

COVID-19 : un projet vaccin lentiviral par voie intra-nasale assure une protection intense chez l'animal

Des chercheurs du laboratoire commun Pasteur – TheraVectys ont publié sur BioRxiv les résultats d'essais menés chez l'animal d'un vaccin contre la COVID-19, utilisant un vecteur lentiviral et administrable par voie intra nasale. Cette étude montre que le candidat vaccin induit une production d'anticorps très élevée, ainsi qu'une réponse cellulaire abondante et réduit d'une façon drastique la charge virale dans les poumons. Ces travaux prouvent qu'un vaccin contre le SARS-CoV-2 efficace doit permettre d'amener la protection vaccinale dans les voies respiratoires supérieures, à la porte d'entrée du virus.

« Un vaccin contre le coronavirus efficace est celui qui permet d'amener la protection vaccinale à la porte d'entrée du virus, à savoir les voies respiratoires.

Les anticorps neutralisants présents dans le sang ne participent finalement que d'une façon marginale à la protection. Notre candidat vaccin réduit d'une façon drastique la charge virale dans les poumons (d'un facteur 100 000) »

Pierre Charneau

Responsable de l'unité de Virologie Moléculaire et de Vaccinologie de l'Institut Pasteur,
Directeur Scientifique de TheraVectys
Directeur du Laboratoire Commun aux deux entités.

Caractéristiques du candidat vaccin

La stratégie de vaccination développée dans cette étude est basée sur un vecteur vaccinal lentiviral, c'est-à-dire utilisant un vecteur viral non réplicatif. Une première injection d'un vecteur exprimant la protéine Spike du SARS-CoV-2 a déclenché des titres d'anticorps très élevés dans le sérum des souris, avec une capacité de neutralisation in vitro comparable à celle des patients symptomatiques humains qui se sont rétablis de la COVID -19.

Des lymphocytes T spécifiques (immunité cellulaire) ont également été induits en abondance chez les animaux vaccinés. Malgré une activité neutralisante intense mesurée dans le sang, seule une légère protection a été observée après le challenge par le virus SARS -CoV2, de l'ordre d'un facteur 10 de réduction de la charge virale pulmonaire.

Or dans une étude parallèle, il a été montré que les anticorps présents dans les muqueuses pulmonaires, du type IgA étaient beaucoup plus utiles pour la neutralisation du virus que les anticorps IgG présents dans le sang.

Il a donc été appliqué un schéma de vaccination « prime and target » (pour « amorcer et cibler ») dans lequel la réponse immunitaire a été initiée par une injection classique intra-musculaire, puis la

réponse a été ciblée dans les voies respiratoires supérieures, par instillation du vaccin par la voie intranasale.

En utilisant cette stratégie de vaccination *prime and target*, l'activité neutralisante mesurée dans le sang n'a pas augmenté de manière substantielle. Cependant, un effet majeur sur la protection contre une épreuve virale a été obtenu avec une diminution d'un facteur 100 000 de la charge virale pulmonaire, certains animaux étant sous les limites de détection du test RT-PCR. La forte protection conférée a complètement inhibé l'inflammation pulmonaire et la tempête de cytokines, et a par conséquent empêché les lésions des tissus pulmonaires.

« Ces travaux introduisent la notion importante que l'activité de neutralisation mesurée dans le sérum sanguin n'est pas corrélée au niveau de protection mais plutôt que la protection vaccinale contre le SRAS-CoV2 nécessite une immunité spécifique, et notamment des anticorps IgA, au niveau de la porte d'entrée du virus, à savoir l'épithélium pulmonaire », explique Laleh Majlessi, co-auteure de l'étude et chercheuse au laboratoire commun Pasteur-TheraVectys.

Cette étude sur les souris a été confirmée dans le modèle Hamster, un animal qui restitue naturellement la physiopathologie humaine de la COVID 19 et, en tant que tel, est très prédictif de l'efficacité du vaccin chez l'homme. Encore une fois, la stratégie de vaccination « prime and target » a induit une protection très forte avec une réduction majeure de la charge virale pulmonaire après épreuve par le virus SARS-CoV2 et une très forte inhibition de l'inflammation pulmonaire, de la tempête de cytokines et des lésions tissulaires.

Il est important de noter que les vaccins COVID-19 en cours de développement clinique ne peuvent pas bénéficier de cette stratégie de vaccination par voie intranasale.

Étant donné que la population cible principale du vaccin contre le SARS-CoV-2 est constituée de personnes âgées, une protection convaincante dans les modèles précliniques est indispensable pour un développement ultérieur. Un autre critère important sera la durée de la protection induite. Bien que ces expériences en cours prennent, par définition, du temps, une protection de longue date a déjà été démontrée avec la plate-forme vaccinale lentivirale dans plusieurs développements de vaccins antérieurs contre le SIV (chez les macaques), le Zika, le virus du Nil occidental et les vaccins thérapeutiques anti-tumoraux.

