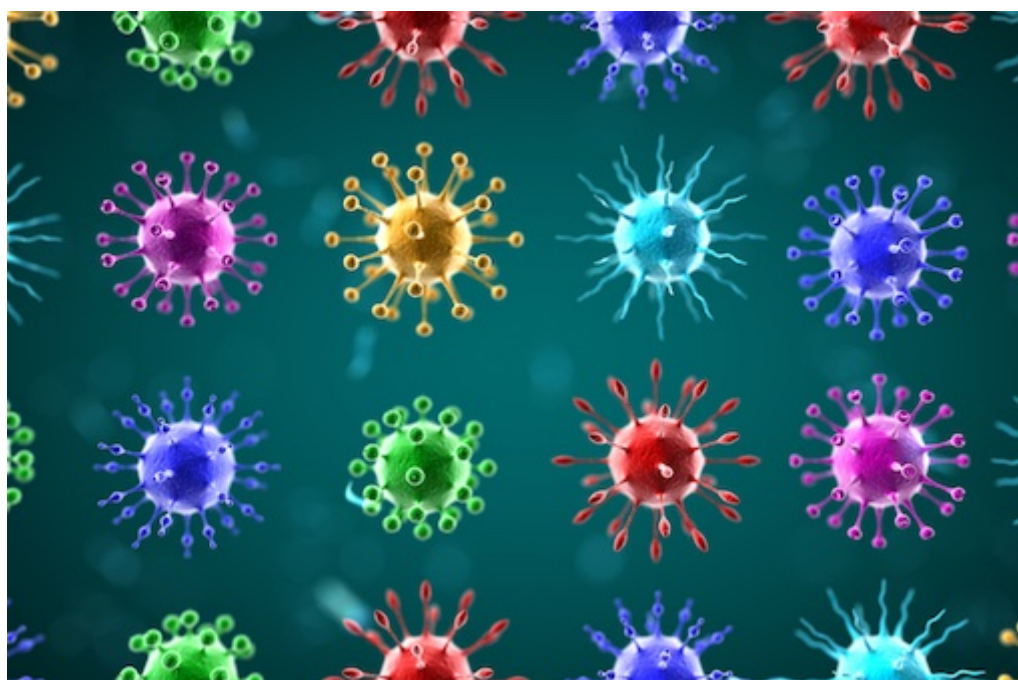




## VERS UN VACCIN UNIVERSEL CONTRE LES CORONAVIRUS ?

Mis à jour : 05 janvier 2022

**Parviendrons-nous à mettre au point des vaccins capables de contrôler les variants actuels et futurs de SARS-CoV-2, voire de prévenir toutes les infections à coronavirus ? Des travaux récents ouvrent la voie et permettent de l'espérer.**



*Des recherches qui semblent en bonne voie malgré encore des inconnues (illustration).*

---

### Résumé

Face à l'émergence régulière de nouveaux variants de SARS-CoV-2, la recherche se concentre aujourd'hui sur la mise au point de **vaccins dits « pancoronaviraux »** capables de contrôler l'ensemble de ces variants, présents ou à venir, **voire l'ensemble des coronavirus qui menacent l'espèce humaine.**

Cette stratégie de recherche découle de la découverte, chez des personnes ayant souffert de SRAS ou de COVID-19, **d'anticorps dits « largement neutralisants »**, c'est-à-dire capables de neutraliser non seulement les SARS-CoV, mais également divers coronavirus présents chez l'homme ou les chauves-souris. Ces anticorps reconnaissent des fragments de protéines qui, au cours de l'évolution, sont conservés entre les différents coronavirus et leurs variants.

En disposant ces fragments conservés sur des **nanoparticules**, ou en créant des **ARN messagers chimériques** capables de stimuler leur synthèse par nos cellules, il semble possible de créer des vaccins dont le large spectre d'efficacité reposera sur la production de ces anticorps largement neutralisants.

