

Vaccination contre la COVID-19

Tarak Dhaouadi,
Imen Sfar,
Taieb Ben Abdallah,
Yousr Gorgi

Laboratoire de recherche en
immunologie de la transplantation
rénale et en immunopathologie
(LR03SP01)
EPS Charles Nicolle-Tunis-Tunisie

Résumé

Le SRAS-CoV-2 est le nouveau coronavirus responsable du défi le plus difficile à relever pour l'humanité depuis près d'un siècle, la pandémie de COVID-19. Depuis son apparition, la communauté scientifique mondiale s'est mobilisée et de grands efforts ont été déployés pour identifier les traitements potentiels et développer des vaccins efficaces. La principale caractéristique du développement des vaccins pour COVID-19 est la diversité des plateformes étudiées, incluant l'ARNm et l'ADN, les vecteurs viraux recombinants et les *virus-like particles*, ainsi que des approches plus conventionnelles telles que les sous-unités protéiques et les virus vivants atténués ou inactivés. Ce manuscrit fournit une brève description des exigences et des difficultés pour le développement efficace des vaccins. Nous abordons également les principes immunologiques qui doivent être pris en considération dans la mise au point de vaccins. En outre, cette revue examine les résultats des essais précliniques et cliniques des vaccins les plus avancés. Enfin, nous discutons les faiblesses des essais cliniques de phase III et l'immunité de groupe post-vaccinale.

Abstract

SARS-CoV-2 is the novel coronavirus responsible for the most tough challenge to humanity in a century, the COVID-19 pandemic. Since its emergence, the global scientific community has mobilized, and great efforts have been made to identify potential treatments and to develop prophylactic vaccines. The prominent feature of the vaccine development for COVID-19 is the wide range and the diversity of the platforms being investigated, including mRNA and DNA, recombinant viral vectors and virus-like particles, and more conventional approaches such as recombinant protein subunits and live attenuated or inactivated virus. This manuscript provides a brief description of the requirements and the pitfalls for an efficient vaccine development. We also discuss the immunological principles that need to be taken into consideration in vaccine development. In addition, this review examines the results of preclinic and clinic testing of the most advanced candidate vaccines. Finally, we discuss the weaknesses of phase III clinical testing and the post-vaccine herd immunity.

INTRODUCTION

La majorité des vaccins qui ont été développés pour les coronavirus ciblaient la protéine S (1). Le développement d'un vaccin est un long processus qui peut prendre des années. Par exemple, l'épidémie du virus Ebola s'était déclenchée en 2013 et il a fallu attendre 3 ans pour qu'un 1^{er} vaccin soit sélectionné pour un essai phase I et ce n'est qu'en Novembre 2019 qu'un vaccin anti-Ebola a pu recevoir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) (2). Concernant le SARS-CoV-2, la compagnie Moderna avait annoncé le 24 février 2020 que leur vaccin mRNA-1273 était prêt pour les essais chez l'homme. Développer un vaccin initial 45 jours après le séquençage du génome du SARS-CoV-2 est tout à fait remarquable (1).

La caractéristique frappante dans le développement des vaccins anti-SARS-CoV-2, c'est qu'en plus de la rapidité, une large panoplie de plateformes technologiques a été utilisée, incluant des acides nucléiques (ADN et ARN), des particules virus-like, des vecteurs viraux (réplicant et non-réplicant), des protéines recombinantes, le virus vivant atténué, ou encore le virus inactivé (3). La majorité de ces plateformes ne constituent pas la base des vaccins ayant une AMM mais plutôt utilisées en expérimentation comme en oncologie (3).

Dans ce manuscrit nous nous sommes proposés de décrire et d'analyser :

- Les étapes, les exigences et les difficultés rencontrées lors de la conception d'un vaccin.
- Les efficacités des vaccins les plus avancés
- Les points faibles des essais cliniques
- La protection de groupe et les stratégies de vaccination de masse

La mise à jour des données concernant les résultats des essais cliniques s'arrête en mai 2021.

Conception d'un vaccin

Lors de la conception d'un nouveau vaccin il faut répondre à 4 questions (3):

- Quel type de réponse immune est souhaité ?
- Quel constituant antigénique utiliser ?
- Quelle plateforme vaccinale choisir ?
- Quelle voie d'administration indiquer ?

1.1 Quel type de réponse immune faut-il viser pour le SARS-COV-2 ?

La réponse immune vis-à-vis du SARS-COV-2, à l'instar des autres virus, implique initialement des effecteurs de l'immunité innée suivis de l'entrée en jeu des mécanismes de l'immunité adaptative (4). Cette réponse vise

3 lignes de défense distinctes mais non mutuellement exclusives :

- La barrière humorale : La présence d'anticorps reconnaissant les antigènes de surface est susceptible de neutraliser les virions et d'activer le système complémentaire. Néanmoins, cette barrière est inexistante au cours d'une primo-infection (4)

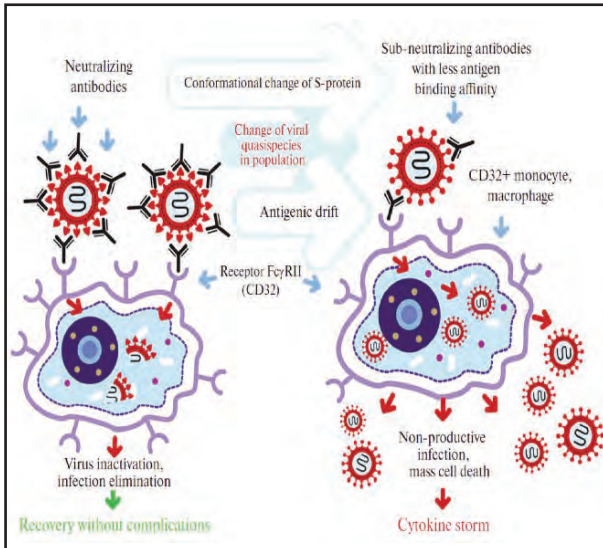
- Les IFN de type I et les NK : Les IFN de type I sont susceptibles d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non-infectées, d'augmenter la cytotoxicité des NK et enfin d'augmenter l'expression des molécules HLA de classe I facilitant ultérieurement la reconnaissance des cellules infectées par les lymphocytes T (LT) CD8 cytotoxiques. Les NK peuvent reconnaître les cellules infectées grâce à la baisse initiale de l'expression des molécules HLA de classe I et exercer leur cytotoxicité par le biais des perforines et granzymes (3).

- Les LT CD8 cytotoxiques : pleinement activés au niveau des ganglions lymphatiques, les LT CD8 reconnaissent les cellules infectées par le biais de leur TCR et vont exercer leur pouvoir cytotoxique via le couple de ligand Fas/FasL ou en libérant les perforines et granzymes ce qui induit l'apoptose de ces cellules et la destruction des virions (4).

Si pour les bactéries on cherche à reproduire la réponse immune observée au cours de l'infection naturelle, pour les virus le but principal est de neutraliser les virions et de les empêcher de pénétrer à l'intérieur des cellules de l'hôte. Ainsi, lors de la conception d'un vaccin antiviral le but principal est d'obtenir des anticorps (Ac) neutralisants en plus de la potentialisation des réponses cellulaires innée et adaptative (3). Néanmoins, la synthèse d'Ac neutralisants est susceptible d'induire également celle d'anticorps non-neutralisants pouvant faciliter l'entrée des virions à l'intérieur des cellules, phénomène appelé antibody-dependent enhancement (ADE) (5). Le phénomène d'ADE a déjà été décrit pour plusieurs virus et notamment le virus de la dengue mais plus rarement pour les coronavirus. Ce phénomène s'observe lorsque la protéine de surface virale, cible des anticorps, change de conformation spatiale ou mute entraînant une diminution de l'affinité de reconnaissance. Ceci est à l'origine de la formation de complexes immuns non-stables et après leur fixation sur le RFcγII les IgG vont faciliter l'infection des monocytes et des macrophages engendrant une multiplication virale (5).

Dans les conditions normales, le complexe Ac-virus est stable et généralement le virus est rapidement détruit. Néanmoins, et en cas d'ADE, le virus se libère du complexe immunitaire moins stable et commence sa réplication au sein des monocytes/macrophages (Figure 1) (5). Néanmoins, si ce phénomène d'ADE a été rapporté avec

Figure 1: Phénomène d'ADE (5)



le SARS-CoV, ceci n'a pas encore été décrit avec le SARS-CoV-2 (5). Il est à noter que les stratégies utilisées au cours de la conception des vaccins visent à limiter ce phénomène d'ADE (6).

1.2. Sélection des antigènes du SARS-COV-2

Le SARS-COV-2 possède 4 protéines structurales (S, M, E et N) et plusieurs protéines non-structurales (NS) importantes pour sa réplication et sa pathogénicité. Il a été démontré que seuls les Ac anti-S pouvaient neutraliser le SARS-COV (6). Ainsi, tous les vaccins contre la COVID-19 comportent la protéine S, dans sa totalité ou la sous-unité S1 ou encore le RBD (Receptor Binding Domain) (7). La génération d'Ac non-neutralisants anti-N, anti-E et anti-M est inévitable. Ainsi, l'inclusion de N, protéine surexprimée, dans la composition antigénique vaccinale pourrait équilibrer les réponses humorale et cellulaire (3). De plus, l'inclusion de protéines NS hautement conservées, telle que la RdRp, est susceptible de ralentir la réplication virale (8). Plus encore, la RdRp est très conservée au sein de la famille des coronavirus de la chauve-souris qui pourraient émerger dans le futur (3).

1.3. Sélection de la plateforme vaccinale

Les plateformes vaccinales pour les virus sont subdivisées en 6 catégories (3):

- Virus vivant atténué
- Vecteur viral recombinant
- Virus tué ou inactivé
- Sous-unités protéiques
- Virus-like particles (VLP)
- Acides nucléiques : ADN ou ARN

D'une manière générale un vaccin requiert 2 composants :

- 1) le ou les antigènes du pathogène et
- 2) un signal d'infection ou de danger tels que les

PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns) qui alertent et activent le système immunitaire. Les vaccins vivants atténués et les vecteurs recombinants apportent naturellement ces 2 composants et sont susceptibles d'induire une immunité protectrice en une seule administration, «one-shot immunity» (9). En revanche, les vaccins qui ne comportent pas de virus nécessitent l'adjonction d'un signal de danger artificiel sous forme d'adjuvant. Ces dernières requièrent en plus plusieurs administrations pour la primo-vaccination et des rappels. De même, les virus inactivés ou tués nécessitent parfois l'adjonction d'adjuvants et plusieurs administrations pour être pleinement efficaces (3).

a- Virus vivant atténué :

Il est actuellement possible d'obtenir un virus atténué par mutagenèse ou par délétion des gènes de virulence. Les coronavirus possèdent plusieurs gènes non-indispensables à la réplication qui peuvent être supprimés engendrant une atténuation in vivo (3). La délétion de la protéine E avait permis d'atténuer certains coronavirus et d'engendrer des souches vaccinales efficaces (10, 11), mais la réversion vers un phénotype virulent a été rapportée (12). Ainsi, la délétion des facteurs de virulence constitue l'approche idéale. Par exemple, la délétion du gène de la 2'-O-méthylase du SARS-COV lui enlève la capacité de cacher son ARN à la MDA-5 (IFIH1, Interferon-induced helicase C domain-containing protein 1) et au IFIT1 (Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 1) (13). Néanmoins, la génération de souches vaccinales nécessite la démonstration de l'incapacité de réversion vers un phénotype virulent. Ceci est particulièrement difficile pour les coronavirus qui recombinent naturellement. Ainsi, une souche atténuée du SARS-COV-2 est susceptible de recombiner avec d'autres coronavirus et engendrer une souche pathogène (3).

b- Vecteur viral recombinant :

Bien que peu de vaccins utilisant les vecteurs viraux recombinants aient été approuvés (EBOLA), cette plateforme a été très largement investiguée et est connue pour sa malléabilité génétique, sa sécurité, et sa capacité d'induction de réponses T sans besoin d'adjuvants (14, 15). Les adénovirus humains (Ad5) et du chimpanzé (ChAd) ont un tropisme respiratoire naturel pour la muqueuse respiratoire et ne requièrent qu'une seule administration (16). Cette technologie existe déjà pour la production en masse (3). Il est néanmoins important de prendre en considération la présence d'une immunité préexistante vis-à-vis des adénovirus susceptible de réduire l'efficacité vaccinale. L'immunité préexistante vis-à-vis de l'Ad5 varie de 35% à 95% selon la situation géographique. La séroprévalence de l'Ad26 se situe aux alentours des 40% mais ce virus est moins immunogène que l'Ad5 (3). En revanche, il existe peu ou pas d'immunité préexistante vis-à-vis du ChAd (3).

c- Virus tué ou inactivé

Les virus inactivés physiquement ou chimiquement ont été utilisés avec succès en vaccinologie (3). Cette plateforme permet de générer rapidement de grandes quantités en temps de pandémies en utilisant des infrastructures et des méthodes bien établies (17). Comparativement aux virus atténués, les virus inactivés présentent peu de problèmes de sécurité. Néanmoins, et vu l'incapacité de multiplication les vaccins à virus tués requièrent l'adjonction d'adjuvants et des administrations itératives (3). De plus, les virus tués induisent peu ou pas la génération de LT CD8 cytotoxiques qui seraient nécessaires pour un vaccin efficace contre la COVID-19. Il est à noter que les sels d'aluminium utilisés comme adjuvants engendrent une polarisation Th2 ce qui a été à l'origine du phénomène vaccine-related enhancement of respiratory disease (VAERD) pour le cas du SARS-COV (18). Ainsi, pour parer à ceci, l'utilisation de sels d'aluminium modifiés ou de CpG est susceptible d'engendrer une polarisation Th1 (19).

d- Sous-unités protéiques

Le design des sous-unités protéiques dirige la réponse immune vers les épitopes neutralisants afin d'éviter le phénomène d'ADE. Néanmoins, et à l'inverse des VLP et des acides nucléiques, les protéines S recombinantes peuvent présenter des conformations spatiales modifiées si elles sont obtenues à partir de cellules procaryotes (20). Les sous-unités protéiques sont faiblement immunogènes et nécessitent l'adjonction d'adjuvants et des administrations répétées et activent peu ou pas les réponses CD8 cytotoxiques (3). Afin d'éviter la polarisation Th2, les vaccins protéiques actuellement en cours d'évaluation tels que le GSK et le Novavax utilisent respectivement les adjuvants AS03 et Matrix-M (21).

e- Virus-like particles

Les VLP sont des particules qui se forment spontanément et contiennent plusieurs protéines virales structurales (3). Plusieurs vaccins reposant sur la technologie VLP tels que l'hépatite B et l'HPV sont commercialisés. Pour les coronavirus, les VLP se forment quand les protéines S, M et E avec ou sans N sont exprimées dans des cellules eucaryotes (22). Ceci entraîne la formation de particule identiques aux virions mais ne comportant pas le génome viral. La protéine S leur permet de pénétrer à l'intérieur des cellules de l'hôte comme au cours de l'infection naturelle (23). A l'inverse des sous-unités protéiques, les VLP activent directement les LB mais requièrent l'adjonction d'adjuvant et des administrations itératives (3). Il est à noter que la sécurité de cette plateforme pour les coronavirus est établie et est encline à la production rapide en masse (3).

f- Vaccins à acides nucléiques

Les plasmides à ADN recombinant constituent une plateforme explorée depuis des décades. En revanche, la

plateforme à ARNm est une plateforme plus récente et très prometteuse (24). L'immunogénicité de l'ARNm peut être minimisée et des modifications sont susceptibles d'être apportées afin d'augmenter sa stabilité et sa transcription en protéine (9). L'ARNm complexé à des transporteurs telles que les lipid nanoparticules (LNP) peuvent être délivrés efficacement à l'intérieur des cellules de l'hôte et permettent ainsi d'obtenir des protéines dans leur conformation spatiale originale ce qui est un avantage par rapport aux sous-unités protéiques. De plus, les vaccins à ARNm sont dénués de molécules microbiennes permettant ainsi une meilleure sécurité et d'éviter les problèmes d'immunité préexistante observée avec les vecteurs recombinants (24). Par ailleurs, la production d'ARNm est rapide et peu chère ce qui permet une utilisation à large échelle. Les plasmides à ADN partagent plusieurs caractéristiques avec les vaccins à ARNm telles que la sécurité et la facilité de produire de grandes quantités rapidement (24). Néanmoins, les ADN plasmidiques sont peu immunogènes et nécessitent plusieurs doses et l'adjonction d'un adjuvant. De plus, l'ADN plasmidique nécessite l'utilisation d'un biolistique (gene gun) afin de l'acheminer à l'intérieur des noyaux des cellules de l'hôte (9).

1-4. Choix de la voie d'administration

Le choix de la voie d'administration est crucial et plus particulièrement pour les pathogènes des muqueuses comme le SARS-COV-2 qui requiert non seulement des Ac neutralisants mais également une immunité innée et adaptative cellulaire robuste (25). Les IgG protectrices diffusent rapidement au niveau de la muqueuse respiratoire. C'est le mécanisme principal par lequel l'injection par voie IM permet la protection contre la rougeole ou la grippe (26). Néanmoins, cette voie ne permet pas d'induire des IgA ou des lymphocytes TRM au niveau des poumons (26). En comparaison, la voie intramuqueuse est capable d'induire la synthèse d'IgA, de recruter les TRM et d'activer la mémoire innée des macrophages (26). Les vaccins inactivés, en sous-unités ou à acides nucléiques ne peuvent être administrés par cette voie à cause de la toxicité muqueuse des adjuvants. En revanche, les vecteurs recombinants comme les adénovirus sont anodins et très efficaces pour induire une immunité muqueuse (16).

1.5. Parcours du vaccin

Traditionnellement, un vaccin requiert au moins une dizaine d'année entre la conception et l'implémentation avec la mise sur le marché. Ceci passe nécessairement par des essais précliniques et cliniques et un suivi sur le long terme (27):

- Essai préclinique : se fait in vitro et sur des animaux afin de déterminer l'immunogénicité, la toxicité, la pharmacodynamie et la pharmacocinétique du candidat-vaccin. Par ailleurs, un challenge infectieux est souvent

réalisé afin de vérifier la capacité du vaccin à protéger les animaux contre la maladie.

- Essai clinique phase I : permet de confirmer l'immunogénicité et d'étudier la tolérance du vaccin in vivo chez l'homme.
- Essai clinique phase II : permet de déterminer le dosage, le nombre et le calendrier des administrations.
- Essai clinique phase III : permet de vérifier l'efficacité et la sécurité sur un large échantillon de volontaires.
- Phase IV : pharmacovigilance après la mise sur le marché.

2. VACCINS CONTRE LA COVID-19

En décembre 2020, 221 vaccins candidats étaient en développement ou en évaluation (figure 2) et le présent article discutera ceux qui sont les plus avancés dans les essais cliniques.

2.1. Vaccins à virus tué ou inactivé

2.1.1. Coronavac (Sinovac Biotech Co.)

Le Coronavac est un vaccin viral inactivé développé par la compagnie Chinoise Sinovac Biotech (28). Des échantillons des souches de SARS-COV-2 qui sévissent

de par le monde ont été colligés, cultivés puis inactivés (Figure 3) (28). Les sels d'aluminium ont été utilisés comme adjuvants pour ce vaccin.

Ensuite, lors des essais précliniques le Coronavac avait permis d'obtenir des Ac neutralisants chez les souris et les rats. Puis dans une étape ultérieure, le vaccin avait permis d'obtenir des Ac neutralisants chez les macaques Rhésus après 3 doses (Figure 4) et d'empêcher la multiplication virale suite à une exposition au SARS-COV-2 (Figure 5) (28).