Le développement de ce vaccin Covid-19 intervient après la mise au point du premier test de séro-neutralisation, Lenti.S, de la même équipe du laboratoire commun Pasteur-TheraVectys, sous la direction scientifique du Docteur Pierre Charneau.

A propos de Pierre Charneau

Pierre Charneau est un pionnier de la recherche sur les vecteurs lentiviraux et le VIH ; il a découvert le mécanisme d'import nucléaire du VIH, à la base des vecteurs lentiviraux de transfert de gène, très largement utilisés en biologie fondamentale et en thérapie génique. Il a été primé par l'Académie des Sciences, la Fondation pour la Recherche Médicale et d'autres organismes pour ses découvertes majeures en recherche biomédicale.

A propos de l'Institut Pasteur et du réseau international des Instituts Pasteurs

Fondation reconnue d'utilité publique, créée par décret en 1887 par Louis Pasteur, l'Institut Pasteur est aujourd'hui un centre de recherche biomédicale de renommée internationale, au cœur d'un réseau regroupant 32 instituts présents sur les cinq continents. Pour mener sa mission dédiée à la prévention et à la lutte contre les maladies, en France et dans le monde, l'Institut Pasteur développe ses activités dans quatre domaines : recherche, santé publique enseignement et formation – développement des applications de la recherche.

Plus de 2700 collaborateurs travaillent au sein de son campus à Paris. Leader mondial reconnu dans le domaine des maladies infectieuses, de la microbiologie et de l'immunologie, l'Institut Pasteur se consacre également à l'étude de certains cancers, de maladies génétiques et neuro dégénératives ou encore à la génomique et à la biologie du développement. Ces travaux dédiés à l'amélioration de nos connaissances sur le vivant, permettent la découverte et le développement de nouveaux moyens de prévention et d'innovations thérapeutiques. Depuis sa création, 10 chercheurs travaillent au sein de l'Institut Pasteur ont reçu le prix Nobel de médecine, les derniers en 2008 à titre de reconnaissance de leur découverte en 1983 du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) responsable du sida

A propos de TheraVectys et du laboratoire Commun Pasteur-TheraVectys

- Fondé en 2005, TheraVectys est une société d'immunothérapie, **spin off de l'Institut Pasteur. Son objet est de développer une nouvelle génération de vaccins thérapeutiques et préventifs et de fournir une plateforme de réponse rapide aux virus émergents.**

- Présidée par **Jean Chalopin**, TheraVectys détient au niveau mondial les licences exclusives concédées par l'Institut Pasteur (20 ans de recherches) dans le domaine des vecteurs lentiviraux pour l'ensemble des applications vaccinales humaines et vétérinaires.

- En 2017, TheraVectys et l'Institut Pasteur ont lancé un projet collaboratif ambitieux et créé le **Laboratoire commun. Il s'agit du 1^{er} et seul laboratoire commun créé par l'Institut Pasteur de son histoire.** Ce laboratoire permet de rationaliser l'effort de recherche, d'accélérer les développements pré-cliniques et de capitaliser sur les travaux de Pierre Charneau à la tête de son équipe de chercheurs.

Source

Intranasal Immunization with a Lentiviral Vector Coding for SARS-CoV-2 Spike Protein Confers Vigorous Protection in Pre-Clinical Animal Models, [BioRxiv](#), 24 juillet 2020

Min-Wen Ku^{1*}, Maryline Bourguin^{1,2*}, Pierre Authié^{1*}, Jodie Lopez¹, Kirill Nemirov¹, Fanny Moncoque¹, Amandine Noirat¹, Benjamin Vesin¹, Fabien Nevo¹, Catherine Blanc¹, Philippe Souque², Hugo Mouquet³, François Anna¹, Annette Martin⁴, Nicolas Escriou⁵, Laleh Majlessi^{1£} and Pierre Charneau^{1,2£}

1- Institut Pasteur-TheraVectys Joint Lab, 28 rue du Dr. Roux, Paris F-75015, France

2 -Molecular Virology and Vaccinology Unit, Institut Pasteur

3 - Laboratory of Humoral Immunology, Institut Pasteur, INSERM U1222

4 - Molecular Genetics of RNA Viruses Unit, Institut Pasteur. CNRS UMR3569, Université Paris Diderot-Sorbonne, Paris Cité, Paris, France

5 - Innovation Lab, Vaccines, Institut Pasteur

*Equal contribution of the authors

£Co-senior and co-corresponding authors

Contact Médias TheraVectys

ANNA VERONIQUE EL BAZE – 06 03 03 29 26

avelbaze@kbzcorporate.com

Laboratoire commun Institut Pasteur / TheraVectys S.A.

28 rue de Dr Roux, Institut Pasteur, Paris, France

Président : Jean Chalopin, jchalopin@theravectys.com

Directeur scientifique: Pierre CHARNEAU