Qu'ils soient destinés à contrôler la pandémie de SARS-CoV-2 ou à nous préparer

à une éventuelle prochaine pandémie, ces types de vaccins constitueraient un pas de géant dans le contrôle des infections à coronavirus.

---

**A**lors que, depuis bientôt un an, nous assistons à une course poursuite entre nouveaux variants de SARS-CoV-2 et doses supplémentaires de vaccins issus du variant originel, certaines équipes de recherche ont orienté leurs travaux vers ce qui prend, dans le contexte actuel, des allures de Graal : des vaccins pouvant non seulement **nous protéger contre tous les variants connus et à venir de SARS-CoV-2**, mais aussi contre **l'ensemble des coronavirus qui pourraient nous menacer dans le futur**.

La publication, fin décembre 2021, de plusieurs articles scientifiques sur les travaux de l'armée américaine dans ce domaine, ainsi que l'annonce d'un essai de phase 2/3 sur ce type de vaccin, nous offrent l'opportunité de faire le point sur ce domaine de recherche.

### **Alpha, Bêta, Gamma, Delta... sont aussi des familles de coronavirus**

L'ensemble des coronavirus se caractérisent par la présence d'une protéine *Spike* (spicule) sur leur surface, qui forme la « couronne » ayant donné son nom à ces virus.

Pour rappel, on distingue **4 familles de coronavirus** désignées, comme les variants de SARS-CoV-2, par des lettres grecques : alpha-, bêta-, gamma- et deltacoronavirus. Parmi ces familles, les gamma- et deltacoronavirus infectent essentiellement les oiseaux et les porcins et n'ont jamais été mis en cause dans des infections humaines.

Pour cette raison, la recherche d'un vaccin pancoronaviral chez l'homme concerne surtout les **alphacoronavirus** (représentés chez l'homme par deux virus du rhume, 229E et NL63) et les **bêtacoronavirus** [dont font partie les **sarbécovirus** (SARS-CoV ; SARS-CoV-2 ; 0C43 et HKU1, deux autres virus du rhume) et les **Merbécovirus** (MERS-CoV)]. Ces deux familles de coronavirus peuvent également infecter d'autres espèces de mammifères et sont particulièrement représentées **chez les chauves-souris** qui, par une inhibition spécifique de leur immunité, cohabitent pacifiquement avec la plupart de leurs (nombreux) coronavirus.

Le concept de vaccin pancoronaviral vise donc à obtenir des vaccins qui seraient capables de stimuler une immunité suffisamment spécifique contre l'ensemble des alpha- et des bêtacoronavirus, dans le but de contrôler SARS-CoV-2 dans la durée et de prévenir une nouvelle pandémie comme celle que nous connaissons actuellement.

### **La découverte d'anticorps largement neutralisants contre les coronavirus**

**Cet objectif n'est pas irréaliste.** Tout d'abord, il existe déjà **des vaccins plurivalents** dans d'autres pathologies (par exemple, les infections à papillomavirus humains - 9 valences - ou à pneumocoques - 23 valences, ainsi que la grippe saisonnière).

De plus, on connaît depuis plusieurs années l'existence **d'anticorps dits « largement neutralisants »** (« *broadly neutralizing antibodies* ») dont l'existence a

été **particulièrement documentée dans l'infection par le VIH/sida** et qui forment désormais un champ d'étude important dans la recherche d'un vaccin contre cette maladie. Ces anticorps reconnaissent des régions des protéines virales (des « épitopes ») qui sont conservées dans l'évolution de ces virus et ils possèdent, de ce fait, un pouvoir neutralisant sur un vaste répertoire de souches/variants.

Dans le contexte des coronavirus humains, un premier anticorps largement neutralisant a été identifié en 2020 **à partir de lymphocytes B issus d'un patient ayant souffert du SRAS en 2003**. Cet anticorps, nommé **S309**, a montré un fort pouvoir neutralisant contre SARS-CoV, mais également **contre des variants de SARS-CoV-2** (dont Omicron). Il a, pour cette raison, servi de modèle à un **anticorps monoclonal** désormais autorisé dans l'Union européenne, le **sotrovimab** (XEVUDY), l'un des rares anticorps monoclonaux à **conserver son pouvoir neutralisant contre le variant Omicron**.