Figure 2 : Vaccins contre la COVID-19 en développement ou en évaluation(27)

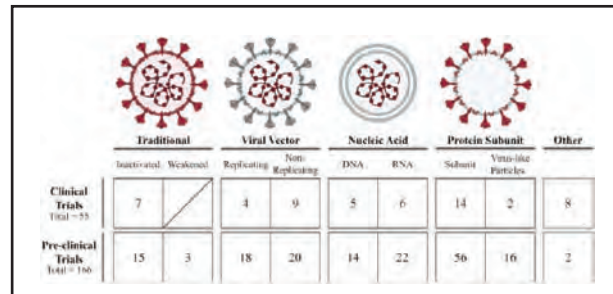


Figure 3 : Développement du vaccin Coronavac (28)

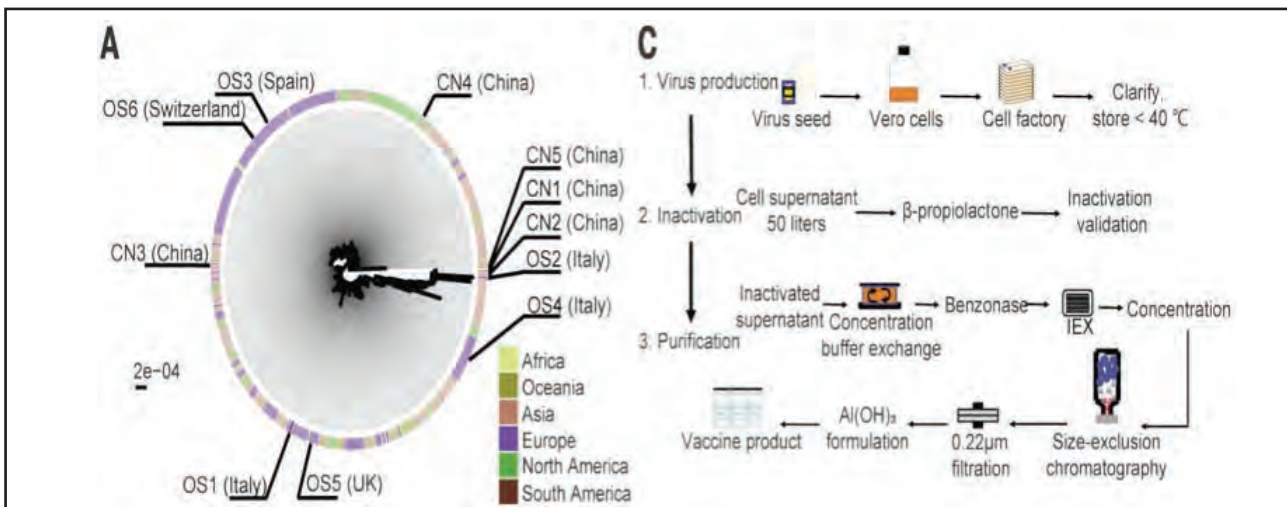
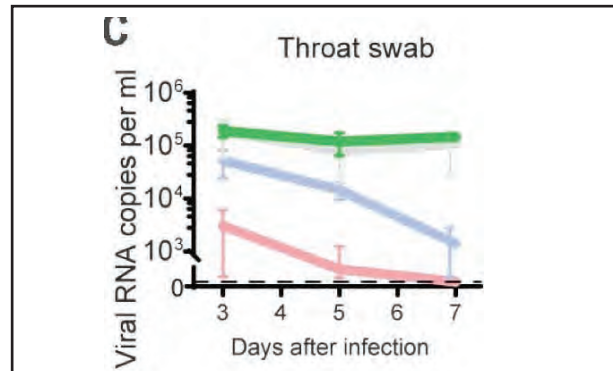
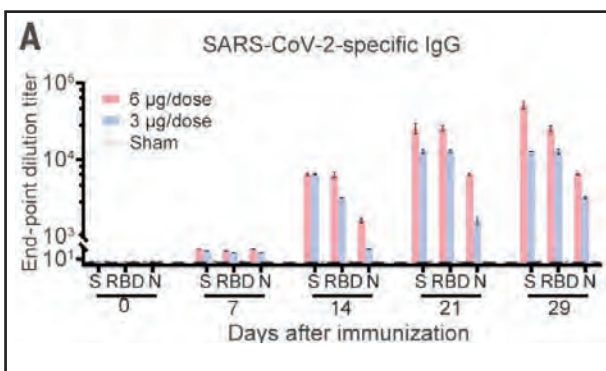


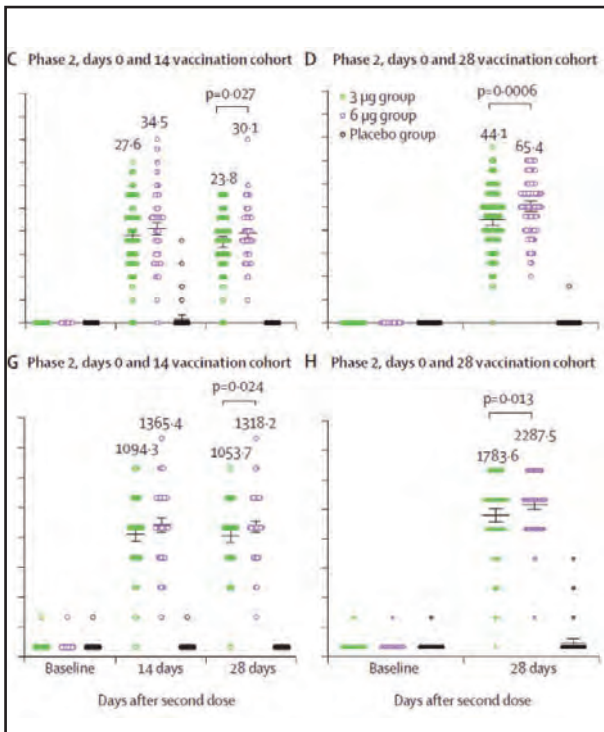
Figure 4 : Ac anti-SARS-COV-2 chez les macaques après 3 doses de Coronavac (28)

Figure 5 : Charges virales après exposition au SARS-COV-2 (28)



L'essai clinique phases I/II chez les adultes âgés de 18 à 59 ans (29) avec l'administration de 2 doses de 3 µg avait montré des séroconversions de 92,4% et 97,4% respectivement 2 et 3 semaines après la 2nde dose. Les 2 administrations étaient globalement bien tolérées sans effets aduers majeurs (Figure 6) (29). Un autre essai clinique phase I/II chez les individus âgés de 60 ans et plus a montré après 2 doses de 1,5 µg, 3 µg et 6 µg une séroconversion respectivement de 90,7%, 98% et 99% (30). Ainsi, l'immunogénicité du Coronavac chez les sujets âgés de plus de 60 ans semble similaire à celle des volontaires âgés de 18 à 59 ans. Il est à noter que ces 2 essais cliniques n'ont pas investigué la réponse cellulaire, le pattern des LT helpers et la génération des LT CD8. Un essai clinique phase I/II (NCT04551547) chez les enfants âgés de 3 à 17 ans est en cours avec des résultats prévus pour septembre 2021.

Figure 6 : Séroconversion après l'administration de 2 doses de Coronavac (29)



Le 02 juillet 2020, un essai clinique phase III (PROFIS-COV, NCT04456595) a débuté au Brésil avec des résultats attendus pour le mois de février 2021. Plus tard, 2 autres essais cliniques en Indonésie (NCT04508075) et en Turquie (NCT04582344) ont vu le jour avec des résultats prévus pour Septembre 2021 et Avril 2021, respectivement. En Chine, le Coronavac est déjà approuvé pour l'utilisation en urgence chez les personnels de la santé et les individus à haut risque de COVID-19 sévère.

Le 03 Avril 2021, Sinovac a publié sur son site les résultats préliminaires des essais cliniques phase 3 (31) avec à la clé :

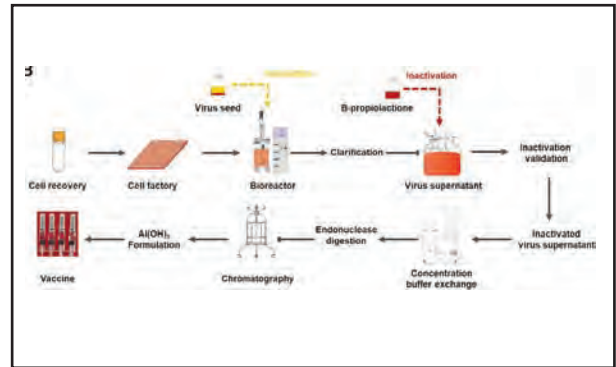
- Efficacité contre l'infection par le SARS-CoV-2 de 50,65%.
- Efficacité contre la CoViD-19 nécessitant un traitement de 83,7%.
- Efficacité contre l'hospitalisation, la CoViD-19 sévère et les décès de 100%.

Le Coronavac peut être conservé dans un réfrigérateur standard entre 2 et 8°C.

2.1.2. BBIBP-CorV (Sinopharm, Beijing)

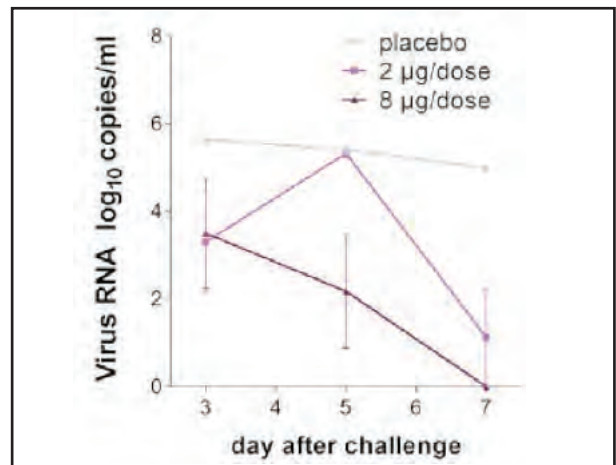
La compagnie Sinopharm a développé un vaccin inactivé avec l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant (Figure 7) (32).

Figure 7 : Développement du vaccin BBIBP-CorV (32)



Au cours des essais précliniques, l'administration de 2 doses avait permis d'obtenir des Ac neutralisants chez 6 espèces de mammifères incluant des macaques Rhésus et protégeant les animaux suite à l'exposition au SARS-COV-2 (Figure 8) (32).

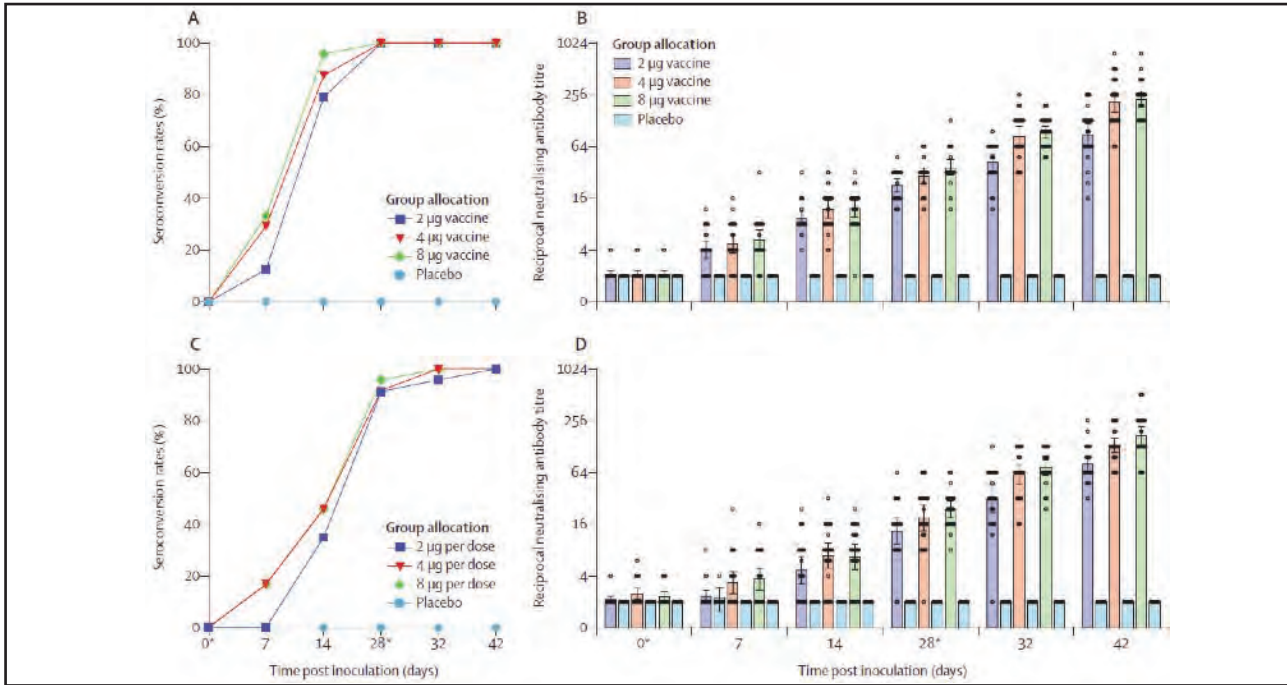
Figure 8 : Effets protecteurs contre le SARS-COV-2 du vaccin BBIBP-CorV(32)



Un total de 192 volontaires ont été inclus dans un essai clinique phase I (33) et qui avaient reçu 2 doses de 2 µg, 4 µg ou 8 µg bien tolérés avec des effets adverses modérés

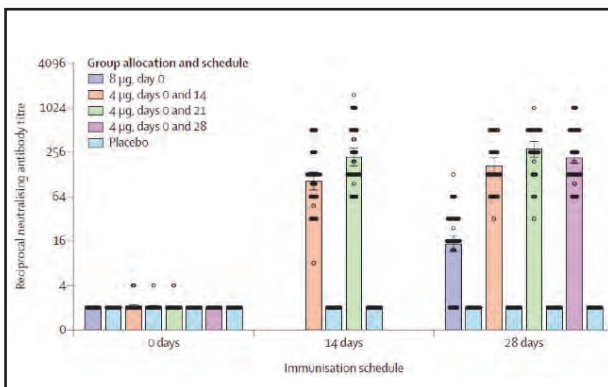
dose-dépendants et la synthèse d'Ac neutralisants chez tous les individus après 28 jours (Figure 9).

Figure 9 : Séroconversion après l'administration du BBIBP-CorV : A & B : âge de 18 à 59 ans ; C & D : âge ≥ 60 ans (33)



L'essai clinique phase II avec 448 participants a montré que l'administration de 2 doses de 4 µg était plus efficace que l'administration d'une seule dose de 8 µg (Figure 10) (33).

Figure 10 : Supériorité de l'administration de 2 doses par rapport à la dose unique (33)



Un 1^{er} essai clinique phase III a débuté le 16 Juillet 2020 (NCT0451020) aux UAE, en Jordanie, en Egypte et au Bahreïn les résultats préliminaires ont été publiés le 26 Mai 2021 avec la clé (34) :

- Efficacité contre l'infection de 72,8% pour la version utilisant la souche WIVO4 et de 78,1% pour celle renfermant la souche HBO2.

- Efficacité de 100% contre les COVID-19 sévères et les décès.

Un autre essai clinique phase III indépendant a commencé le 23 Septembre 2020 en Argentine (NCT04560881) et des résultats attendus en Décembre 2021. Le BBIBP-CorV peut être conservé dans un réfrigérateur standard entre 2 et 8°C.

2.1.3. BBV152, Covaxin (Bharat, Inde)

Le vaccin BBV152 (Covaxin) a été développé par la compagnie Bharat Biotech en inactivant le SARS-CoV-2 par une procédure standard et ensuite adsorbé à l'hydroxyde d'aluminium (35). La particularité de ce vaccin réside dans l'adjonction d'un agoniste des TLR-7 et 8, l'IMDG (Imidazoquinoline agonist), susceptible de polariser la réponse immunitaire en Th1. Testé au début chez les souris BALB/c, l'immunisation avait induit l'apparition d'Ac neutralisants (Figure 11) et une polarisation Th1 (Figure 12) (35).

Ensuite, l'administration de BBV152 avait permis de protéger les macaques contre la pneumonie suite au challenge par le SARS-CoV-2 (Figure 13) (36).

Figure 11 : Induction d'Ac neutralisants chez les souris BALB/c suite à l'immunisation par le vaccin BBV152 (35).

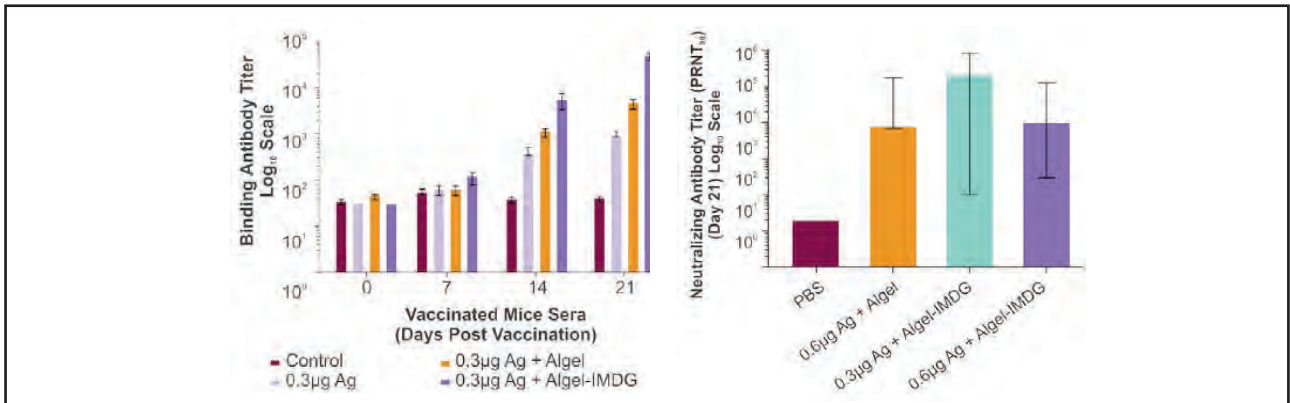


Figure 12 : Polarisation Th1 prédominante chez les souris BALB/c suite à l'immunisation par le BBV152 (35)

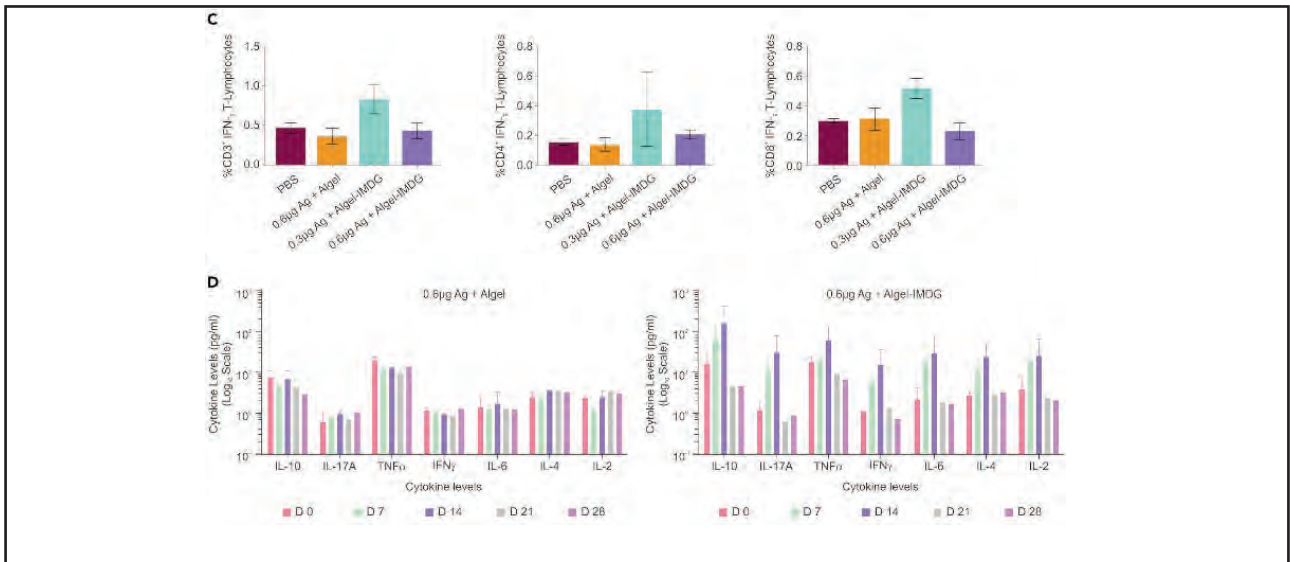
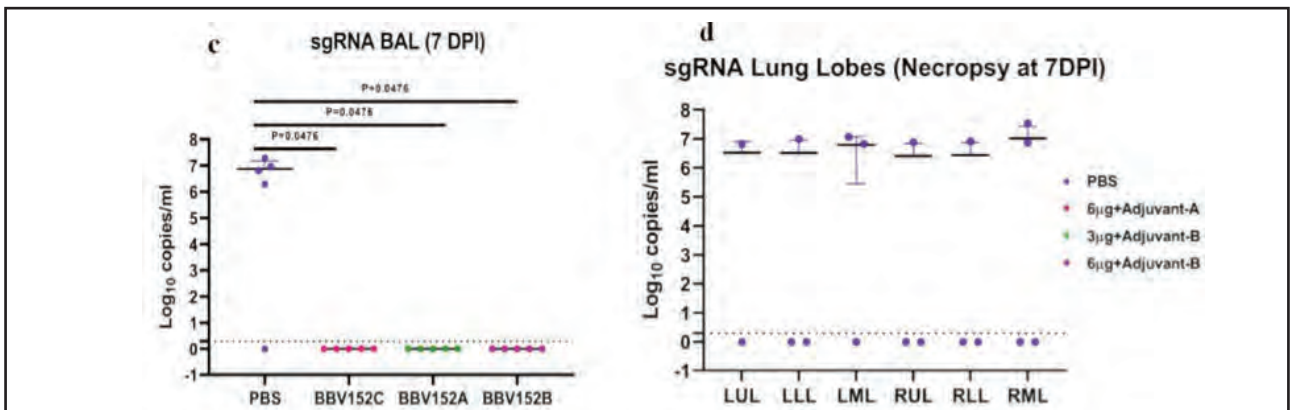
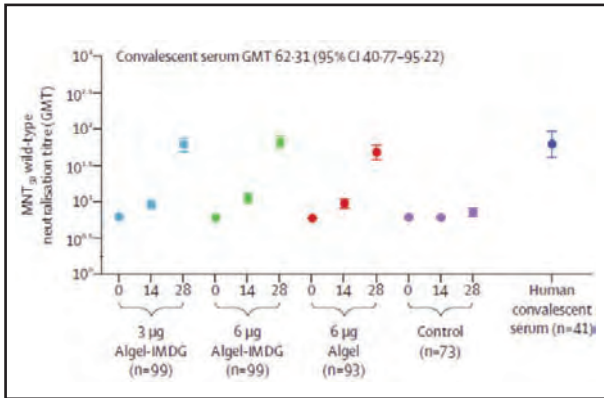


Figure 13 : Charges virales suite à l'exposition au SARS-CoV-2 chez les macaques (36)



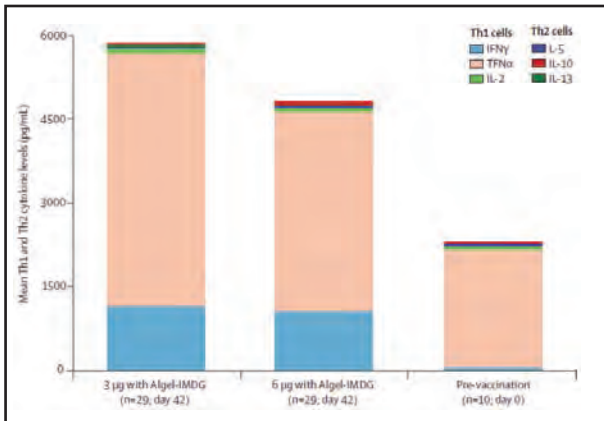
Dans l'essai clinique phase I, 375 volontaires ont été recrutés afin de tester les doses de 3 µg et 6 µg de la version Algel-IMDG comparativement à la version sans IMDG et au placebo (37). Des Ac neutralisants ont pu ainsi être obtenus chez les volontaires avec une capacité de neutralisation équivalente à celle des sérums de convalescents humains (Figure 14) (37).

