



HAL
open science

Vaccins Covid, actuels et futurs

Isabelle Dimier-Poisson, Antoine Touzé, Daniel Marc

► **To cite this version:**

Isabelle Dimier-Poisson, Antoine Touzé, Daniel Marc. Vaccins Covid, actuels et futurs. Lettre d'Information Biotechnocentre, 2021, 74, pp.3-7. hal-03386045

HAL Id: hal-03386045

<https://hal.inrae.fr/hal-03386045>

Submitted on 19 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Vaccins Covid, actuels et futurs

(Isabelle Dimier-Poisson, Antoine Touzé et Daniel Marc)

1. Introduction

Depuis son identification dans les premiers jours de 2020, le coronavirus SARS-CoV-2 a été responsable de près de 200 millions de cas confirmés d'infection dans le monde et bientôt 4 millions de décès (début juillet). À New York lors de la première vague, le taux de létalité parmi les individus infectés (Infection Fatality Rate) a été estimé à ~1% [1]. Si l'on applique ce taux à la population française, l'infection, à terme, de 80% de la population en l'absence de protection vaccinale, conduirait finalement à un bilan de 500.000 morts, ce qui souligne le besoin urgent de vaccins.

2. Les antigènes viraux, l'action des anticorps

Le génome viral a une capacité codante d'environ 10.000 acides aminés (Figure 1). Près de 30% est consacré aux protéines structurales, présentes dans le virion [2]. L'antigène majeur du virus est la spicule (Spike), une glycoprotéine de 1273 acides aminés dont les trimères décorent l'enveloppe virale et donnent au virion son aspect de couronne. Le second antigène majeur, très abondant [2] est la nucléoprotéine N (419 acides aminés), qui protège le génome viral. La spicule se lie à son récepteur cellulaire ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine

dirigés contre la spicule et contre la nucléoprotéine [6-8]. Certains de ces anticorps (pas nécessairement tous) sont neutralisants [8] : en se liant à la spike, ils l'empêchent de reconnaître son récepteur ACE2 ou bien la paralysent mécaniquement, empêchant son changement conformationnel et le mécanisme de fusion des membranes [9]. Lors de l'épidémie de SARS de 2003, la spike avait été identifiée comme la cible pertinente des vaccins [10], et c'est elle que ciblent la plupart des nombreux vaccins. Et il s'agit très souvent de la spike dans son état « préfusion »

(avant son changement conformationnel), car des travaux antérieurs avaient montré que la protéine dans cet état présente des épitopes sensibles à la neutralisation : la substitution de deux acides aminés par des résidus proline stabilisait cette structure préfusion [11]. Parmi les vaccins ciblant la spike, quelques-uns se limitent à son Receptor Binding Domain (RBD, résidus Arg319–Phe541 soit ~220 aa), sur lequel repose la liaison au récepteur ACE2.

Dans les modèles animaux ou dans les essais cliniques de phases 1 et 2, les premiers critères de succès sont généralement les titres d'anticorps anti-spike, ou d'anticorps neutralisants (i.e. capables d'empêcher in vitro l'infection de cellules). On a pu croire que les vaccins délivrés en un temps record ont été inventés dans ce délai. En réalité ils sont le fruit de plus de 20 ans de

recherches, lesquelles ont été engagées en réponse à plusieurs pandémies ou émergences virales qui ont eu lieu dans cette période : SARS en 2003, MERS en 2012, Zika en 2016, et plusieurs épidémies d'Ebola. Plusieurs prototypes de vaccins, mis au point contre ces virus, ont été adaptés à la nouvelle pandémie, et dans plusieurs cas il s'agissait simplement d'y remplacer la Spike des coronavirus SARS ou MERS par celle du SARS-CoV-2.