S309 présente une particularité intéressante : son action protectrice semble également liée à sa capacité à **stimuler la réaction immunitaire contre les cellules infectées**, via les lymphocytes *Natural Killer* (on parle alors de « **cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps** »).

**D'autres anticorps largement neutralisants ont depuis été découverts** à partir de sérums de patients atteints de COVID-19 :

- **S2H97**, qui peut neutraliser **tous les sarbécovirus connus** et qui reconnaît un épitope qui reste encore à identifier, le site V ;
- **S2E12**, également capable de neutraliser les sarbécovirus mais avec moins de puissance que S2H97, et qui reconnaît un épitope du RBD (*Receptor Binding Domain*) de la protéine *Spike* conservé entre ces virus.

Plusieurs autres anticorps largement neutralisants contre les alpha- et bêtacoronavirus ont été identifiés (voir par exemple **Tortorici A. et al.** et **Wec A. et al.**), confirmant l'intérêt de l'approche consistant à stimuler leur production par le biais de vaccins ciblés. Par ailleurs, une **étude récente** a confirmé l'intérêt des anticorps largement neutralisants dans le contrôle du variant Omicron.

### Identifier les épitopes conservés reconnus par les anticorps largement neutralisants

Pour créer des vaccins pancoronaviraux stimulant la production d'anticorps largement neutralisants, il est nécessaire d'identifier les **épitopes hautement conservés** qui déclenchent cette production. En particulier, la **sous-unité S2 des protéines Spike** des différents coronavirus, plus conservée que la sous-unité S1, fait l'objet de toutes les attentions.

De nombreuses équipes travaillent sur l'identification de ces épitopes, par exemple par **crystallographie aux rayons X** de complexes anticorps-protéine *Spike*, par **Cryo-EM** (microscopie électronique en 3D de complexes anticorps-protéine *Spike* stabilisés par le froid), par **analyse mutationnelle profonde** (« *deep mutational scanning* ») ou en appliquant des **algorithmes** destinés à identifier, dans le génome des coronavirus, les séquences conservées dans les protéines de surface.

Mais, sans attendre les résultats de ces études, certains chercheurs ont déjà commencé à utiliser diverses stratégies vaccinales pour obtenir la production d'anticorps largement neutralisants : nanoparticules portant différentes protéines *Spike* (ou leur RBD), ARN messagers codant pour une protéine *Spike* chimérique

ou mélanges d'alpha- et de bêtacoronavirus inactivés.

## Les pistes de recherche en cours : les nanoparticules chargées d'épitopes

Un **article publié il y a un an** a rapporté les résultats d'une équipe qui a cherché à obtenir une immunité pancoronavirale en administrant à des souris des **nanoparticules** (obtenues à partir de protéines bactériennes et joliment nommées *SpyCatcher*) sur lesquelles **des fragments de RBD** de divers coronavirus étaient disposés. Ces fragments (« multimères ») provenaient de la moitié inférieure du RBD, davantage conservée que la moitié supérieure.

Cette équipe a comparé l'immunité obtenue avec des nanoparticules présentant uniquement les fragments de RBD de SARS-CoV-2 à celle obtenue via des nanoparticules « mosaïques » présentant des fragments de RBD issus de **4 ou 8 bêtacoronavirus** de l'homme, de chauves-souris chinoises ou bulgares, ou... du pangolin. Selon le RBD choisi, le pourcentage de similarité avec le RBD de SARS-CoV-2 variait de 68 à 95 %.