Figure 14 : Induction d'Ac neutralisants chez les volontaires suite à l'administration du BBV152 (37)



L'essai clinique phase II subséquent a montré que l'administration de 2 doses (3 µg ou 6 µg) du BBV152 à 4 semaines d'intervalle est susceptible d'induire une polarisation Th1 (Figure 15) et ce en plus de la production d'Ac neutralisants (38).

Figure 15 : Polarisation Th1 chez les volontaires consécutive à l'immunisation par le BBV152 (38)



Un essai clinique phase III (NCT04641481) a débuté le 16 Novembre 2020 en testant 2 doses de 6 µg administrés à 28 jours d'intervalle chez des volontaires âgés de plus de 18 ans avec des résultats préliminaires prévus pour le 08 Janvier 2021. En Avril 2021, Bharat Biotech a publié sur son site les résultats préliminaires de son essai clinique phase III montrant (39):

- Une efficacité de 78% dans la protection contre l'infection ;

- Une efficacité de 100% dans la prévention de la CoViD-19 sévère.

Bharat Biotech a indiqué que son vaccin, le BBV152, reste stable à des températures variant entre 2°C et 8°C sans préciser la durée de conservation (37).

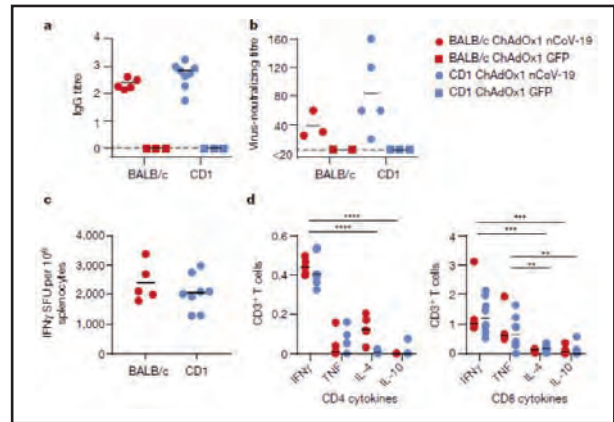
2.2. Vaccins à vecteur viral recombinant

2.2.1. AZD-1222 ; ChAdOx1 nCoV-19

(Oxford-AstraZeneca)

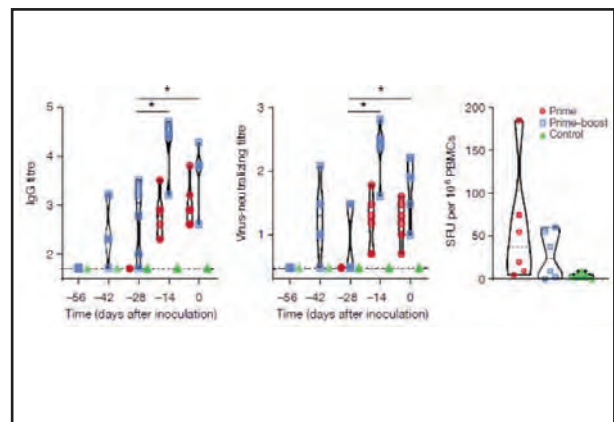
Le vaccin AZD-1222 (ChAdOx1 nCoV-19) a été développé par l'université d'Oxford et AstraZeneca en fusionnant le gène S avec le génome de l'adénovirus Simien ChAdOx1 de l'isolat Y25 dont la séroprévalence est de 0% au Royaume-Uni et de 9% en Gambie (40). Testé au début chez les souris BALB/c et outbred CD1 les résultats avaient montré la synthèse d'Ac neutralisants et une réponse Th1 prédominante (Figure 16) (40).

Figure 16 : Induction d'Ac neutralisants et d'une réponse Th1 chez les souris suite à l'administration du vaccin AZD-1222 (40)



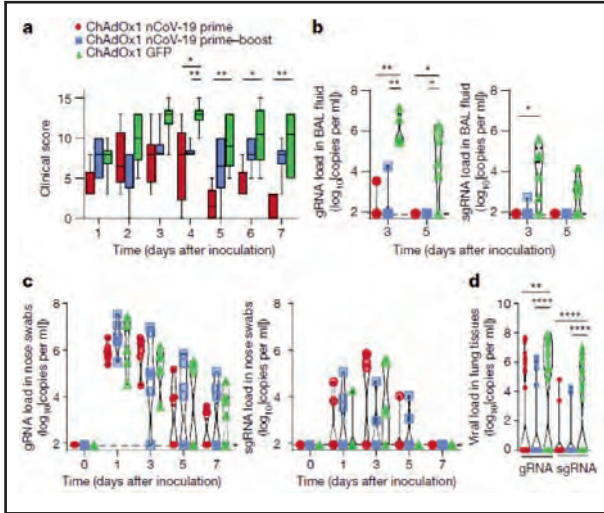
De même chez les macaques rhésus, l'administration de l'AZD-1222 avait engendré la synthèse d'Ac neutralisants et la synthèse d'IFN-γ au niveau des PBMC (figure 17) (40).

Figure 17 : Immunisation des macaques avec l'AZD-1222 (40)



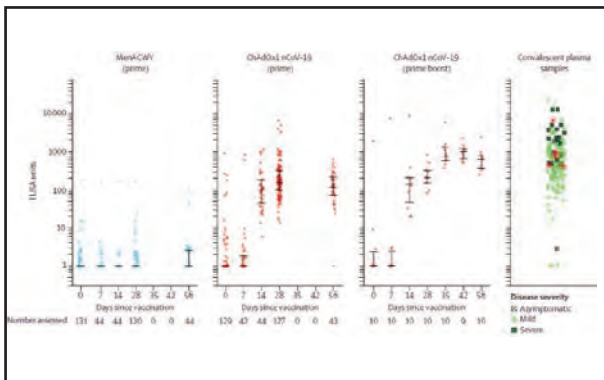
Suite à l'exposition au SARS-COV-2, l'AZD-1222 avait permis de réduire la sévérité de la maladie avec réduction de la pneumonie sans pour autant prévenir l'infection (Figure 18) (40).

Figure 18 : Clinique et charge virale après exposition au SARS-COV-2 (40)



Ensuite, un essai clinique phase I/II a été réalisé sur 1077 participants âgés de 18 à 55 ans, 543 recevant l'AZD-1222 et 534 recevant un vaccin anti-méningococcique (41). Une séroconversion a été obtenue chez 91% des volontaires après 1 seule dose de 5×10^{10} particules virales et tous les participants avaient des Ac neutralisants après la seconde dose (Figure 19) (41).

Figure 19 : Séroconversion après l'administration d'AZD-1222 (41)

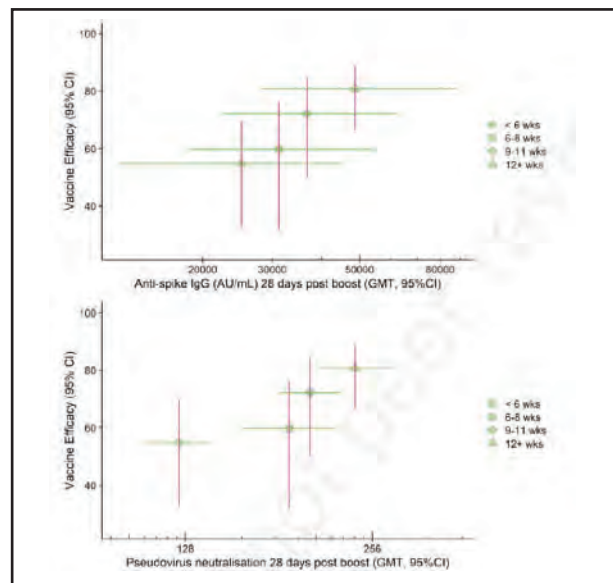


Suite à ces résultats un essai clinique phase III a été approuvé aux USA en Août (NCT04516746) incluant 30.000 participants. D'autres essais cliniques phases II/III sont actuellement conduits au Royaume-Uni (NCT04400838), en Amérique du sud (NCT04516746 & NCT04536051), au Japon (NCT04568031), et en Afrique du sud (NCT04444674) où le vaccin sera testé chez des individus porteurs du HIV. Le 06 septembre tous les essais cliniques ont été stoppés suite à l'appari-

tion d'une myélite transverse chez un volontaire (27). AstraZeneca avait décidé de reprendre les essais cliniques au Royaume-Uni sans divulguer les résultats des investigations sur la sécurité vaccinale ce qui avait suscité les appels de transparence et les suspicions quant à l'innocuité vaccinale avaient grandi. Après la révision des données de sécurité la FDA a ré-autorisé la reprise des essais cliniques aux USA le 23 Octobre 2020. Le 23 Novembre 2020, AstraZeneca a annoncé, sur son site, une efficacité de 90% pour le protocole d'une dose de $2,5 \times 10^{10}$ (Low Dose, LD) suivie d'une dose de 5×10^{10} (Standard Dose, SD) à un mois d'intervalle. Paradoxalement, l'efficacité dans la prévention de la COVID-19 n'était que de 62% suite à l'administration de 2 SD.

Le 08 décembre 2020, les données sur l'efficacité après l'enrôlement de 11636 volontaires âgés de 18 à 55 ans et la survenue de 229 cas de COVID-19 (57 vaccinés et 172 ayant reçu le placebo) ont été publiées (42). Les résultats n'ont montré aucune hospitalisation dans le bras vaccinés. L'efficacité globale 14 jours après la 2^{ème} dose était de 70,4% et de 58,9% après une seule dose (42). Le prix a été estimé à 2/3 \$ par dose et le stockage peut se faire entre 2 et 8°C pendant au moins 06 mois. Le 29 Janvier le vaccin AZD-1222 a été approuvé par l'union Européenne pour l'utilisation chez les adultes âgés de plus de 60 ans (43). La dernière mise à jour a montré que l'efficacité vaccinale ne dépendait pas du dosage mais davantage de l'espacement des 2 doses (44). En effet, l'efficacité était de 82,4% si l'espacement est de 12 semaines et de 54,9% si c'est inférieur à 6 semaines (Figure 20) (44).

Figure 20 : Efficacité de l'AZD-1222 dépendante de l'espacement des 2 doses (44).



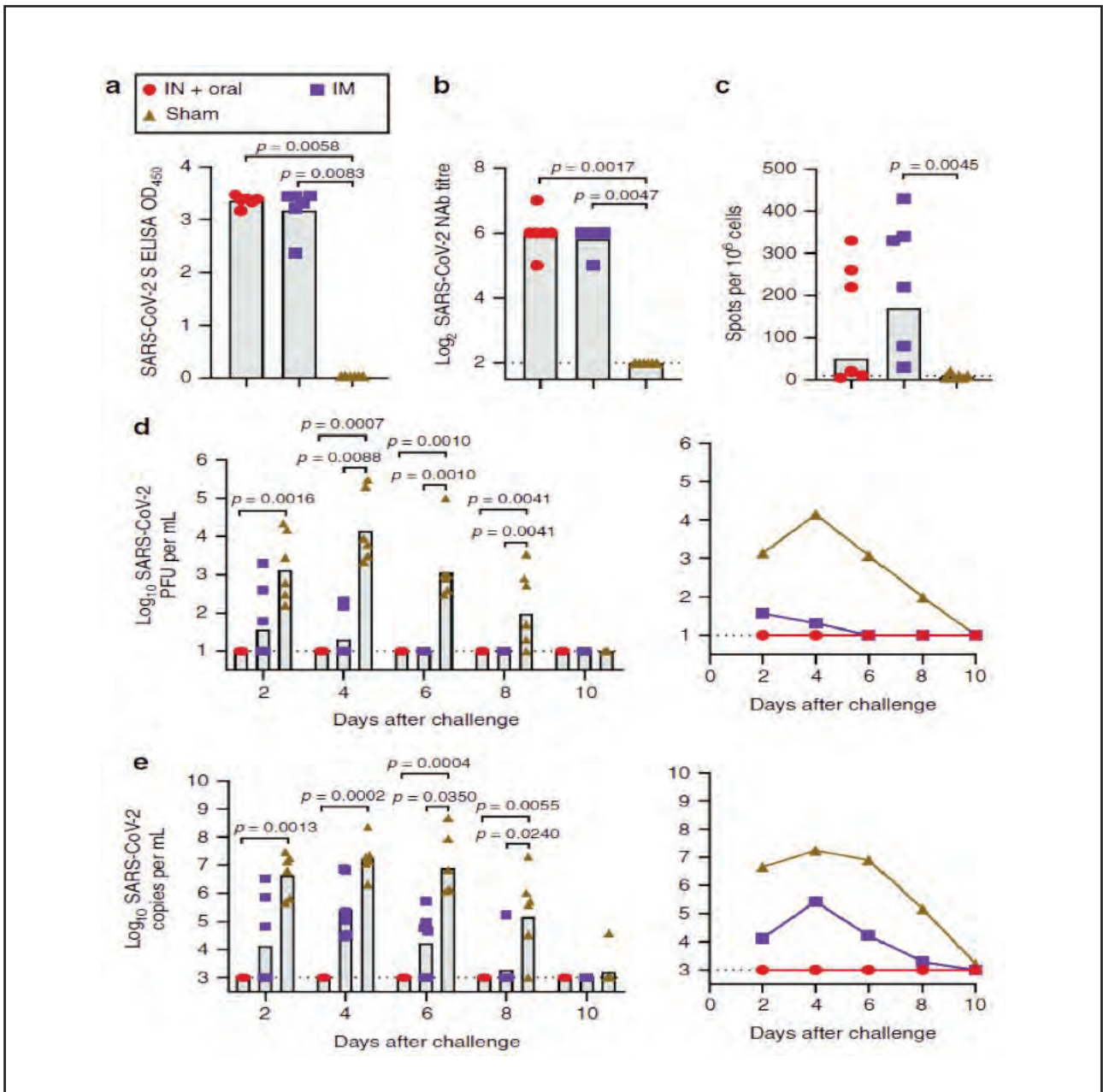
Par ailleurs, l'essai clinique phase III mené en Afrique du Sud où le variant B.1.351 est prédominant a montré une faible efficacité 10,4% vis-à-vis de ce variant (45). Après sa commercialisation et son utilisation au Royaume-Uni jusqu'à la date du 21 février, une étude récente comparant 76.384 vaccinés par l'AZD-1222 à 18.061 non-vaccinés a montré une efficacité de 60% dans la prévention de l'infection (46).

2.2.2. Ad5-nCoV (CanSino Biological Inc.)

La compagnie CanSino a développé un vecteur viral

recombinant en incorporant le gène de la protéine S dans le génome de l'Ad5 (47). L'immunisation a permis d'obtenir des Ac neutralisants et une polarisation Th1 chez 100% des souris BALB/c (47). Ceci avait permis de les protéger contre l'infection par le SARS-COV-2 (Figure 21). Fait intéressant, la voie intranasale et orale était plus efficace que la voie intramusculaire dans la prévention de l'infection et la réduction de la charge virale (47).

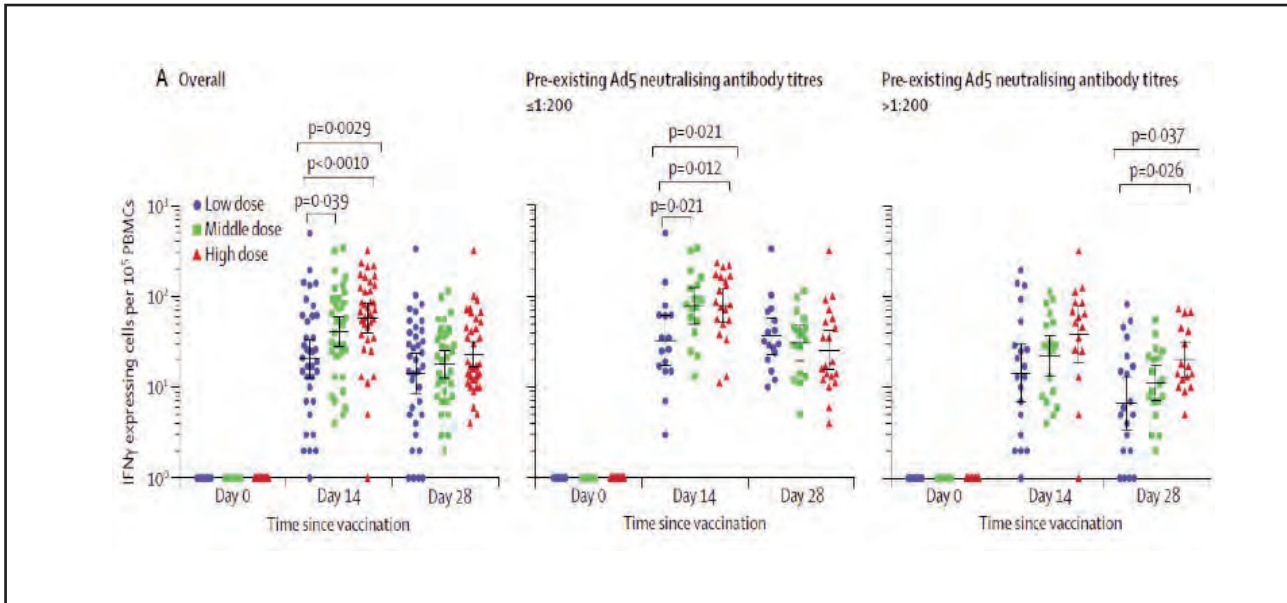
Figure 21: Efficacité de l'Ad5-nCoV dans la prévention de l'infection (47)



Au cours de l'essai clinique phase I subséquent, 3 différentes doses ont été testées avec une seule administration en IM : LD = 5×10^{10} , MD = 1×10^{11} et HD = $1,5 \times 10^{11}$ (48). Les Ac neutralisants ont été détectés à partir de J14 chez 100% des 108 participants avec cependant une

augmentation significative et dose-dépendante des titres (48). L'immunisation avait permis d'obtenir des réponses Th1 et CD8 avec cependant une moindre intensité chez les individus ayant des Ac anti-Ad5 préexistants à un titre supérieur à 200 (Figure 22) (48).

Figure 22 : Impact des Ac anti-Ad5 préexistants sur la réponse à IFN- γ (48)



Vu que les volontaires ayant reçu la dose élevée (HD) avaient expérimenté plus d'effets indésirables sérieux, l'essai clinique phase II subséquent s'est concentré sur l'évaluation des LD et MD chez 508 volontaires (49). Une séroconversion associée à des Ac neutralisants a été obtenue chez 96% des LD et 97% des MD avec des réponses T (IFN- γ) dans 88% et 90% des cas, respectivement (49). Le 24 septembre 2020 a commencé un essai clinique phase II chez les enfants ≥ 6 ans et adultes ≥ 56 ans en Chine (NCT04566770) avec des résultats prévus pour août 2021. Des essais cliniques phase III sont actuellement en cours en Russie, NCT04540419 (Résultats : Juillet 2021) et au Pakistan, NCT04526990 (Résultats : Janvier 2022). Le 24 février 2021, CanSino a publié sur son site les résultats préliminaires des essais cliniques phase III montrant (50):

- Efficacité de 65,28% contre la CoViD-19 symptomatique 28 jours après l'administration d'une seule dose.
- Efficacité de 90,07% contre la CoViD-19 sévère 28 jours après l'administration d'une seule dose.