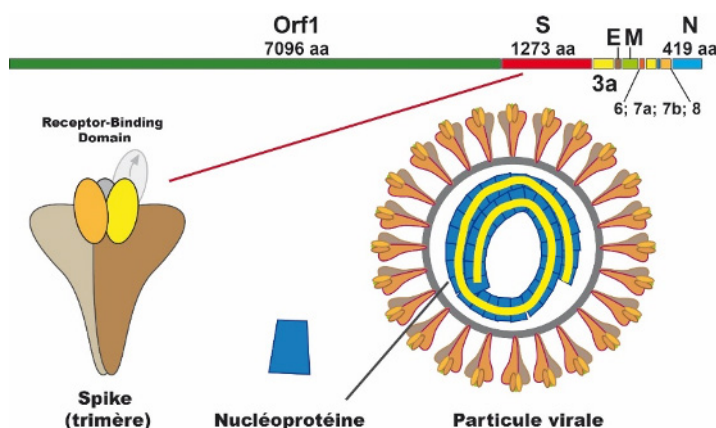


Figure 1. Organisation génomique du SARS-CoV-2, et antigènes majeurs. Le génome viral est un ARN simple-brin de polarité positive. L'ORF1 code pour les protéines 1a, 1b et pour d'autres protéines non indiquées ici. La spicule (Spike) forme des trimères qui, localisés à la face externe du virion, lui donnent son aspect de couronne. La liaison au récepteur ACE2 s'effectue grâce au Receptor-Binding Domain (ovale). La nucléoprotéine (N, en bleu) est étroitement associée à l'ARN viral (en jaune).

2), ce qui induit son changement conformationnel et conduit à la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cellulaire ou endosomale [3-5], libérant dans le cytoplasme l'ARN génomique viral. La taille de la spicule, son abondance à la surface du virion et son rôle prépondérant dans le cycle viral en font donc la cible majeure des anticorps, notamment des anticorps neutralisants.

Les personnes qui ont été infectées présentent dans leur sérum des anticorps de type IgG, IgM et IgA

3. Les différents types de vaccins, en recherche, phase préclinique ou clinique, ou utilisés

L'OMS recense plus de 250 projets (<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>). S'il existe de nombreux vaccins contre des coronavirus animaux, y compris à base de virus vivant atténué [12], seulement trois projets envisagent d'utiliser un virus SARS-CoV-2 atténué (dont Codagenix, administré par voie nasale, NCT04619628). Pour schématiser, les projets de vaccins visent soit à administrer l'antigène (virus tué, Spike, VLP), soit à faire exprimer l'antigène par l'hôte en administrant des ARN messagers ou de l'ADN, tels quels ou sous la forme de virus recombinants.

3.1. Immuniser avec l'antigène : virus inactivé, protéines recombinantes, VLP

- **Virus tué.** Les premières tentatives de vaccination ont immédiatement appliqué le modèle le plus simple : le virus tué. Plus d'une vingtaine de prototypes sont à l'étude, avec un adjuvant hydroxyde d'alumine ou CpG 1018. L'injection de quelques microgrammes induit dans des modèles animaux des anticorps neutralisants, et protège le macaque contre une épreuve infectieuse [13, 14]. Outre le chinois **CoronaVac** et le français **Valneva**, une bonne vingtaine de candidats sont à l'étude, dont la moitié en cours de phase 3 après des résultats prometteurs en phases 1 et 2 [15, 16].

- **Spike recombinante.** Plus de 80 projets sont basés sur des protéines recombinantes, en majorité la Spike. Le vaccin NVX-CoV2373 (**NOVAVAX**, Gaithersburg, MD, USA) contient de la spike recombinante trimérique, produite en cellules d'insecte, avec un adjuvant "Matrix-M" à base de saponine [17]. Actuellement en phase 3 (2 doses de 5 microgrammes soit ~30 pmoles à J0 et J21), il a donné des résultats prometteurs en phases 1 et 2 [18]. Pour comparaison, le vaccin contre la grippe saisonnière, dépourvu d'adjuvant, contient 15 microgrammes de chaque hémagglutinine par dose, soit environ 250 pmoles de monomère pour chaque HA.

- **Virus-like particles.** Une vingtaine de projets, dont deux en phases cliniques, misent sur des Virus-like particles (VLP), certains étant produits par des plantes (**Medicago**, NCT04636697). La polyvalence (caractère multimérique) de la particule « quasi-virale » et sa symétrie en font un meilleur antigène.

3.2. L'antigène synthétisé dans l'organisme: vaccins à ARN messenger, à ADN, à vecteurs viraux

Plutôt que d'injecter l'antigène lui-même, il peut être plus intéressant, y compris pour une meilleure réponse immunitaire, de le faire synthétiser par l'organisme, soit en injectant son ARN messenger qui sera traduit dans les cellules, soit en injectant

l'ADN qui sera transcrit en "n" molécules d'ARNm, lesquelles à leur tour serviront chacune de matrice à la synthèse de l'antigène. ARN et ADN peuvent être introduits tels quels, ou bien sous forme de virus recombinants qui pourront, ou non, se multiplier dans la cellule cible.