Les souris immunisées par les nanoparticules mosaïques ont présenté une immunité humorale envers SARS-CoV-2 **identique à celle des souris n'ayant été exposées qu'au RBD de SARS-CoV-2** (en d'autres termes, pas de perte d'efficacité lors de vaccination plurivalente). Elles ont également développé une immunité humorale contre les bêtacoronavirus dont étaient issus les fragments de RBD portés par les nanoparticules, ainsi que contre **plusieurs bêtacoronavirus dont les RBD n'étaient pas inclus dans les nanoparticules mosaïques**. Ces résultats confirment l'intérêt de cette stratégie dans la recherche d'un vaccin pancoronaviral.

Fin décembre 2021, une équipe du *Walter Reed Army Institute of Research* (armée américaine) a publié plusieurs articles (voir **Carmen JM. et al.** ou **Joyce MG. et al.**) montrant l'intérêt d'un vaccin constitué de nanoparticules de ferritine portant soit la protéine *Spike* de SARS-CoV-2 (variant Wuhan), soit le RBD de cette protéine. Ces vaccins sont adjuvantés avec l'ALFQ (*Army Liposomes Formulation containing QS-21*), un mélange de phospholipides, de cholestérol, de saponine (QS-21) et de 3D-PHAD.

Après des études positives **chez le hamster doré**, ce vaccin (version protéine *Spike* entière) a été administré à des macaques inoculés par SARS-CoV-2 (variants Alpha, Bêta, Gamma et Delta) ou par SARS-CoV : dans tous les cas, **les singes ont été protégés contre les formes cliniques de ces infections**. Des macaques qui ont reçu une injection de la version RBD de ce vaccin ont développé **des taux d'anticorps neutralisants élevés contre SARS-CoV-2 et SARS-CoV**. De plus, **dans une version RBD avec un adjuvant différent** (3M-052 + sulfate d'aluminium), des macaques ont été protégés contre l'infection par les variants Alpha, Bêta et Gamma de SARS-CoV-2. Ces singes ont, de plus, développé des anticorps neutralisants contre le RBD de SARS-CoV et **contre celui de plusieurs bêtacoronavirus des chauves-souris**.

Un **essai clinique de phase 1** est en cours avec ce vaccin (version contenant la protéine *Spike* entière + ALFQ), dont les résultats devraient être publiés fin janvier 2022. L'armée américaine a également annoncé être **sur le point de lancer un essai clinique de phase 2/3** avec ce vaccin.

D'autres dispositifs de présentation de la protéine *Spike* sont explorés, en particulier un système de **nanocages** qui présente la caractéristique de permettre

le contrôle de l'espacement entre les protéines *Spike* exposées, de manière à optimiser leur présentation aux cellules immunitaires.

### Les pistes de recherche en cours : les ARNm codant pour une protéine *Spike* chimérique

D'autres équipes ont choisi d'explorer la piste des vaccins pancoronaviraux via l'administration de **vaccins à ARNm codant pour une protéine *Spike* multiplexe chimérique**, c'est-à-dire composée de segments issus des protéines *Spike* de divers bêtacoronavirus de l'homme et des chauves-souris.

Dans **un article publié en août 2021**, une équipe a montré que l'administration de ce type de vaccin protège les souris contre **SARS-CoV, SARS-CoV-2 variant Bêta, ainsi que deux coronavirus des chauves-souris** (WIV-1 et RsSHC014). Cette stratégie bénéficie aujourd'hui d'un grand intérêt au vu du recul et des résultats positifs obtenus avec les vaccins à ARNm « classiques ».

**En conclusion**, la recherche de vaccins pancoronaviraux semble **avancer rapidement** et, selon plusieurs stratégies, améliore ainsi ses chances de succès. Il est probable que, dans un futur proche ou à moyen terme, plusieurs vaccins de ce type fassent l'objet d'essais cliniques, **dans un premier temps pour contrer les variants présents et futurs de SARS-CoV-2**. Cet objectif semble raisonnable au vu des résultats obtenus à ce jour.