L'Ad5-nCOV reste parfaitement stable dans un réfrigérateur standard à des températures variant entre 2°C et 8°C (48).

2.2.3. Ad26.COV2.S (Janssen, Johnson & Johnson)

Vu la plus faible séroprévalence de l'Ad26, la compagnie Johnson & Johnson a développé un vaccin viral recombinant incorporant le gène S (51, 52). Le vaccin Ad26.COV2.S avait permis d'obtenir des Ac neutralisants et une polarisation Th1 chez les macaques et les hamsters avec une protection de presque 100% suite à l'exposition au SARS-COV-2 (51, 52).

L'essai clinique phases I/II subséquent s'est concentré sur l'évaluation de 2 doses : LD = 5×10^{10} et HD = 1×10^{11} (53). Cet essai avait inclus 3 cohortes : 1) Cohorte 1 incluant des adultes de 18 à 55 ans ; 2) Cohorte 2 pour l'évaluation de l'administration d'une dose vs. 2 doses (à évaluer ultérieurement) et 3) Cohorte 3 comportant des adultes de 65 ans et plus (53). Les Ac neutralisants ont été obtenus chez 100% des participants de la cohorte 1 (figure 23) et 96% de la cohorte 3 (Figure 24) à J57 après l'administration d'une dose unique (53).

Figure 23 : Séroconversion et obtention d'Ac neutralisant chez les adultes âgés de 18 à 55 ans après l'administration d'une dose de l'Ad26.COV2.S (53)

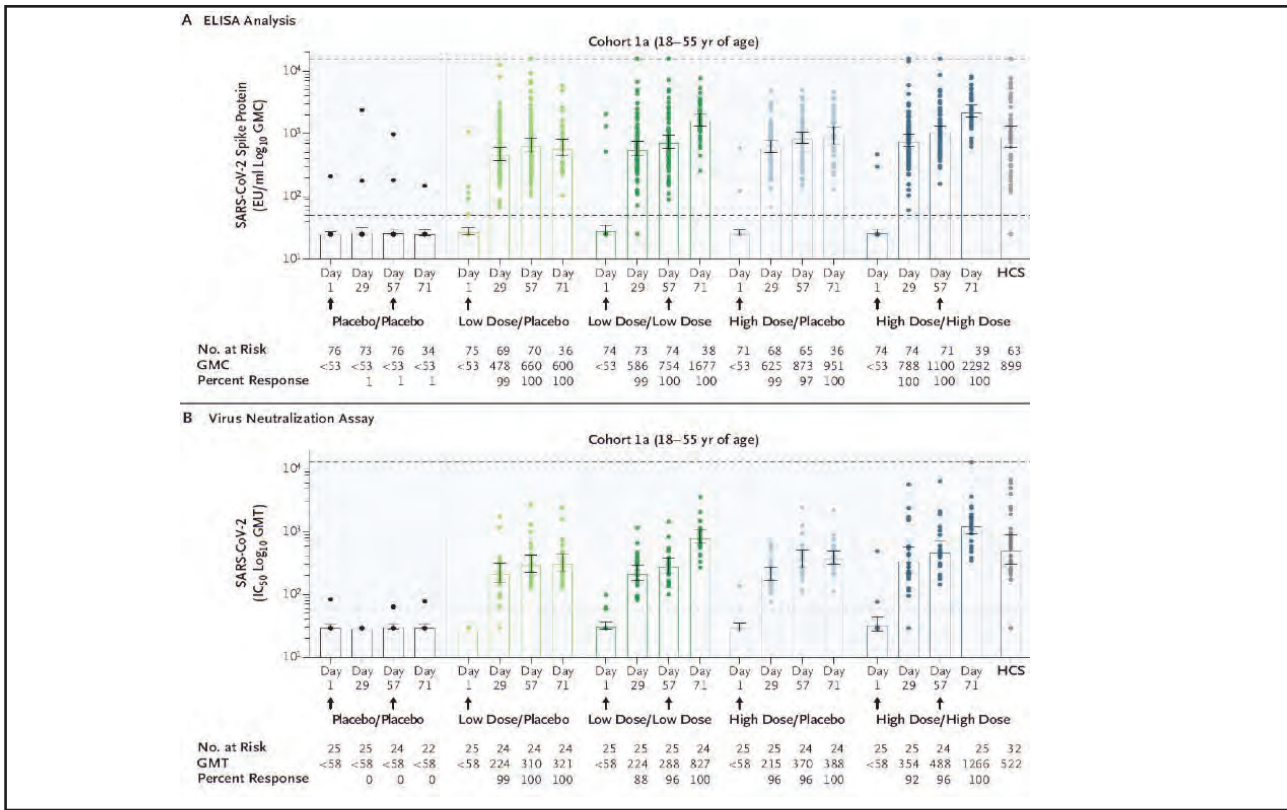
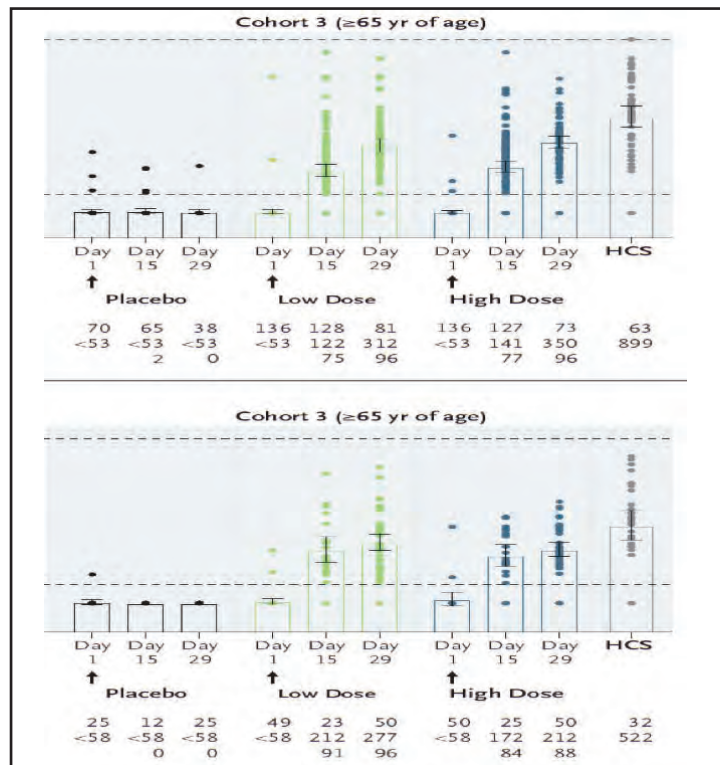


Figure 24 : Séroconversion et obtention des Ac neutralisants chez les adultes âgés de 65 ans et plus après l'administration d'une dose de l'Ad26.COV2.S (53)



Par ailleurs, une polarisation Th1 a été obtenue chez les volontaires aussi bien de la cohorte 1 (LD = 76% et HD = 83%) que ceux de la cohorte 3 (LD = 60% et HD = 67%) (20). De même, des réponses CD8 ont été observées au niveau de la cohorte 1 (LD = 51% et HD = 64%) et de la cohorte 3 (LD = 36% et HD = 24%) (20). Des rappels après 06 mois et 1 an ont été prévus pour les participants afin d'évaluer l'immunogénicité et la sécurité (53). Le 10 Août 2020, 2 essais cliniques phase III ont commencé : 1) ENSEMBLE (NCT04505722): 60.000 participants (USA, Europe, Amérique du sud et Afrique du sud) => 1e seule dose => résultats préliminaires prévus pour janvier 2021 et 2) ENSEMBLE 2 (NCT04614948) : 30.000 participants (UK, France, USA et Afrique du sud) => 2 doses => résultats préliminaires prévus pour Mai 2022. Les résultats préliminaires de l'essai clinique ENSEMBLE ont montré (54):

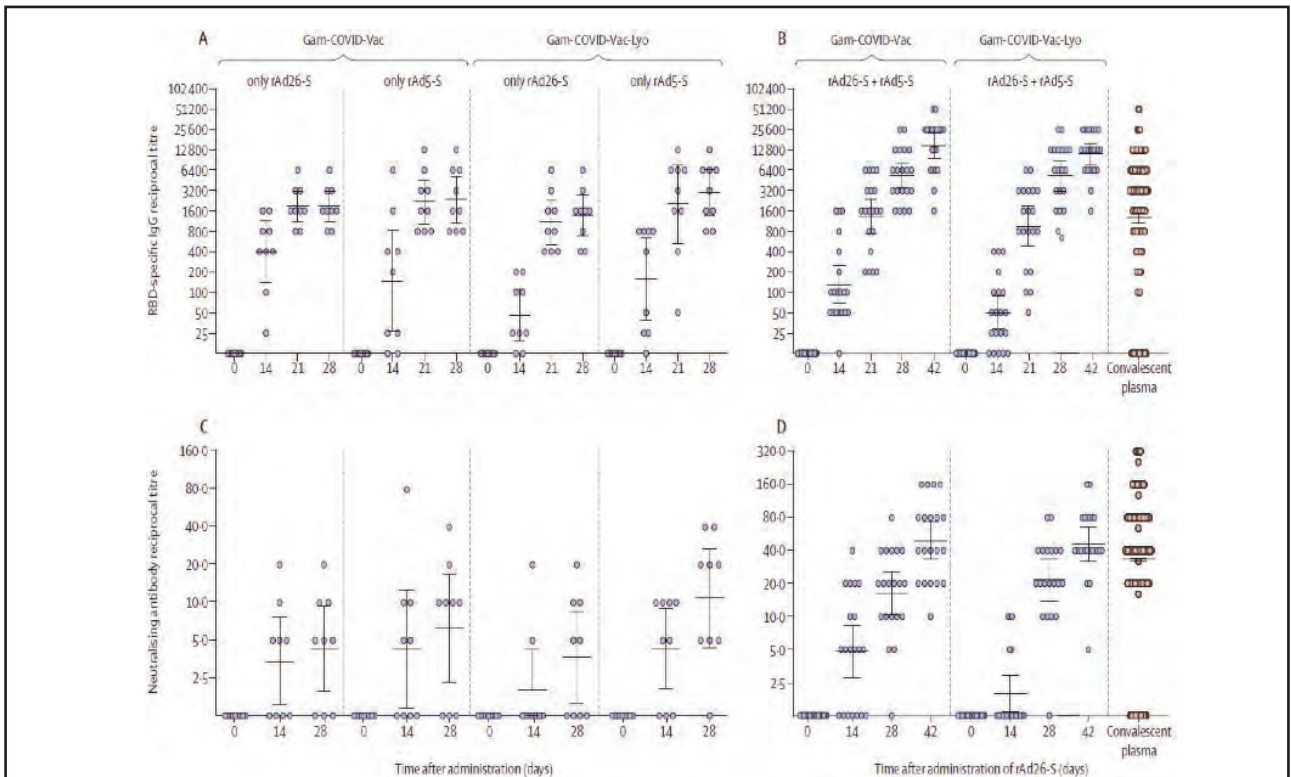
- Une efficacité de 66% dans la prévention des formes modérées à sévères de la COVID-19.
- Une efficacité de 100% contre l'hospitalisation et les décès.

Par ailleurs, si l'efficacité vis-à-vis du variant B.1.1.7 semble conservée, celle vis-à-vis du variant B.1.351 était de 57,85% (55). L'Ad26.COV2.S peut être conservé pendant 2 ans entre -25°C et -15°C et pendant 3 mois entre 2°C et 8°C.

2.2.4. Gam-COVID-Vac (rAd26-S + rAd5-S ; Sputnik V) (Gamaleya Research Institute)

Gam-COVID-Vac (Sputnik V) a été développé par l'institut de recherche Russe Gameleya en utilisant une formule hétérologue de 2 adénovirus vecteurs recombinants, rAD26 et rAD5 exprimant le gène S de la protéine S du SARS-COV-2 (56). Lors de l'essai clinique phases I/II, l'administration d'une seule dose du rAd26-S ou du rAd5-S avait permis d'obtenir une séroconversion à J28 chez 100% des 76 participants. Néanmoins, l'obtention des Ac neutralisants n'a atteint les 100% qu'avec l'administration de 2 doses (rAd26-S puis rAd5-S après 28 jours) (56). Le taux de ces Ac neutralisants obtenus après 2 doses était significativement plus élevé que celui des plasmas de convalescent COVID-19 (Figure 25) (56).

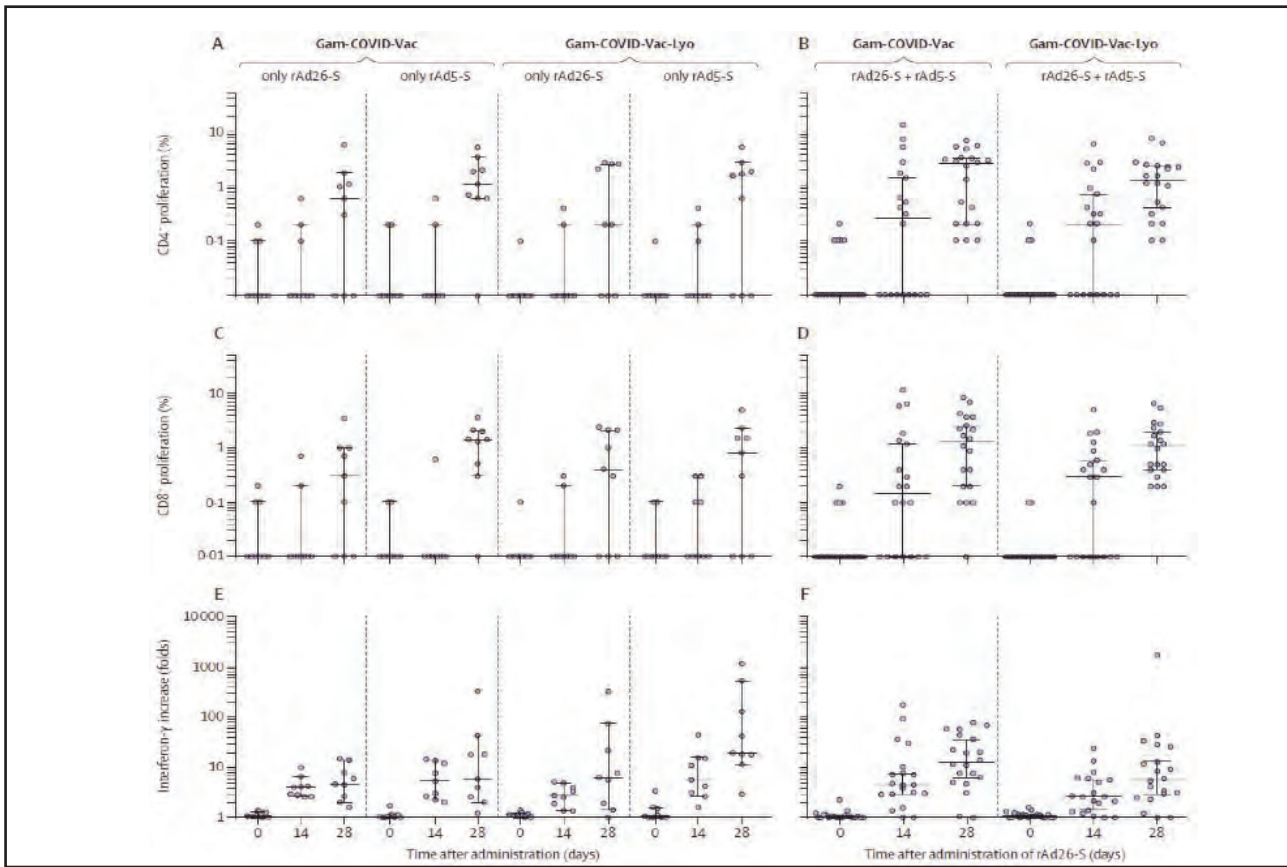
Figure 25 : Obtention des Ac neutralisants après l'administration des rAd26-S et rAd5-S (56) l'administration d'une dose de l'Ad26.COV2.S (53)



Par ailleurs, l'immunisation par la combinaison rAd26-S et rAd5-S avait permis d'obtenir une réponse Th1

avec la génération de CD8 spécifiques de S chez 100% des volontaires (Figure 26) (56).

Figure 26 : Réponses Th1 et CD8 anti-S chez 100% des volontaires (56)



Afin de vérifier l'impact de l'immunité préexistante vis-à-vis des adénovirus sur l'immunité induite par le vaccin, une analyse de l'évolution des titres des Ac anti-rAd a été réalisée (56). Les investigateurs n'ont pas noté une augmentation significative des Ac anti-rAd et aucune corrélation avec les titres des Ac anti-RBD n'a été retrouvée (56).

Malgré les doutes émis par la communauté scientifique sur la véracité des résultats de cet essai clinique, le vaccin Sputnik V a reçu l'approbation régulière en Russie le 11 Aout 2020 (27). En septembre 2020, l'essai clinique phase III RESIST (NCT04530396) a commencé en Russie avec pour objectif d'immuniser 40.000 volontaires avec 2 doses espacées de 21 jours. Le 27 octobre 2020, le Gam-COVID-Vac est devenu le 1^{er} vaccin à être soumis à l'approbation par l'OMS. Dans un rapport préliminaire publié le 22 novembre 2020, Gameleya avait revendiqué une efficacité de 92% après une seule dose chez 16.000 participants (27). Le 24 Novembre 2020, l'institut avait rapporté une efficacité de 91% après 7 jours et de 95% après 21 jours après l'apparition

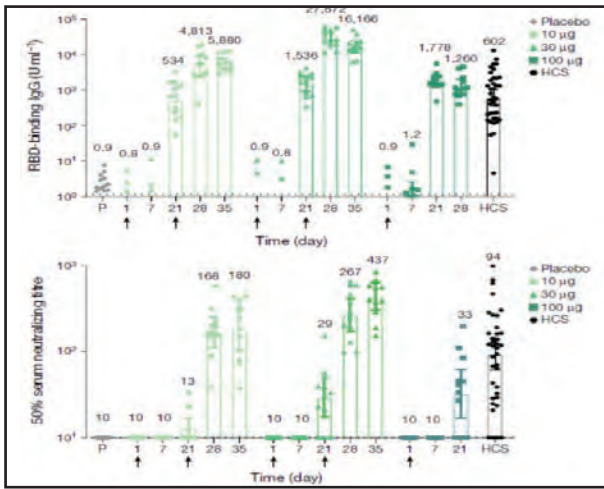
de 39 cas de COVID-19 (27). Le 02 février 2021, les résultats intermédiaires après l'apparition de 78 cas de COVID-19 (16 bras vaccinés / 62 bras placebo) chez 21.977 participants (16.501 vaccinés / 5476 placebo) ont été publiés (57). L'efficacité globale était de 91,6% contre l'infection et de 100% contre les formes sévères et les décès (57). Le fabricant a indiqué que le Gam-COVID-Vac est à conserver à -18°C sans préciser la durée de conservation.

2.3. Vaccins à acides nucléiques (ARNm et ADN)

2.3.1. BNT162b2 (BioNTech / Pfizer)

Le BNT162b2 est un vaccin à ARNm codant pour la protéine S encapsulée dans des LNP (58). Lors des essais cliniques phases I/II, 3 types de protocoles ont été testés : 1) 10 µg à J1 et J21, 2) 30 µg à J1 et J21 et 3) 100 µg en une seule administration (58). L'immunisation chez 45 volontaires avait permis d'obtenir des Ac neutralisants à un titre significativement plus élevé de 1,9 à 4,6 fois par rapport à celui des convalescents de COVID-19 (Figure 27) (58).