- **Vaccins à ARN messenger.** Plusieurs travaux récents ont montré que des ARN messagers transcrits *in vitro* pouvaient conférer une protection contre plusieurs maladies virales humaines - grippe, zika, Ebola – dans des modèles animaux [19-21]. Pour faciliter sa délivrance jusqu'à l'intérieur des cellules, l'ARNm est inclus dans des nanoparticules constituées de lipides biodégradables. Il contient des uridines modifiées afin de réduire l'activation de la réponse immunitaire innée [22]. Pour concevoir le vaccin **MODERNA**, Corbett et al. ont modifié la séquence de S pour y introduire les prolines stabilisatrices aux positions 986 et 987, et ont initié la production d'un ARNm inclus dans les nanoparticules lipidiques. En parallèle des phases 1 et 2 chez l'homme, ces auteurs ont montré l'expression de la protéine et son antigénicité *in vitro*, puis son immunogénicité dans plusieurs modèles murins [23]. Le vaccin "mRNA-1273" (deux injections successives de 100 microgrammes chacune soit ~80 picomoles d'ARNm), a été testé en phase 3 sur 30.000 volontaires répartis dans les groupes placebo et vaccin. L'effet recherché était l'efficacité du vaccin à prévenir, chez des patients préalablement séro-négatifs, des cas symptomatiques de Covid à partir du 14e jour après la seconde injection [24]. Le vaccin BNT162b2 (**Pfizer-BioNTech**) repose sur la même stratégie (la spike entière, mais ici 30 microgrammes d'ARNm par dose soit ~25 picomoles), avec quelques différences dans la composition des nanoparticules lipidiques [25-27]. Outre ces deux vaccins, le site de l'OMS recense une bonne trentaine de projets de vaccins ARN, qui sont au stade pré-clinique ou clinique (parmi lesquels **CureVac** ou encore **Sanofi**).

- **Vaccins à ADN.** Environ 25 projets de vaccins recensés par l'OMS consistent en l'injection d'ADN codant pour la spike, le plus souvent des plasmides administrés par électroporation (NCT04642638) ou bien sous la forme de complexes protéo-lipidiques (NCT04591184).

Pour introduire plus facilement l'ARN ou l'ADN dans la cellule, les virus possèdent toute la machinerie requise, et si nécessaire ils peuvent aussi multiplier ces acides nucléiques. De nombreux projets utilisent des vecteurs viraux, répliquatifs ou non. Au minimum ces virus servent de véhicules pour introduire plus facilement dans les cellules le gène codant pour la spike ou son ARN messenger.

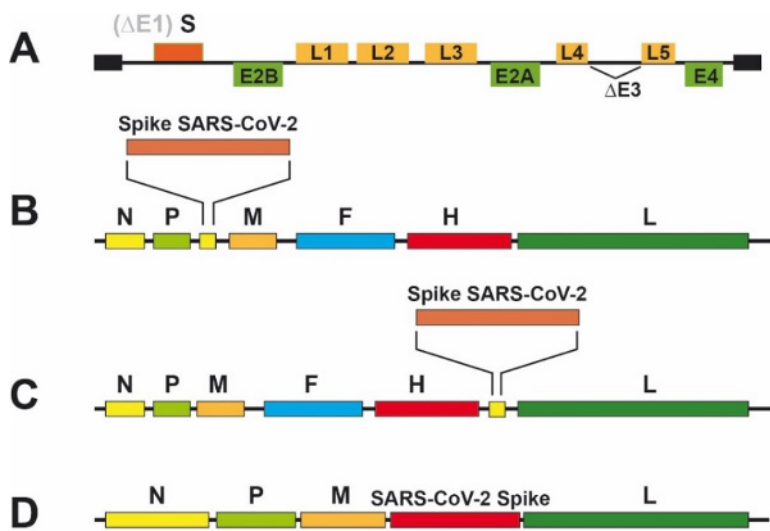


Figure 2. Cartes génomiques schématisées de quelques vecteurs viraux. (A) Vecteur viral Ad26 modifié, d'après [34]. L'ORF de l'antigène est clonée à la place de E1 (comme dans ChAdOx1, [31]). Dans les vecteurs Ad5, le gène d'intérêt est inséré à la place de la région E3 [29]. (B) Carte des virus vaccinaux recombinaux rougeole et NDV [42, 43]. (C) Virus vaccinal rougeole conçu par Horner et al., [44]. (D) Virus vaccinal VSV, dans lequel le gène de la glycoprotéine G du VSV a été remplacé par celui de la spike du SARS-CoV-2.

