase 1, induction d'anticorps neutralisants, avec titres élevés après la seconde dose, ainsi que d'une réponse cellulaire avec CD4 et CD8 ▶ La version BNT162b2 du vaccin s'est révélée moins réactogène et plus immunogène que la version BNT162b1, qui ne codait qu'une partie de la protéine spiculaire ▶ Effets secondaires locaux et systémiques chez environ 50 % des vaccinés ▶ Conservation à -70 °C 	Mulligan et coll., 2020 Sahin et coll., 2020

Tableau 3 Caractéristiques des vaccins candidats prometteurs contre la COVID-19 (30 septembre 2020) (suite)

Compagnie	Plateforme	Nom	Stade de développement	Caractéristiques	Références
Divers	Vaccins préparés à partir d'une des souches du bacille bilié de Calmette et Guérin (BCG) ou d'un dérivé de nouvelle génération (VPM1002)	BCG VPM1002	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 19 études de Phase 3 dans 13 pays incluant une étude au Canada avec le vaccin VPM1002 ▶ Code : NCT04439045 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Vaccins largement utilisés et dont les caractéristiques sont bien connues ▶ Vaccins sécuritaires si les contre-indications sont respectées ▶ Effet sur la COVID-19 lié au <i>trained immunity</i> ▶ Un essai randomisé chez des adultes immunocompétents âgés de 65 ans a mis en évidence une protection de l'ordre de 80 % contre les infections respiratoires excluant la COVID-19 non encore présente et cela sur une période de 12 mois ▶ Grande capacité de production au niveau mondial, mais accès limité au Canada 	Kamat et coll., 2020 Giamarellou et coll., 2020

* Achat anticipé par le gouvernement fédéral du Canada.

Note : Les vaccins inclus dans ce tableau sont ceux en phase 3, ceux faisant l'objet d'un achat anticipé de même que ceux développés au Canada et au stade des essais cliniques.

Tableau 4 Listes des vaccins candidats contre la COVID-19 précommandés par le Canada (30 septembre 2020)

Compagnie	Type	Nom	Stade	Nombre de doses commandées	Calendrier	Présentation	Conservation	Date de livraison
Moderna	ARN messager	mRNA-1273	Phase 3	56 millions	2 doses IM (intervalle 28 jours)	Non déterminée	-20 °C	Non déterminée
Pfizer	ARN messager	BNT162b2	Phase 3	20 millions	2 doses IM (intervalle 21 jours)	Non déterminée	-70 °C	Non déterminée
Novavax	Vaccin protéinique recombinant adjuvanté	NVX-CoV2373 ARS-CoV-2	Phase 3	76 millions	2 doses IM (intervalle 21 jours)	Non déterminée	Non déterminée	Non déterminée
Johnson & Johnson – Janssens	Vecteur viral (adénovirus type 26)	Ad26.COV2.S	Phases 1-2	38 millions	1 dose IM	Non déterminée	Non déterminée	Non déterminée
Sanofi	Vaccin protéinique recombinant adjuvanté	Non déterminé	Phase 1	72 millions	Non déterminé	Non déterminée	Non déterminée	Non déterminée
AstraZeneca	Vecteur viral (adénovirus type 5 de chimpanzé)	AZD1222	Phase 3	20 millions	2 doses IM (intervalle 28 jours)	Non déterminée	Non déterminée	Non déterminée

Caractéristiques des vaccins candidats contre la COVID-19 et enjeux relatifs à leur utilisation au Québec

AUTEUR

Comité sur l'immunisation du Québec

RÉDACTEUR

Philippe De Wals
Direction des risques biologiques et de la santé au travail

COLLABORATEURS

Nicholas Brousseau
Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Ngoc Yen Giang Bui
Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre

RÉVISEUR

L'INSPQ désire remercier sincèrement la personne suivante qui a accepté de donner temps, expertise et commentaires sur le présent document :

Gary Kobinger
Centre de recherche du CHU de Québec - Université Laval

Le réviseur a été convié à apporter des commentaires sur la version préfinale de cette production scientifique et en conséquence, n'en a pas révisé ni endossé le contenu final.

MISE EN PAGE

Marie-France Richard, agente administrative
Direction des risques biologiques et de la santé au travail

© Gouvernement du Québec (2020)

N° de publication : 3069