Figure 27 : Ac neutralisants après l'administration de 2 doses de BNT162b2 (58)



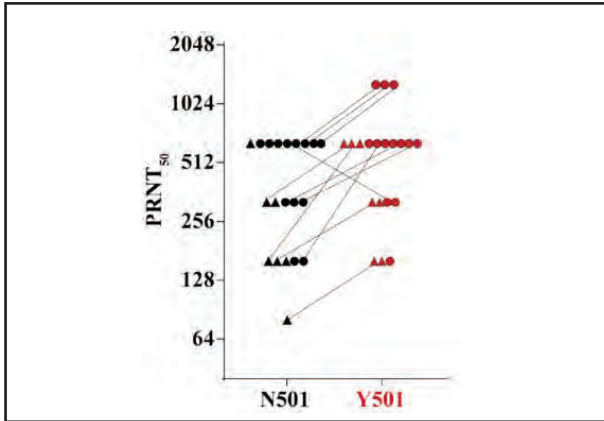
En mai 2020, un essai clinique phase III (NCT04537949) a commencé en Allemagne suivi d'un autre essai clinique phases II/III (NCT04365728) aux USA, Amérique du Sud et Afrique du Sud (27). Le 12 Octobre, Pfizer avait annoncé l'extension de son essai clinique phase III aux enfants âgés de 12 ans et plus. Le 09 Novembre 2020, Pfizer avait annoncé une efficacité de 90% et le 18 Novembre a conclu que le BNT162b2 était efficace à 95% dans la prévention de la COVID-19 (27). Le 10 décembre 2020, Pfizer publie au NEJM les résultats finaux de son essais clinique phase III après l'apparition de 170 cas de COVID-19 (8 vaccinés / 162 placebo) chez 43.548 participants (21720 vaccinés / 21728 placebo) (59). Dix cas de COVID-19 sévères (1 vacciné / 9 placebo) ont été rapportés avec une efficacité équivalente chez les 18 à 85 ans (Tableau 1) (59)

Tableau 1 : Efficacité du BNT162b2 dans la prévention de la COVID-19 (59)

| Efficacy End-Point Subgroup | BNT162b2 (N=18,198) | | Placebo (N=18,325) | | Vaccine Efficacy, % (95% CI) [†] |
|-----------------------------------|---------------------|--|--------------------|--|---|
| | No. of Cases | Surveillance Time (No. at Risk) [*] | No. of Cases | Surveillance Time (No. at Risk) [*] | |
| Overall | 8 | 2.214 (17,411) | 162 | 2.222 (17,511) | 95.0 (90.0–97.9) |
| Age group | | | | | |
| 16 to 55 yr | 5 | 1.234 (9,897) | 114 | 1.239 (9,955) | 95.6 (89.4–98.6) |
| >55 yr | 3 | 0.980 (7,500) | 48 | 0.983 (7,543) | 93.7 (80.6–98.8) |
| ≥65 yr | 1 | 0.508 (3,848) | 19 | 0.511 (3,880) | 94.7 (66.7–99.9) |
| ≥75 yr | 0 | 0.102 (774) | 5 | 0.106 (785) | 100.0 (–13.1–100.0) |
| Sex | | | | | |
| Male | 3 | 1.124 (8,875) | 81 | 1.108 (8,762) | 96.4 (88.9–99.3) |
| Female | 5 | 1.090 (8,536) | 81 | 1.114 (8,749) | 93.7 (84.7–98.0) |
| Race or ethnic group [‡] | | | | | |
| White | 7 | 1.889 (14,504) | 146 | 1.903 (14,670) | 95.2 (89.8–98.1) |
| Black or African American | 0 | 0.165 (1,502) | 7 | 0.164 (1,486) | 100.0 (31.2–100.0) |
| All others | 1 | 0.160 (1,405) | 9 | 0.155 (1,355) | 89.3 (22.6–99.8) |
| Hispanic or Latinx | 3 | 0.605 (4,764) | 53 | 0.600 (4,746) | 94.4 (82.7–98.9) |
| Non-Hispanic, non-Latinx | 5 | 1.596 (12,548) | 109 | 1.608 (12,661) | 95.4 (88.9–98.5) |
| Country | | | | | |
| Argentina | 1 | 0.351 (2,545) | 35 | 0.346 (2,521) | 97.2 (83.3–99.9) |
| Brazil | 1 | 0.119 (1,129) | 8 | 0.117 (1,121) | 87.7 (8.1–99.7) |
| United States | 6 | 1.732 (13,359) | 119 | 1.747 (13,506) | 94.9 (88.6–98.2) |

La température de transport et de stockage du vaccin BNT162b2 a été fixée empiriquement à -70°C même si le vaccin reste stable pendant 5 jours entre 2 et 8°C (59). Vu l'apparition des mutants N501Y et la souche B.1.1.7 du SARS-COV-2, deux études avaient testé la capacité

Figure 28 : Neutralisation efficace du variant N501Y par le vaccin BNT162b2 (60)



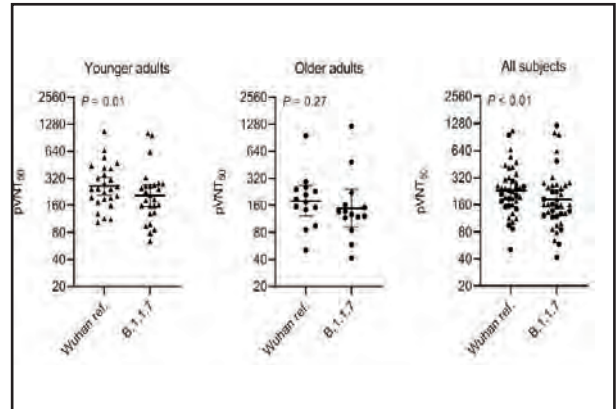
Suite à son utilisation dans le cadre de vaccination de masse (596.618 vaccinés vs. 596.618 non-vaccinés), l'efficacité du BNT162b2 7 jours après la 2^{ème} dose était de 92% contre l'infection documentée, de 94% contre la COVID-19 symptomatique et de 92% contre les formes sévères (62).

2. 3.2 mRNA-1273 (Moderna)

Le vaccin mRNA-1273 est formé d'ARNm codant pour la protéine S dans sa totalité encapsulé dans des LNP

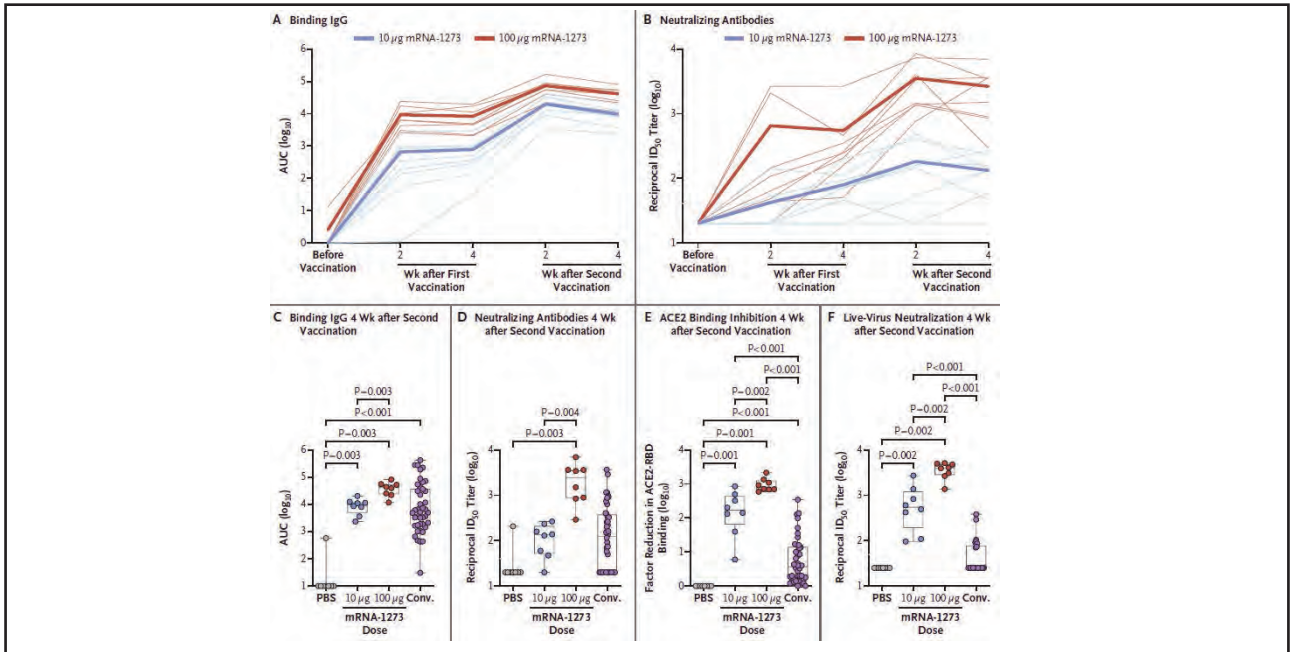
des sérums des volontaires vaccinés à les neutraliser. Les sérums des vaccinés ont permis de neutraliser efficacement les variants N501Y (figure 28) (60) et B.1.1.7 (Figure 29) (61).

Figure 29 : Neutralisation du variant B.1.1.7 par le vaccin BNT162b2 (61)



(63). L'essai préclinique a été réalisé chez les macaques rhésus avec 2 doses 10 µg ou 100 µg dilués dans 1 ml de PBS à 4 semaines d'intervalle puis un challenge avec le SARS-COV-2 4 semaines après la 2^{ème} dose (63). L'immunisation a permis d'obtenir des Ac neutralisants avec les 2 types de doses avec un blocage efficace de la liaison à l'ACE2 (63). Le taux des Ac neutralisants significativement plus élevé avec les doses de 100 µg et était 15 fois plus neutralisants que les sérums de convalescents COVID-19 (Figure 30) (63).

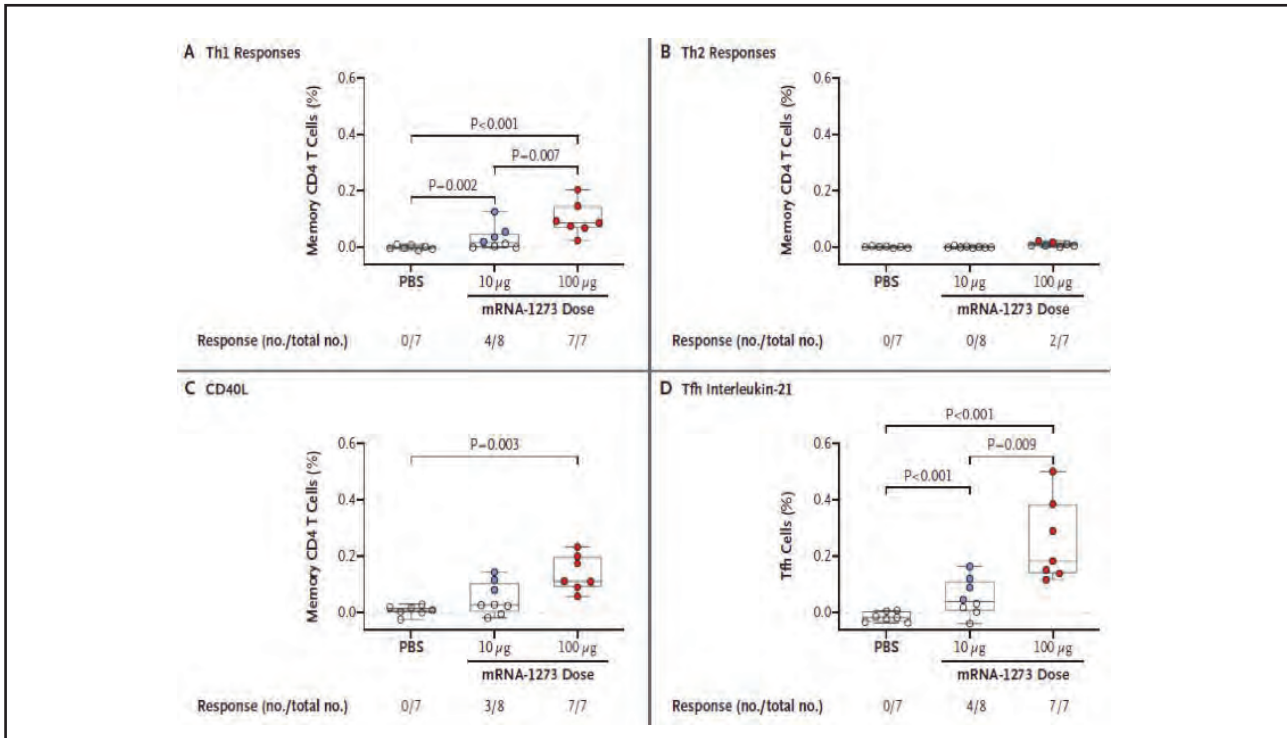
Figure 30 : Activité neutralisante dose-dépendante post-vaccination par le mRNA-1273 (63)



Par ailleurs, l'immunisation avait permis d'obtenir une polarisation Th1 et l'apparition de Tfh importants pour la maturation d'affinité et la commutation de classe des

LB (Figure 31) (63). Inversement, aucune réponse Th2 ou CD8 n'a pu être détectée (63).

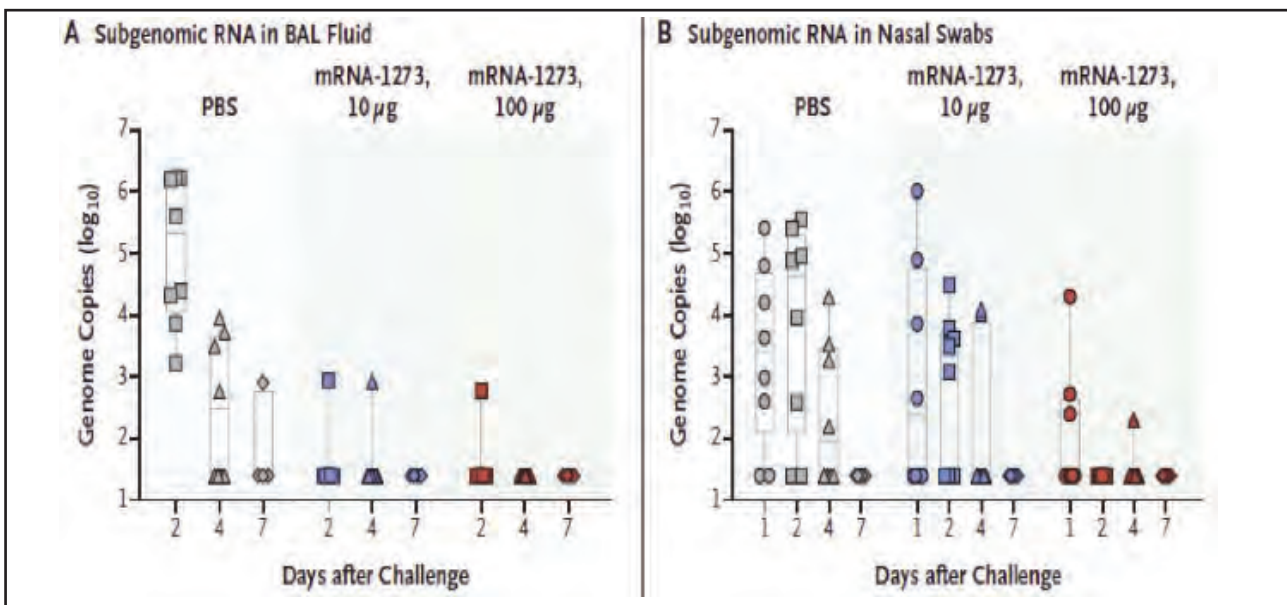
Figure 31 : Polarisation Th1 et génération de Tfh spécifique de S post-vaccination (63).



L'exposition au SARS-COV-2 a permis de prévenir l'infection des poumons et de réduire la charge virale et

d'éliminer le virus au niveau du nez en 7 jours chez tous les macaques (Figure 32) (63).

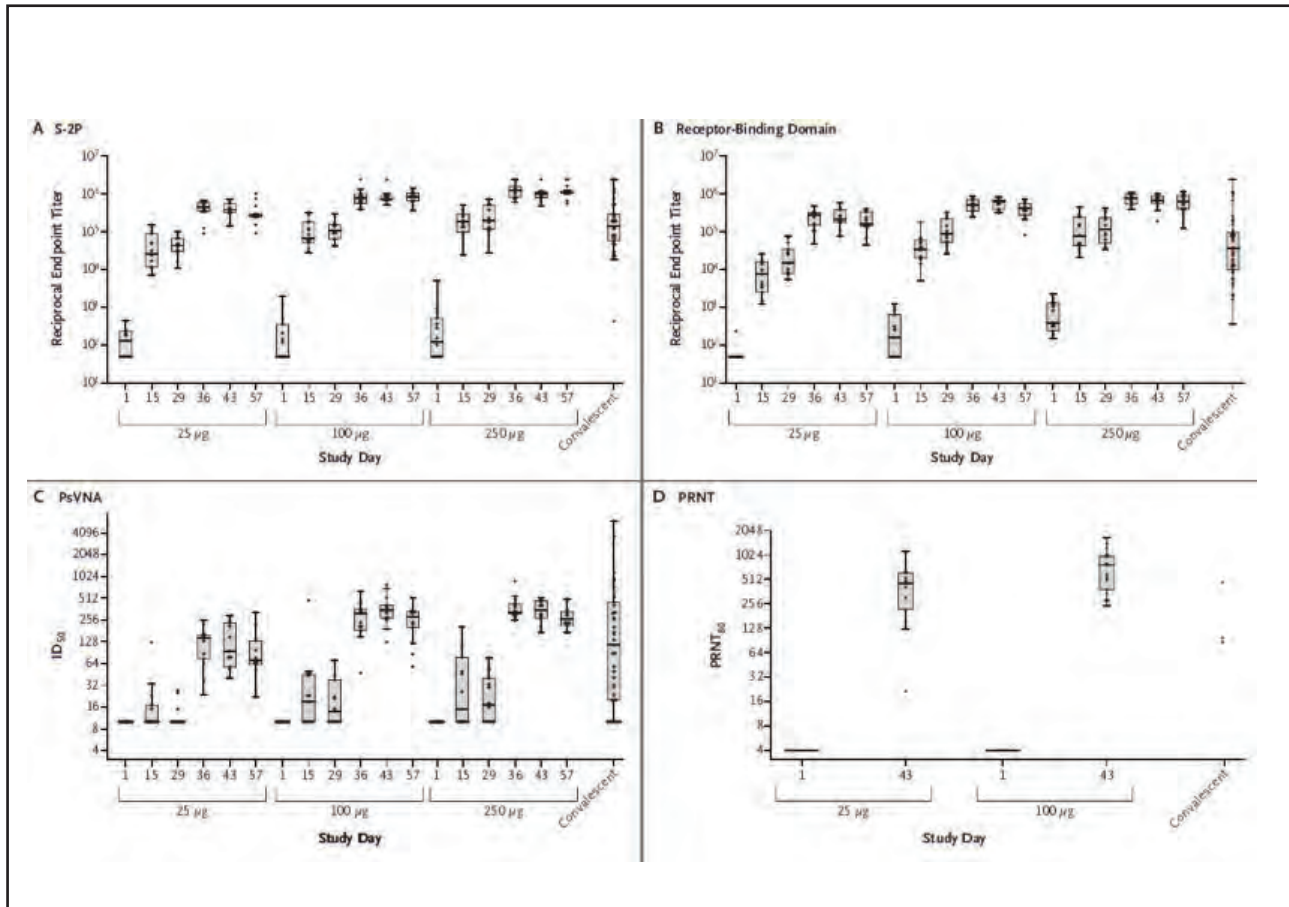
Figure 32 : Efficacité du mRNA-1273 contre la réplication du SARS-COV-2 (63)



L'essai clinique phase I subséquent avait pour but de tester 3 dosages différents, 25 µg, 100 µg et 250 µg chez 45 adultes âgés de 18 à 55 ans (64). Les 3 types de doses

avaient permis d'obtenir des Ac neutralisants à un titre plus élevé que celui de sérums de convalescents COVID-19 (Figure 33) (64).

Figure 33 : Activité neutralisante obtenue par le vaccin mRNA-1273 (64)

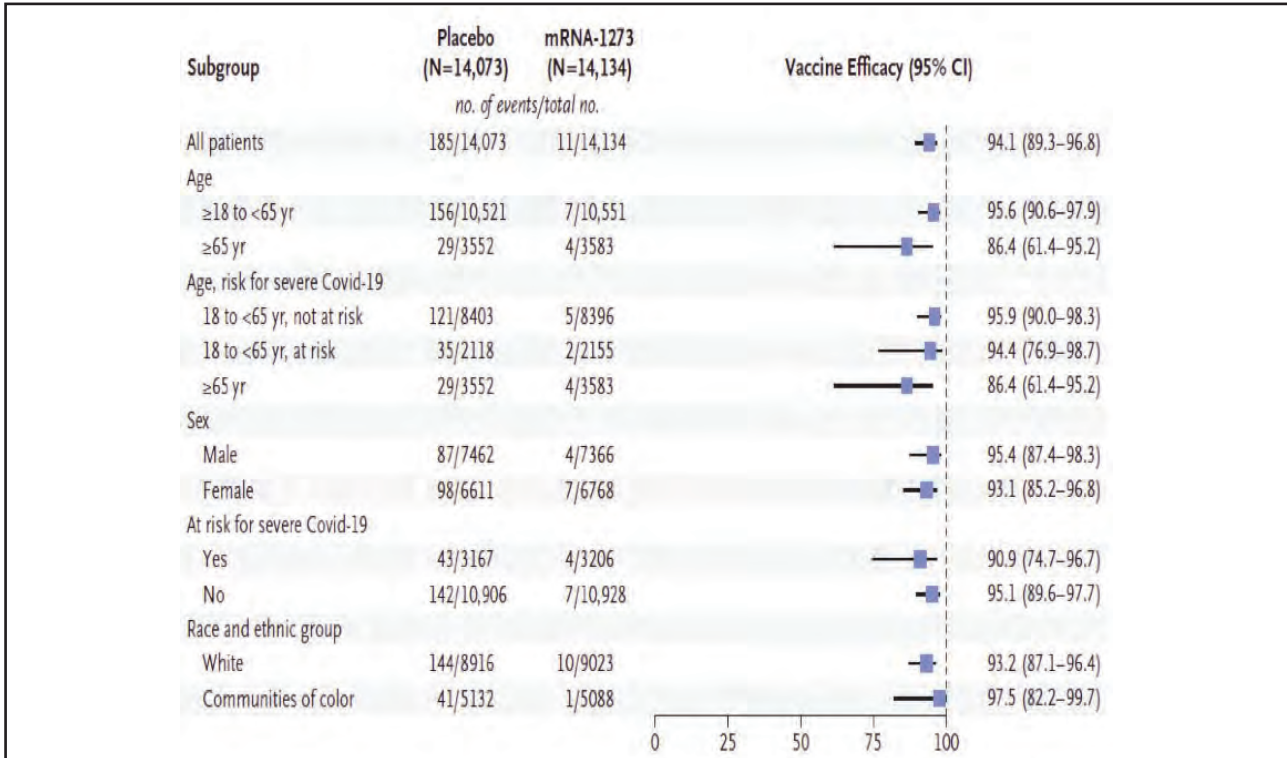


Par ailleurs, l'administration du mRNA-1273 a suscité une polarisation Th1 spécifique des sous-unités S1 et S2 aussi bien avec 25 µg et 100 µg (64). En revanche, la réponse CD8 n'a été obtenue qu'après 2 doses de 100 µg. Ainsi, 2 doses de 100 µg ont été considérées comme idéales pour les essais cliniques phase II (NCT04405076) et phase III COVE (NCT04470427) aux USA priorisant les personnels de la santé et les individus à risque de COVID-19 sévères et qui avaient commencé le recrutement le 14 Juillet 2020. Le 16 novembre 2020 et après la survenue de 95 cas de COVID-19 (5 vaccinés / 90 placebo) chez 30.000 volontaires et 11 cas de COVID-19 sévères, tous dans le bras placebo, Moderna a conclu à une efficacité de 94,5% dans la prévention de l'infection par le SARS-COV-2 (27). Moderna a annoncé que son vaccin

mRNA-1273 est stable pendant un mois entre 2 et 8°C et peut être stocké pendant 06 mois entre -25°C e -15 °C ce qui est moins contraignant comparativement au vaccin de Pfizer/BioNTech (65).