**Concernant les coronavirus autres que SARS-CoV et SARS-CoV-2**, l'inconnue principale réside dans le fait que notre connaissance du vaste répertoire des alpha- et des bêtacoronavirus est **encore limitée**, même si elle a considérablement progressé depuis le début de la pandémie de COVID-19. Les forêts tropicales et les grottes nous réservent probablement encore des surprises. Néanmoins, **obtenir des vaccins capables d'assurer une immunité générale « de base » contre les coronavirus déjà connus semble à la portée des chercheurs, quitte ensuite à développer rapidement des vaccins plus spécifiques en cas de nouvelle pandémie due à un coronavirus inédit**. Globalement, de bonnes nouvelles pour démarrer 2022.

© [Vidal.fr](https://www.vidal.fr)

### Pour aller plus loin

Liu Y, Cao W, Sun M & Li T. **Broadly neutralizing antibodies for HIV-1: efficacies, challenges and opportunities**. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 194-206.

Pinto D, Park YJ, Beltramello M et al. **Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody**. *Nature* 2020; 583: 290-295.

Starr TN, Czudnochowski N, Liu Z et al. **SARS-CoV-2 RBD antibodies that maximize breadth and resistance to escape**. *Nature* 2021; 597: 97-102.

Wec AZ, Wrapp D, Harber AS et al. **Broad neutralization of SARS-related viruses by human monoclonal antibodies**. *Science* 2020; 369(6504): 731-736.

Tortorici MA, Beltramello M, Lempp FA et al. **Ultrapotent human antibodies protect against SARS-CoV-2 challenge via multiple mechanisms**. *Science* 2020; 370(6519): 950-957.

Cameroni E, Bowen JE, Rosen LE et al. **Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift.** *Nature* 2021.

Cohen AA, Gnanapragasam PNP, Lee YE et al. **Mosaic nanoparticles elicit cross-reactive immune responses to zoonotic coronaviruses in mice.** *Science* 2021; 371(6530): 735-741.

Carmen JM, Shrivastava S, Lu Z et al. **SARS-CoV-2 ferritin nanoparticle vaccine induces robust innate immune activity driving polyfunctional spike-specific T cell responses.** *npj Vaccines* 2021; 6: Article number: 151.

Joyce MG, Chen WH, Sankhala RS et al. **SARS-CoV-2 ferritin nanoparticle vaccines elicit broad SARS coronavirus immunogenicity.** *Cell Reports* 2021; 37(12): 110143.

McGuckin Wuertz K, Barkei EK, Chen WH et al. **A SARS-CoV-2 spike ferritin nanoparticle vaccine protects hamsters against Alpha and Beta virus variant challenge.** *npj Vaccines* 2021; 6, Article number: 129.

Joyce MG, King HAD, Elakhal-Naouar I et al. **A SARS-CoV-2 ferritin nanoparticle vaccine elicits protective immune responses in nonhuman primates.** *Science Translational Medicine* 2021.

King HAD, Joyce MG, Lakhal-Naouar I et al. **Efficacy and breadth of adjuvanted SARS-CoV-2 receptor-binding domain nanoparticle vaccine in macaques.** *PNAS* 2021.

Saunders KO, Lee E, Parks R et al. **Neutralizing antibody vaccine for pandemic and pre-emergent coronaviruses.** *Nature* 2021; 594: 553-559.

**SARS-COV-2-Spike-Ferritin-Nanoparticle (SpFN) Vaccine With ALFQ Adjuvant for Prevention of COVID-19 in Healthy Adults.** ClinicalTrials.gov.

**Series of preclinical studies supports the Army's pan-coronavirus vaccine development strategy,** US Army 2021.

Wargacki AJ, Wörner TP, van de Waterbeemd M et al. **Complete and cooperative in vitro assembly of computationally designed self-assembling protein nanomaterials.** *Nature Communications* 2021; 12: Article number: 883.

Martinez DR, Schäfer A, Leist SR et al. **Chimeric spike mRNA vaccines protect against Sarbecovirus challenge in mice.** *Science* 2021; 373(6558): 991-998.

**Omicron, sous tous les sapins pour Noël ?** VIDAL Actus 2021.



**FRANCE**

L'intelligence médicale  
au service du soin