Les résultats définitifs de l'essai clinique phase III ont été publiés le 30 décembre 2020 après la survenue de 185 cas de COVID-19 (11 vaccinés / 174 placebo) chez 30.420 volontaires permettant d'obtenir une efficacité contre l'infection de 94,1% (65). L'efficacité dans la prévention de la COVID-19 était similaire, abstraction faite de l'âge, du sexe et du risque de forme sévère (Figure 34) (65). Trente volontaires tous dans le bras placebo ont eu une COVID-19 sévères avec 1 seul décès (65). Ainsi, l'efficacité contre les formes sévères de la COVID-19 était de 100%.

Figure 34 : Efficacité du mRNA-1273 dans la prévention de la COVID-19 (65)



Suite à l'apparition de nouveaux variants B.1.1.7 (UK) et B.1.351 (Afrique du Sud) Moderna a testé la capacité de leur neutralisation par les sérums des macaques et des volontaires vaccinés par le mRNA-1273 lors de l'essai clinique phase I (66). Les résultats ont montré une

neutralisation du variant B.1.1.7 similaire à celle du SARS-COV-2 de Wuhan aussi bien chez le macaque que chez l'homme (66). En revanche, l'activité neutralisante vis-à-vis du variant B.1.351 était plus faible mais restait significative (Figures 35 et 36) (66).

Figure 35 : Neutralisation des variants B.1.17 et B.1.351 chez les macaques (66)

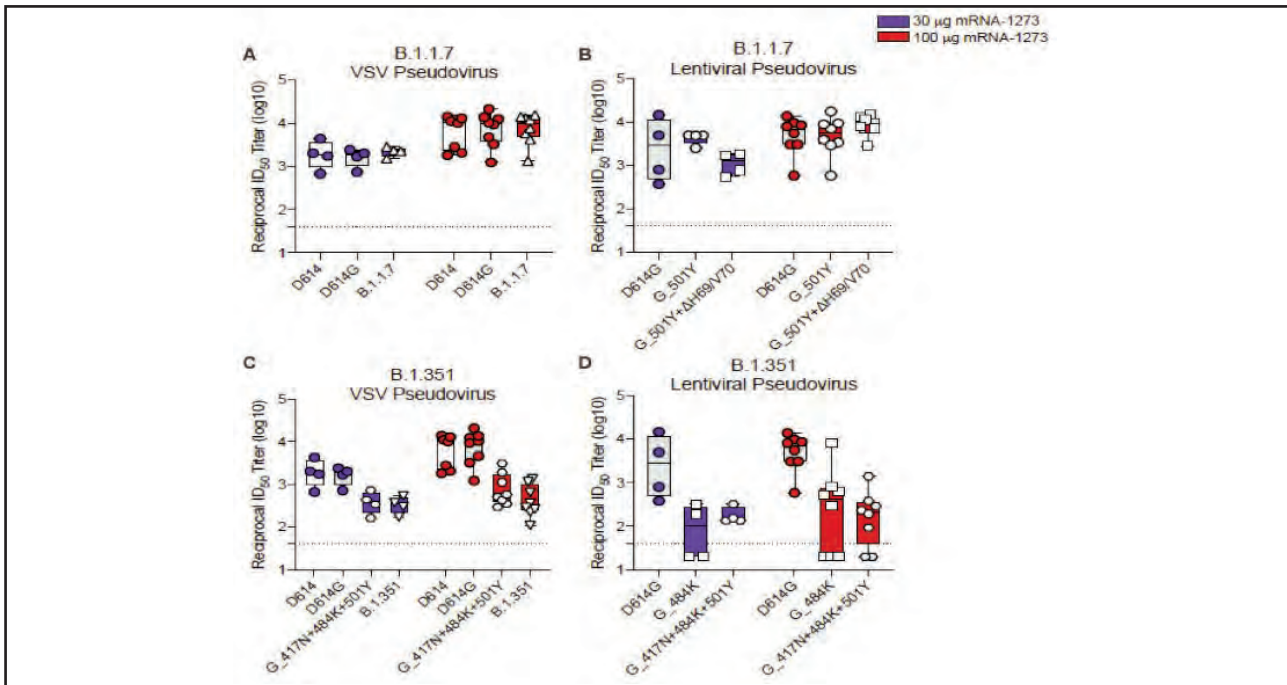
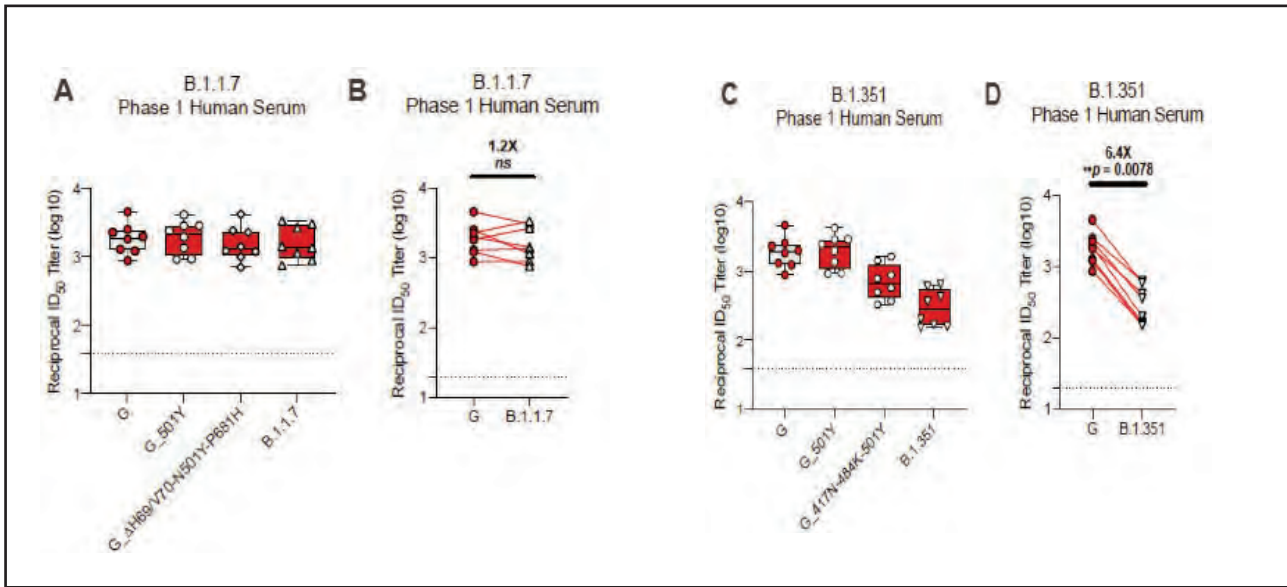


Figure 36 : Neutralisation des variants B.1.1.7 et B.1.351 chez l'homme (66)

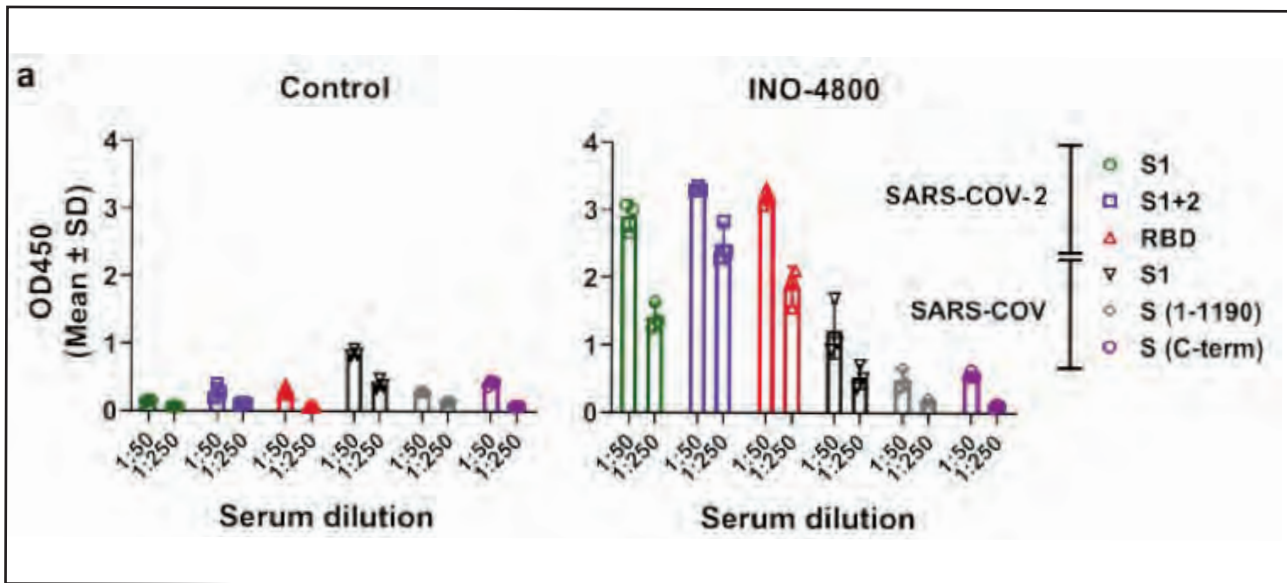


2.3.3.INO-4800 (Inovio)

Des 5 candidats-vaccins à ADN, seul l'INO-4800 a atteint l'essai clinique phase III (NCT04642638) qui a été soumis le 24 Novembre 2020 et administré à 401 volontaires à la date du 23 février 2021 (27). L'INO-4800 a été développé sur la même plateforme que celle

utilisée par la compagnie pour développer les vaccins contre le SARS-COV et le MERS-COV. L'essai préclinique avait permis de vérifier l'immunogénicité de l'INO-4800 chez les souris et les porcs de Guinée (Figure 37) (67).

Figure 37 : Immunogénicité de l'INO-4800 (67)



Afin de vérifier la pertinence du concept, un groupe indépendant a créé le même vaccin en utilisant le même matériel génétique et le même protocole et l'a testé chez les macaques Rhésus (68). L'immunisation avait permis d'obtenir des Ac neutralisants anti-S, anti-S1 et anti-

RBD avec des titres équivalents à ceux des convalescents COVID-19 après 5 semaines (Figure 38) (68). Un shift Th1 avec la génération de CD8 spécifiques de S a été noté chez les macaques immunisés (Figure 39) (68).

Figure 38 : Ac neutralisants obtenus suite à l'administration du vaccin à ADN (68)

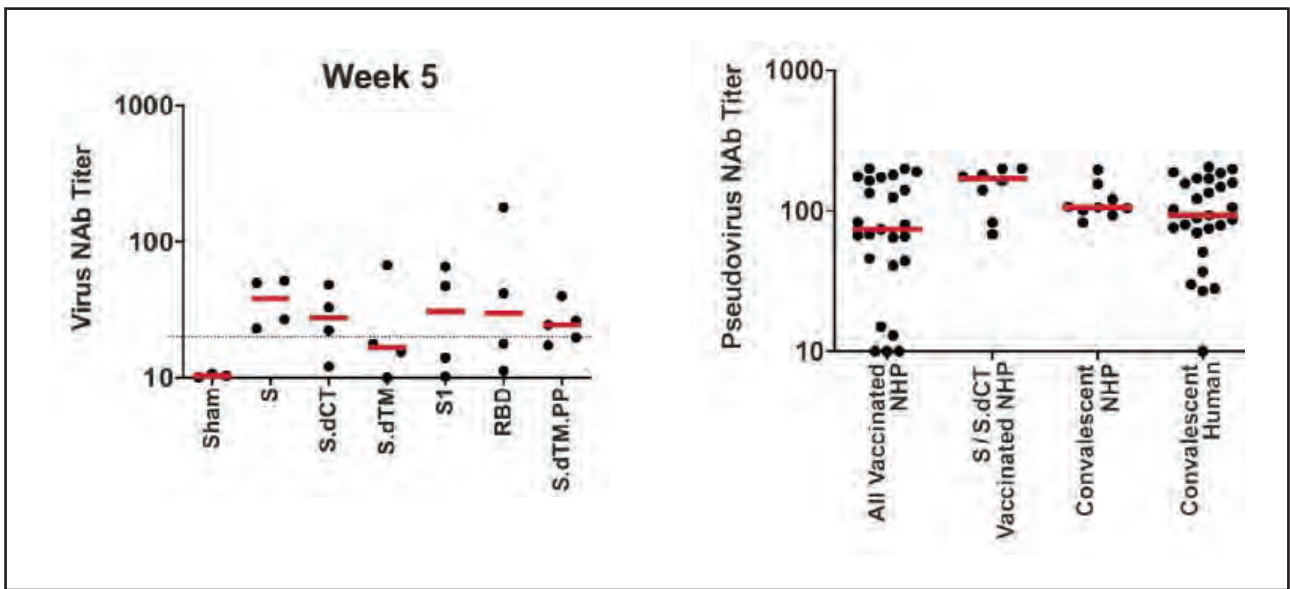
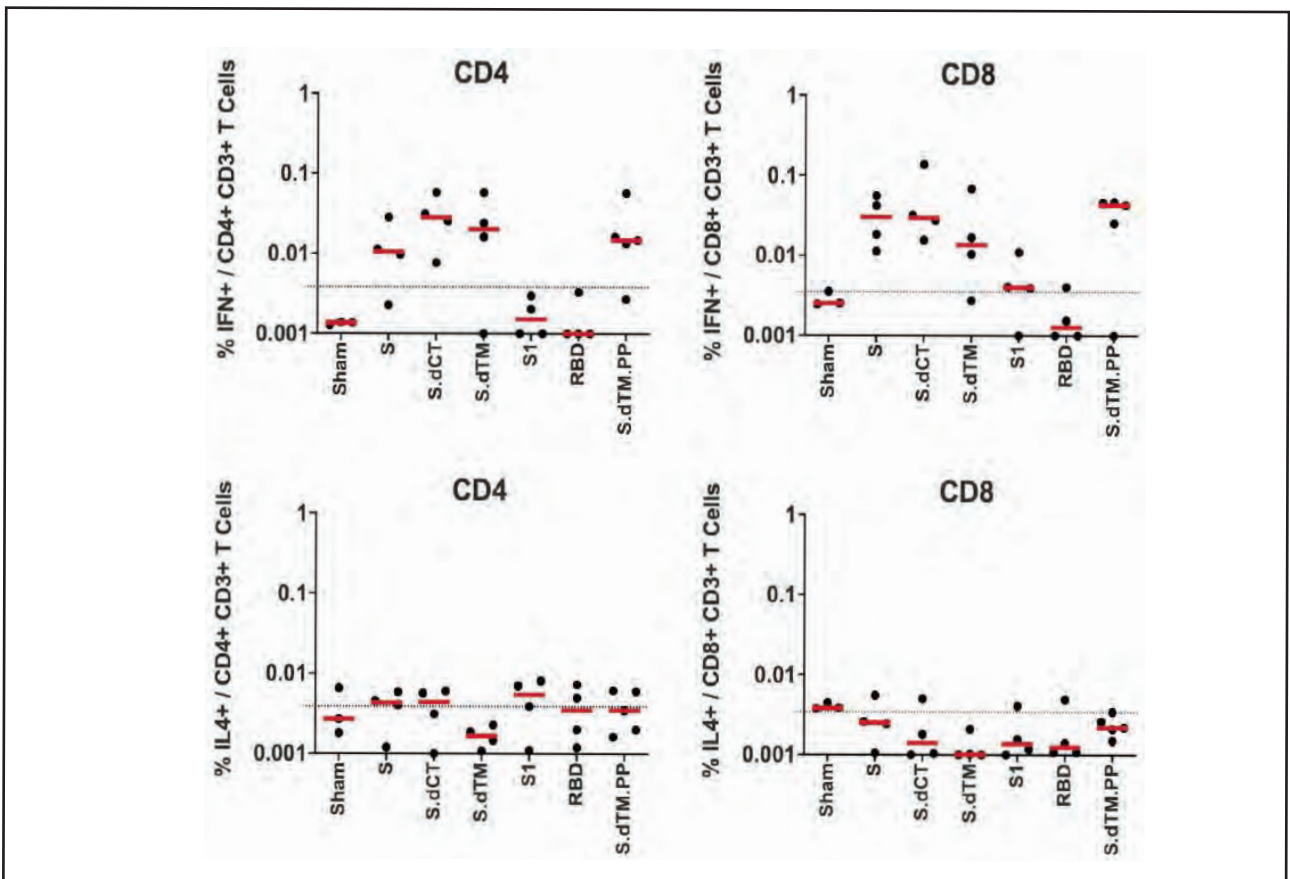


Figure 39 : Polarisation Th1 et génération de CD8 spécifique de S par le vaccin à ADN (68)



Suite à l'exposition au SARS-COV-2, le vaccin a permis une réduction de la charge virale nasale et de protéger contre la pneumonie même s'il n'a pas prévenu l'infection (Figure 40) (68).

Les résultats préliminaires de l'essai clinique phase I chez 40 participants a montré 94% de séroconversion sans effets aduerses sévères (Figure 41) (69).

Figure 40 : Résultats de l'exposition au SARS-COV-2 après l'immunisation par le vaccin à ADN (68)

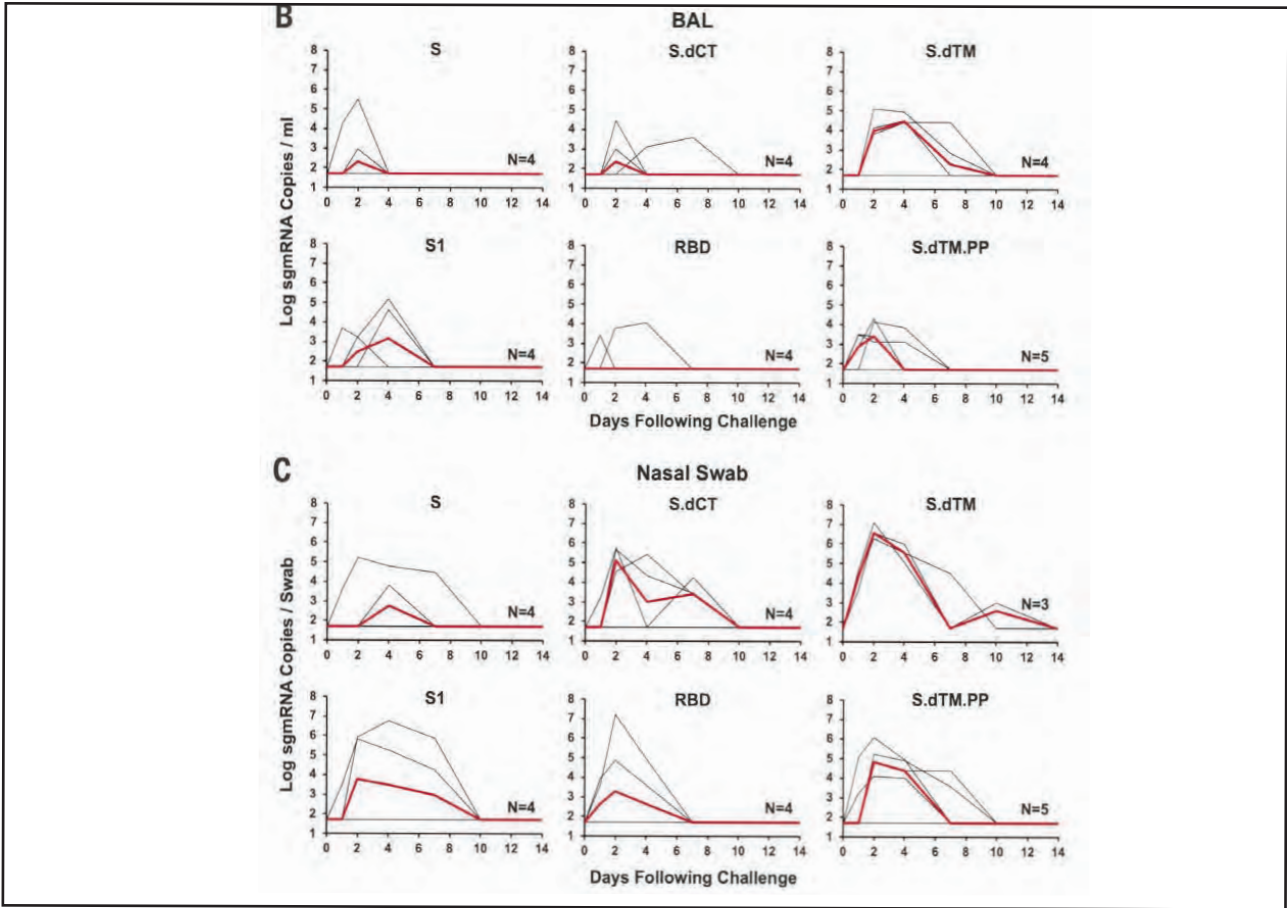


Figure 41 : Séroconversion et Ac neutralisants après immunisation par l'INO-4800 (69)

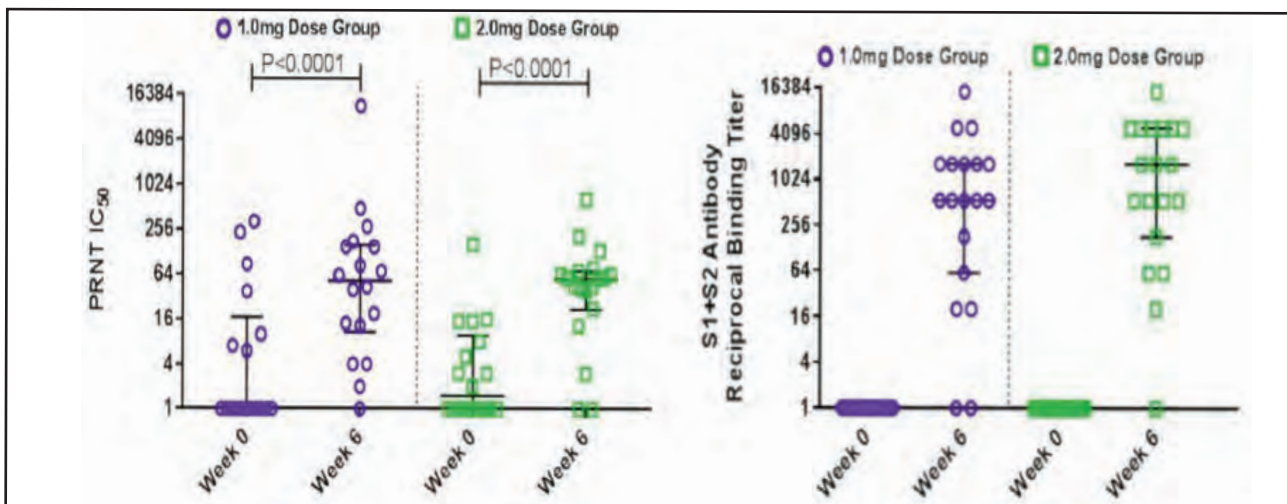


Figure 42 : Réponses cellulaires spécifiques de S (69)

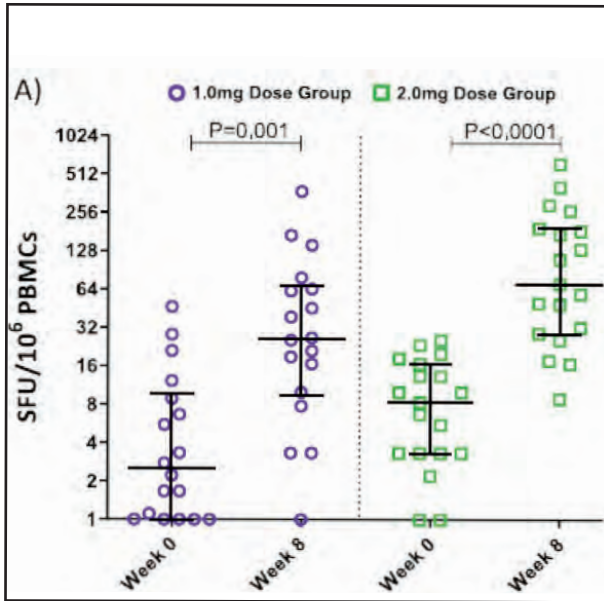
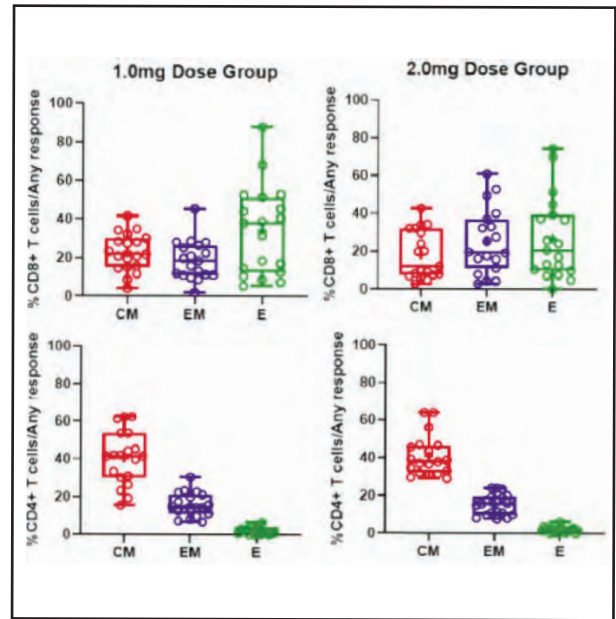


Figure 43 : Réponses CD8 et CD4 vis-à-vis de la protéine S (69)



Par ailleurs, cette immunisation avait suscité une réponse cellulaire T significative vis-à-vis de la protéine S (Figure 42) et l'augmentation des CD4 et CD8 mémoires-centraux et mémoires-effecteurs et des CD8 effecteurs (Figure 43) (69).

Le 24 Novembre des essais phases II/III ont débuté pour vérifier l'efficacité et la sécurité aussi bien du INO-4800 que du gene gun (NCT04642638) qui a colligé 401 participants à la date du 02 Mars 2021 avec des résultats prévus pour septembre 2022. L'INO-4800 peut être conservé pendant 2 mois à 37°C, 1 an à 25°C et 5 ans entre 2°C et 8°C.

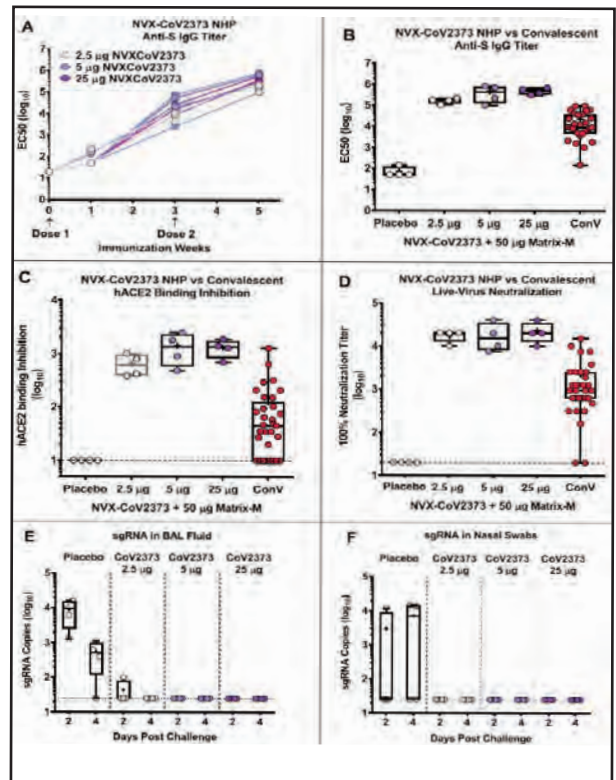
2.4. Vaccins à sous-unités protéiques

2.4.1. NVX-CoV2373 (Novavax)

Le NVX-CoV2373 consiste en une protéine S mutée au niveau du site de clivage par la furine associée à l'adjuvant Matrix-M basé sur la saponine (70). L'immunisation des souris exprimant le hACE2 avait permis d'obtenir des Ac neutralisants et la génération de Th1, Tfh et CD8 spécifique de S (70). Cette immunisation avait permis de protéger les souris contre l'infection et la pneumonie suite au challenge par le SARS-COV-2 (70). L'immunisation des macaques a permis d'obtenir des IgG anti-S à un taux supérieur à celui des sérums de convalescents humains (SCH) de 6,9 à 14,2 fois, d'inhiber la liaison au hACE2 5,2 à 11,2 fois plus que les SCH et une activité neutralisante 7,9 à 10,1 fois supérieure à celle des SCH (Figure 44) (71).

Cette immunisation avait permis de prévenir l'infection suite à l'exposition au SARS-COV-2 (Figure 44) (71).

Figure 44 : Immunogénicité et effet protecteur du NVX-CoV2373 (71)



Au cours des essais cliniques phases I/II (72), l'administration de 2 doses de 5 µg avait permis d'obtenir des Ac neutralisants à des taux 4 à 6 fois supérieurs à ceux des SHC (Figure 45).

Par ailleurs, l'adjonction de l'adjuvant à saponine (Matrix-M) avait permis de polariser la réponse cellulaire en Th1 (Figure 46) (72).

Figure 45 : Immunogénicité du NVX-CoV2273 chez l'homme (72)

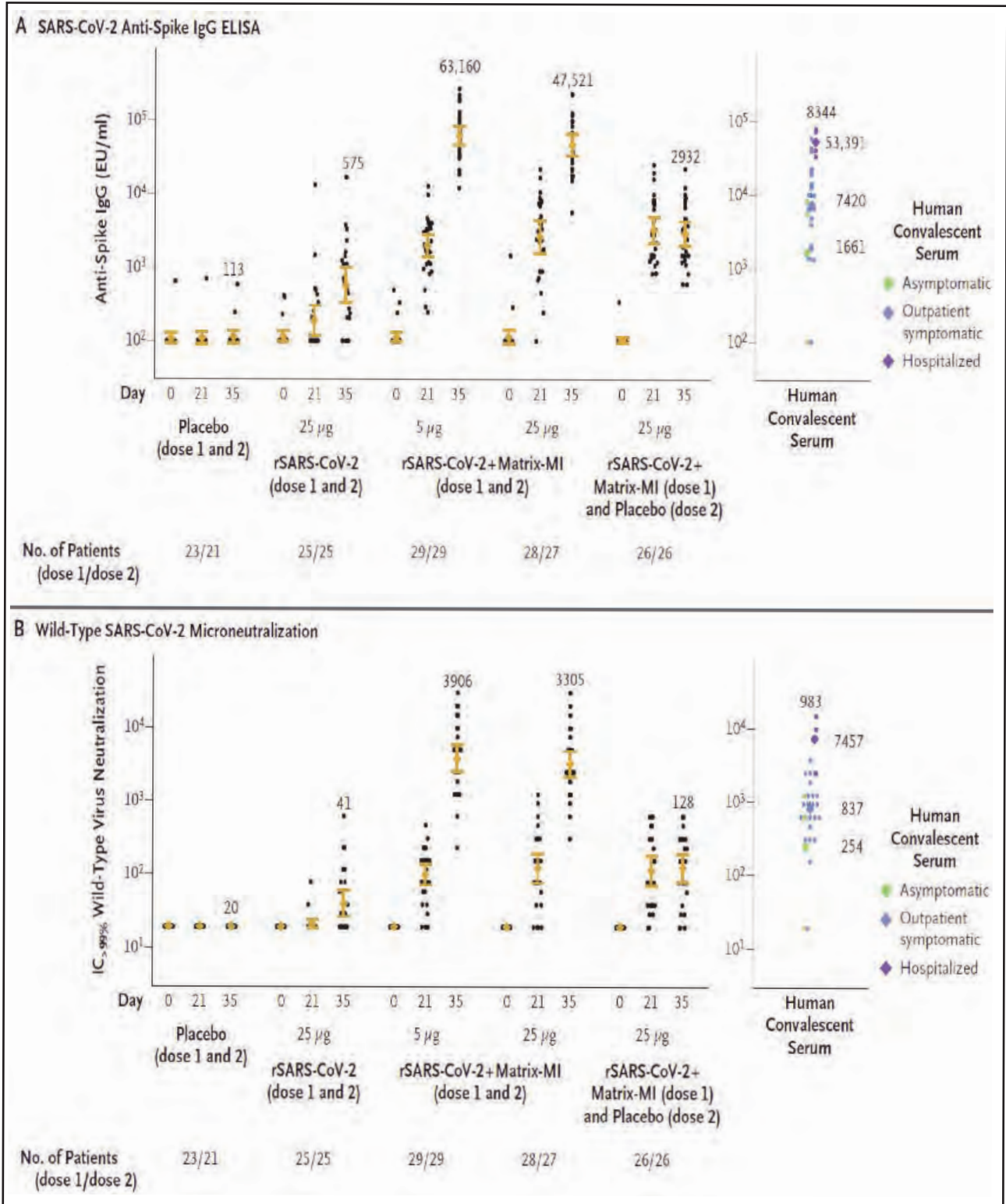
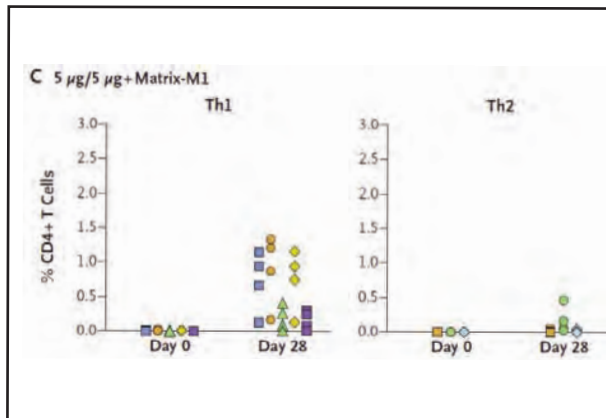


Figure 46 : Polarisation Th1 du NVX-CoV2273 suite à l'adjonction de l'adjuvant Matrix-M (72)



Le 12 Octobre 2020 a débuté l'essai clinique phase III au Royaume-Uni (NCT04583995) avec des résultats préliminaires attendus pour janvier 2020. Le 27 Décembre 2020 un autre essai clinique phase III a débuté aux USA et au Mexique (NCT04611802) avec des résultats préliminaires prévus pour le 31 Mars 2021. Le 11 Mars 2021, Novavax a publié sur son site les résultats préliminaires de ses essais cliniques phase III (73) :

- Efficacité globale contre la CoViD-19 de 89,7%
 - Efficacité contre le variant de Wuhan de 96,4%
 - Efficacité contre le variant B.1.1.7 de 86,3%
 - Efficacité contre le variant B.1.351 de 48,6% et chez les sujets HIV- de 55,4%
 - Efficacité contre les formes sévères de CoViD-19, l'hospitalisation et les décès de 100%.
- Le NVX-COV2373 reste stable entre 2°C et 8°C mais la durée de conservation n'a pas été précisée (72).

Tableau 2 : Récapitulatif des vaccins analysés dans ce manuscrit

| Vaccin | Plateforme | Pré-clinique | Phases I/II | Phase III |
|--|---------------------------------------|---|--|---|
| Coronavac (Sinovac) | Virus inactivé | Efficacité chez les souris et les macaques | Séroconversion: 97,4%; pas de données réponse Cellulaires | Efficacité = 50,65% |
| BBIBP-CorV (Sinopharm) | Virus inactivé | Efficacité chez 6 espèces de mammifères | Ac neutralisants chez 100%; pas de données réponse Cellulaires | Efficacité = 79,34% |
| BBV152, Covaxin (Bharat, Inde) | Virus inactivé + agonistes TLR7/8 | Ac neutralisants + protection chez les macaques | Ac neutralisant = 100% + Th1 | Efficacité = 78% |
| AZD-1222 (AstraZeneca) | ChAd (Vecteur viral recombinant, VVR) | Ac neutralisant + Réponse Th1 mais pas de protection | Acneutralisants: 100% | Efficacité = 70,4%; 12 S = 82,4% <6 S = 54,9% |
| Ad5-nCoV (canSino) | Ad5 (VVR) | Protection Souris =100%;voie Intra-Nasale + orale plus efficace que l'IM | Acneutralisant: 100% + Th1 & CD8 | Efficacité = 65,28% |
| Ad26.COV2.S (Janssen) | Ad26 (VVR) | Ac neutralisants + Th1 + protection ≈100% | Acneutralisants: 100% + shift Th1 | Efficacité = 66% |
| rAd26-S + rAd5-S (Sputnik V, Gamaleya) | Ad26 + Ad5 (VVR) | Non publiés | Acneutralisants: 1 ^e dose => 60% 2 doses => 100% Shift Th1 + CD8: 100% | Efficacité = 91,6% |
| BNT162b2 (Pfizer / BioNTech) | ARNm | Ac neutralisants + Th1 + CD8 | Acneutralisants: 1,9-4,6 > SCH; pas de données Réponses cellulaires | Efficacité = 95% |
| mRNA-1273 (Moderna) | ARNm | Ac Neutralisants + inhibition ACE2 + Th1 & Tfh + protection | Ac neutralisants > SCH Shift Th1 + CD8 | Efficacité = 94,1% |
| INO-4800 (INOVIQ) | ADN | Acneutralisants: souris, porcs & macaques + Th1 & CD8 Protection > pneumonie | Ac Neutralisants + Shift Th1 & CD8 | NCT04642638: Septembre 2022 28 Mai 2021: 401 participants |
| NVX-CoV2373 (Novavax) | Sous-unité protéique | Ac neutralisants + Shift Th1 + Tfh + CD8 Prévention de l'infection | Ac neutralisants: 4-6 > SCH Shift Th1 | Efficacité = 89,3% |

3. POINTS FAIBLES DES ESSAIS CLINIQUES PHASE III

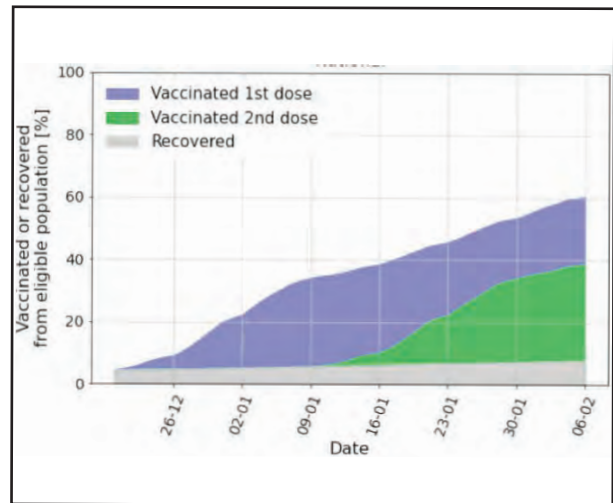
Comme noté plus haut, plusieurs rapports concernant les résultats des essais cliniques phase III ont été publiés. Néanmoins, et à l'exception des vaccins d'AstraZeneca et de Moderna, au cours de ces essais aucun suivi par des PCR itératives n'a été effectué, le test n'étant pratiqué qu'en cas de symptomatologie évocatrice. Sachant qu'approximativement 85 à 90% des malades sont asymptomatiques, le nombre de cas de COVID-19 rapporté est probablement sous-estimé ce qui pourrait influencer l'efficacité réelle des vaccins (74). De plus, les volontaires vaccinés n'ont pas été empêchés d'observer les mesures de distanciation sociale ce qui constitue un facteur pouvant influencer la contagiosité et par conséquent surestimer l'efficacité vaccinale.

4. IMMUNITÉ DE GROUPE POST-VACCINALE

Le seuil à atteindre pour obtenir une immunité de groupe dépend du nombre de reproduction de base, le R_0 , qui constitue le nombre de personnes contaminées par une personne infectée en moyenne (75). La formule permettant de calculer le seuil de l'immunité de groupe est $1 - 1/R_0$, ce qui veut dire que plus le R_0 est élevé plus le seuil pour atteindre l'immunité de groupe est élevé (75). Par exemple, le R_0 de la rougeole varie de 12 à 18 et donc le seuil pour atteindre l'immunité de groupe est de 92-94% (75). Pour un virus moins contagieux avec un R_0 plus faible, le seuil serait plus faible. Le R_0 suppose que tous les individus sont susceptibles à l'infection mais cet indice peut changer avec la dynamique de l'épidémie à cause de l'augmentation progressive du nombre de personnes infectées et immunisées (75). Ainsi, un R-effectif (R_t ou R_e) est utilisé dans les calculs en prenant en considération l'évolution et le changement de la susceptibilité dans une population donnée. Il est à noter que même si l'immunité de groupe est atteinte dans une population, une épidémie est toujours possible dans certaines localités où le taux de vaccination est faible (75).

Actuellement, le seuil de l'immunité de groupe à atteindre pour le SARS-COV-2 est estimé entre 70% et 85% si l'efficacité vaccinale est de 100% (75). Ainsi, vu l'efficacité annoncée des vaccins actuels, il est très probable qu'il faudrait vacciner 100% des individus pour obtenir l'immunité de groupe. Ceci paraît tout de même difficile à obtenir, vu les réticences quant à la sécurité et aux effets indésirables probablement majorés par la désinformation. Il sera également important de maintenir l'immunité individuelle et l'immunité de groupe par des rappels itératifs pour espérer éradiquer le SARS-COV-2. Israël est le pays le plus avancé dans son programme de vaccination contre la COVID-19. A la date du 06 février 60% de la population avait reçu au moins 1^e dose du BNT162b2 (Pfizer) et 40% avaient reçu 2 doses (Figure 47) (76).

Figure 47 : Etat d'avancement du programme de vaccination contre la COVID-19 en Israël à la date du 06 février 2021 (76)



Afin de limiter rapidement les décès, une priorisation des sujets âgés a été indiquée (Figure 48) (76).

Cette priorisation des sujets âgés avait permis de réduire significativement le nombre de nouveaux cas de COVID-19, le nombre d'hospitalisation et la sévérité de la maladie (Figure 49) (76).

Figure 48 : Priorisation des sujets âgés pour la vaccination (76)

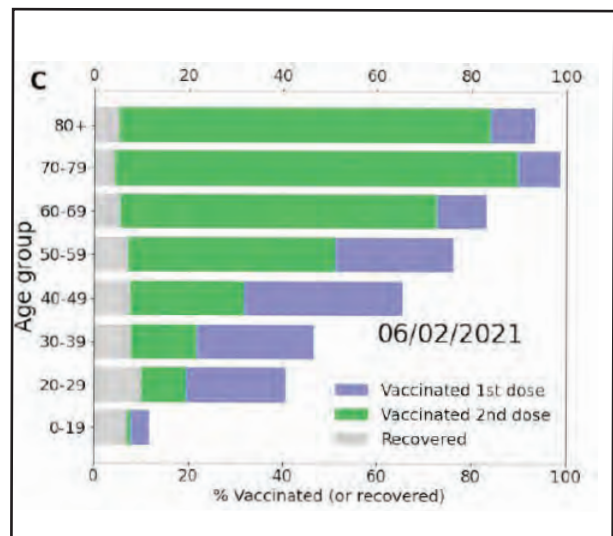
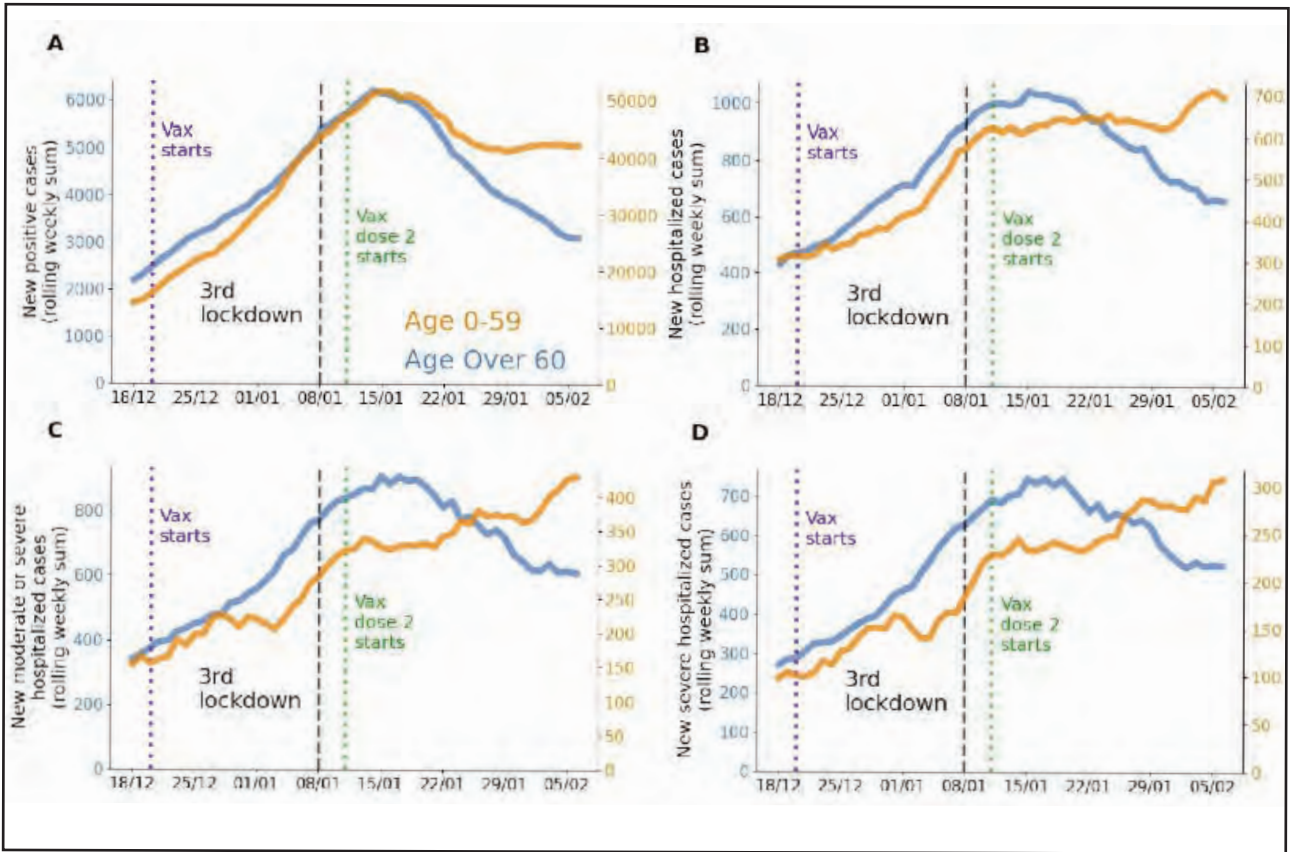


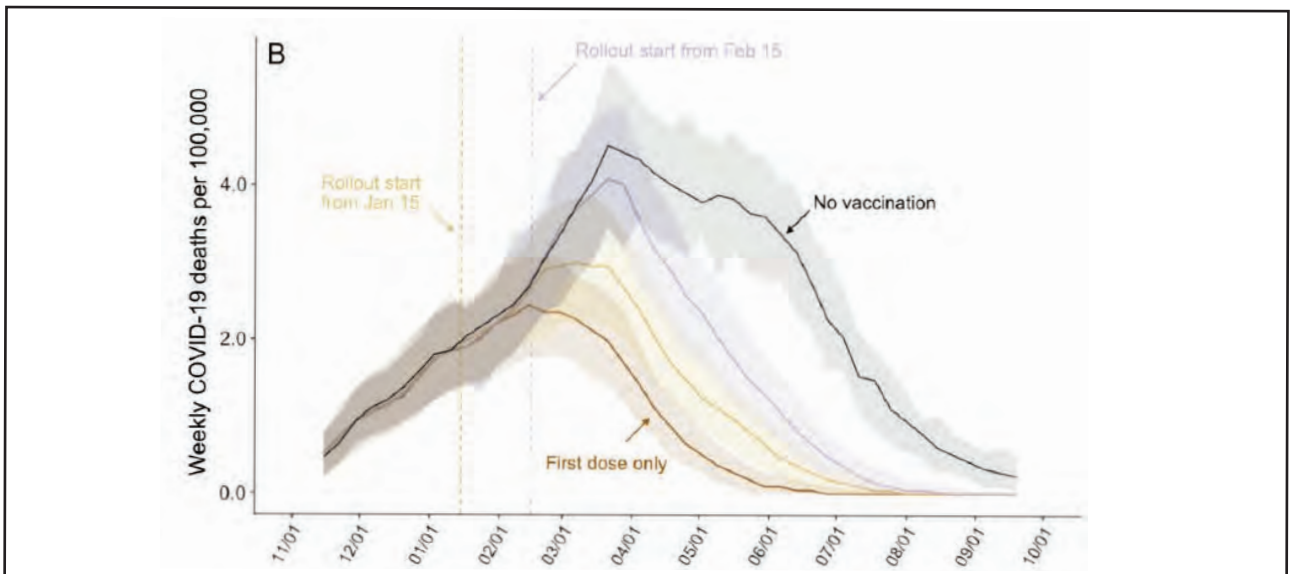
Figure 49 : Effets de la priorisation des sujets âgés pour la vaccination contre la COVID-19 (76)



Bubar K et al (77) ont développé un modèle mathématique permettant de prédire l'impact de la priorisation des sujets âgés sur le nombre d'infection et les décès. La priorisation des sujets âgés de plus de 60 ans aux USA serait efficace pour réduire de 90% les décès (77). Par ailleurs, Wang X et al. (78) ont montré que l'administra-

tion d'une seule dose à plus d'individus réduirait la mortalité de 50% alors que l'administration de 2 doses avec priorisation des sujets âgés de plus de 60 ans la réduirait de 42% et que l'administration de 2 doses sans priorisation ne réduirait la mortalité que de 30% (Figure 50).

Figure 50 : Réduction de la mortalité de 50% en généralisant la vaccination avec une seule dose (78)



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55(5):1 05955
2. Agnandji S.T., Huttner A., Zinser M.E., Njuguna P.,Dahlke C., Fernandes J.F. Phase 1 Trials of rVSV Ebola vaccine in Africa and Europe. *N Engl J Med* 2016;374:1647–1660
3. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol* 2020;20(10):615-632
4. Mueller SN, Rouse BT. Immune responses to viruses. *Clinical Immunology* 2008; 421-431
5. Zaichuk TA, Nechipurenko YD, Adzhubey AA, Onikienko SB, Chereshnev VA, Zainutdinov SS, et al. The Challenges of Vaccine Development against Betacoronaviruses: Antibody Dependent Enhancement and Sendai Virus as a Possible Vaccine Vector. *Mol Biol* 2020;1-15
6. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_-_immunit%C3%A9_au_cours_de_l'infection_par_le_sars-cov-2_2020-11-30_17-25-10_860.pdf
7. Buchholz UJ, Bukreyev A, Yang L, Lamirande EW, Murphy BR, Subbarao K, et al. Contributions of the structural proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus to protective immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(26):9804-9809
8. Stephensen CB, Casebolt DB, Gangopadhyay NN. Phylogenetic analysis of a highly conserved region of the polymerase gene from 11 coronaviruses and development of a consensus polymerase chain reaction assay. *Virus Res* 1999;60(2):181-189
9. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res* 2020; 288:198114
10. Almazán F, DeDiego ML, Sola I, Zuñiga S, Nieto-Torres JL, Marquez-Jurado S, et al. Engineering a replication-competent, propagation-defective Middle East respiratory syndrome coronavirus as a vaccine candidate. *mBio* 2013;4(5):e00650-13
11. Netland J, DeDiego ML, Zhao J, Fett C, Álvarez E, Nieto-Torres JL, et al. Immunization with an attenuated severe acute respiratory syndrome coronavirus deleted in E protein protects against lethal respiratory disease. *Virology* 2010;399(1):120-128
12. Jimenez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Castaño-Rodríguez C, Fernandez-Delgado R, et al. Identification of the Mechanisms Causing Reversion to Virulence in an Attenuated SARS-CoV for the Design of a Genetically Stable Vaccine. *PLoS Pathog* 2015; 11(10) :e1005215
13. Menachery VD, Yount BL Jr, Josset L, Gralinski LE, Scobey T, Agnihothram S, et al. Attenuation and restoration of severe acute respiratory syndrome coronavirus mutant lacking 2'-O-methyltransferase activity. *J Virol* 2014;88(8):4251-4264.
14. Humphreys IR, Sebastian S. Novel viral vectors in infectious diseases. *Immunology* 2018;153(1):1-9
15. Draper SJ, Heeney JL. Viruses as vaccine vectors for infectious diseases and cancer. *Nat Rev Microbiol* 2010;8(1):62-73
16. Afkhami S, Yao Y, Xing Z. Methods and clinical development of adenovirus-vectored vaccines against mucosal pathogens. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2016;3:16030
17. Wood JM, Robertson JS. From lethal virus to life-saving vaccine: developing inactivated vaccines for pandemic influenza. *Nat Rev Microbiol* 2004;2 (10):842-847
18. Bolles M, Deming D, Long K, Agnihothram S, Whitmore A, Ferris M, et al. A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge. *J Virol* 2011;85 (23) :12201-12215
19. Del Giudice G, Rappuoli R, Didierlaurent AM. Correlates of adjuvanticity: A review on adjuvants in licensed vaccines. *Semin Immunol* 2018;39:14-21
20. Du L, Zhao G, Chan CC, Sun S, Chen M, Liu Z, et al. Recombinant receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein expressed in mammalian, insect and E. coli cells elicits potent neutralizing antibody and protective immunity. *Virology* 2009;393(1):144-150
21. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. WHO <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (2020)
22. Lu X, Chen Y, Bai B, Hu H, Tao L, Yang J, et al. Immune responses against severe acute respiratory syndrome coronavirus induced by virus-like particles in mice. *Immunology* 2007;122(4):496-502
23. Naskalska A, Dabrowska A, Nowak P, Szczepanski A, Jasik K, Milewska A, et al. Novel coronavirus like particles targeting cells lining the respiratory tract. *PLoS One* 2018;13(9):e0203489
24. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(4):261-279
25. Moreno-Fierros L, García-Silva I, Rosales-Mendoza S. Development of SARS-CoV-2 vaccines: should we focus on mucosal immunity? *Expert Opin Biol Ther* 2020;20(8):831-836
26. Belyakov IM, Ahlers JD. What role does the route of immunization play in the generation of protective immunity against mucosal pathogens? *J Immunol* 2009;183(11):6883-6892
27. Calvo Fernández E, Zhu LY. Racing to immunity: Journey to a COVID-19 vaccine and lessons for the future. *Br J Clin Pharmacol* 2020;10.1111/ bcp.14686
28. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science* 2020;369(6499):77-81

29. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21(2):181-192
30. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021; S1473-3099(20)30987-7
31. Résumé des données de recherche clinique du nouveau vaccin inactivé contre le coronavirus Kellyford® par Beijing Kexing Zhongwei Biotechnology Co., Ltd. <http://www.sinovac.com/news/shownews.php?id=429>
32. Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, Wang W, et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell* 2020;182(3):713-721.e9
33. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21(1):39-51
34. Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, Yang Y, Al Qahtani MM, Abdulrazzaq N, et al. Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;10.1001/jama.2021.8565
35. Ganneru B, Jogdand H, Daram VK, Das D, Molugu NR, Prasad SD, et al. Th1 skewed immune response of whole virion inactivated SARS CoV 2 vaccine and its safety evaluation. *iScience* 2021;24(4): 102298
36. Yadav PD, Ella R, Kumar S, Patil DR, Mohandas S, Shete AM, et al. Immunogenicity and protective efficacy of inactivated SARS-CoV-2 vaccine candidate, BBV152 in rhesus macaques. *Nat Commun* 2021;12(1):1386
37. Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, Prasad S, Reddy S, Sarangi V, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a doubleblind, randomised, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21(5):637-646
38. Ella R, Reddy S, Jogdand H, Sarangi V, Ganneru B, Prasad S, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: interim results from a double-blind, randomised, multicentre, phase 2 trial, and 3-month follow-up of a double-blind, randomised phase 1 trial. *Lancet Infect Dis* 2021;S1473-3099(21)00070-0
39. COVAXIN® - India's First Indigenous COVID-19 Vaccine. <https://www.bharatbiotech.com/covaxin.html>
40. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature* 2020;586(7830):578-582
41. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;396(10249):467-478
42. Knoll MD, Wonodi C. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancet* 2021;397(10269):72-74
43. Torjesen I. Covid-19: AstraZeneca vaccine is approved in EU with no upper age limit. *BMJ* 2021; 372:n295
44. Wise J. Covid-19: New data on Oxford AstraZeneca vaccine backs 12 week dosing interval. *BMJ*. 2021;372:n326
45. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* 2021;384(20):1885-1898
46. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ* 2021;373:n1088
47. Wu S, Zhong G, Zhang J, Shuai L, Zhang Z, Wen Z, et al. A single dose of an adenovirus-vectored vaccine provides protection against SARS-CoV-2 challenge. *Nat Commun* 2020;11(1):4081
48. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. 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;395(10240):1845-1854
49. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. 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;396(10249):479-488
50. NMPA Accepts the Application for Conditional Marketing Authorization of CanSinoBio's COVID-19 Vaccine Convidecia™. <http://www.cansinotech.com/html/1/179/180/651.html>
51. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* 2020;586(7830):583-588
52. Tostanoski LH, Wegmann F, Martinot AJ, Loos C, McMahan K, Mercado NB, et al. Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 severe clinical disease in hamsters. *Nat Med* 2020;26(11):1694-1700
53. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;NEJMoa2034201
54. Livingston EH, Malani PN, Creech CB. The Johnson & Johnson Vaccine for COVID-19. *JAMA* 2021;325(15):1575

- 55.** Abdool Karim SS, de Oliveira T. New SARS-CoV-2 Variants - Clinical, Public Health, and Vaccine Implications. *N Engl J Med* 2021;384(19):1866-1868
- 56.** Logunov DY, Dolzhekova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. 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;396(10255):887-897
- 57.** Logunov DY, Dolzhekova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021;397(10275):671-681
- 58.** Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* 2020;586(7830):589-593
- 59.** Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383(27):2603-2615
- 60.** Shi PY, Xie X, Zou J, Fontes-Garfias C, Xia H, Swanson K, et al. Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. Preprint. *Res Sq* 2021;rs.3.rs-143532 <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-143532/v1>
- 61.** Muik A, Wallisch AK, Sanger B, Swanson KA, Muhl J, Chen W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *Science* 2021;eabg6105.
- 62.** Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* 2021;384(15): 1412-1423
- 63.** Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, et al. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. *N Engl J Med* 2020;383 (16): 1544-1555
- 64.** Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020; 383(20):1920-1931
- 65.** Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;384 (5):403-416
- 66.** Wu K, Werner AP, Moliva JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE, et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. Preprint. *bioRxiv* 2021;2021.01.25.427948 <https://doi.org/10.1101/2021.01.25.427948>
- 67.** Smith TRF, Patel A, Ramos S, Elwood D, Zhu X, Yan J, et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun* 2020;11(1):2601
- 68.** Yu J, Tostanoski LH, Peter L, Mercado NB, McMahan K, Mahrokhian SH, et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science* 2020;369(6505):806-811
- 69.** Tebas P, Yang S, Boyer JD, et al. Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of an open-label, Phase 1 clinical trial. *EClinical Medicine*. 2021;31:100689
- 70.** Tian JH, Patel N, Haupt R, Reuschel EL, Patel A, Christensen-Quick A, et al. SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. *NaCommun* 2021;12(1):372
- 71.** Guebre-Xabier M, Patel N, Tian JH, Zhou B, Maciejewski S, Lam K, et al. NVX-CoV2373 vaccine protects cynomolgus macaque upper and lower airways against SARS-CoV-2 challenge. *Vaccine* 2020;38 (50):7892-7896
- 72.** Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383(24):2320-2332
- 73.** Novavax Confirms High Levels of Efficacy Against Original and Variant COVID-19 Strains in United Kingdom and South Africa Trials. <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-confirms-high-levels-efficacy-against-original-and-0>
- 74.** Kim JH, Marks F, Clemens JD. Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. *Nat Med* 2021;27(2):205-211
- 75.** Aschwanden C. The false promise of herd immunity for COVID-19. *Nature* 2020;587(7832):26-28
- 76.** Rossman H, Shilo S, Meir T, Gorfine M, Shalit U, Segal E. COVID-19 dynamics after a national immunization program in Israel. *Nat Med* 2021;27(6):1055-1061
- 77.** Bubar KM, Reinholt K, Kissler SM, Lipsitch M, Cobey S, Grad YH, et al. Model-informed COVID-19 vaccine prioritization strategies by age and serostatus. *Science* 2021;eabe6959
- 78.** Wang X, Du Z, Johnson KE, Fox SJ, Lachmann M, McLellan JS, et al. The impacts of COVID-19 vaccine timing, number of doses, and risk prioritization on mortality in the US. Preprint. *medRxiv*. 2021;2021.01.18.21250071 <https://doi.org/10.1101/2021.01.18.21250071>