- **Vecteur adénovirus non-répliatifs.** Plusieurs types d'adénovirus recombinaux, généralement non-répliatifs (Figure 2A), ont été développés depuis les années 2000 comme prototypes vaccinaux contre plusieurs maladies virales humaines ou animales [28]. Les vaccins Covid utilisent différents Adénovirus non répliatifs, produits en cellules PER. C6 ou HEK293, dont le plus populaire est l'Adénovirus humain de type 5 pour lequel plusieurs kits commerciaux sont disponibles. Ces adénovirus recombinaux (des OGM) sont de simples véhicules, car leurs gènes précoces E1 et E3, nécessaires à la répliation virale, ont été délétés, et les cellules qu'ils infectent seront finalement détruites par la réaction immunitaire qu'ils déclenchent [29]. Le prototype de vaccin MERS à adénovirus non-répliatif qui avait été conçu sur le modèle Chimpanzee Adénovirus Oxford1 (ChAdOx1) [30, 31] a été modifié pour y introduire la spike de SARS-CoV-2 [32]. C'est le vaccin **AstraZeneca**, administré en 2 doses (5 x 10¹⁰ particules virales ou ~2.5 x 10⁸ unités infectieuses par dose) espacées d'environ 4 semaines [33]. Le vaccin **Johnson&Johnson** (Jansen Pharmaceuticals) est un adénovirus humain recombinaux Ad26 non-répliatif dans lequel la région précoce E1 est remplacée par S (Figure 2A) [34, 35]. Son intérêt réside notamment dans la bonne protection conférée par une dose unique (5 x 10¹⁰ particules virales), mais il n'est pas exclu qu'une seconde dose augmente encore la protection [36, 37]. Le vaccin **SPUTNIK** du Gamaleya Research Institute combine deux adénovirus recombinaux humains non-répliatifs exprimant la spike : 10¹¹ particules de rAd26S puis 1011 de rAd5-S à 21 jours [38]. Enfin, **CanSino Biologicals** (Beijing) teste en phase 3 son vaccin recombinaux Ad5 à dose unique (NCT04526990). Ces vaccins à

Adénovirus coûtent quelques euros la dose (6,93 pour Jn), 2 euros pour AstraZeneca, contre environ 15 euros pour les vaccins à ARNm).

- **Autres vecteurs viraux non répliatifs.** Plusieurs projets misent sur l'expression de la Spike par un **Modified Vaccinia virus Ankara (MVA)**. MVA est un virus vaccine qui a perdu plus de 10% de son génome et ne se multiplie pas en cellules de mammifères ; plusieurs essais avaient démontré -pour d'autres infections- ses propriétés immunogéniques et protectrices [39, 40]. Les projets envisagent l'utilisation du MVA, seul ou bien en rappel après un rAd. Des lentivirus font aussi partie de ces vecteurs non répliatifs, parmi lesquels le candidat vaccin Pasteur-TheraVectys [41].

- **Vecteur viraux répliatifs (rougeole, fièvre-jaune, NDV, influenza...).** Ces vaccins bénéficient d'un triple intérêt : (i) ils introduisent efficacement l'ARN dans la cellule, (ii) cet ARN sera multiplié par la machinerie virale encore fonctionnelle du virus atténué, et enfin (iii) leur production, en œuf embryonné ou en culture cellulaire, est aisée et peu coûteuse. L'équipe de Frédéric Tangy (Institut Pasteur) avait montré la faisabilité d'un vaccin basé sur le virus atténué de la rougeole exprimant par une ORF ajoutée (Figure 2B) la spike du SARS-CoV-1 [42]; ils ont appliqué la même stratégie pour le SARS-CoV-2. Mais la réponse anticorps insuffisante observée dans les phases cliniques 1 et 2 a conduit l'industriel associé à décider l'arrêt de ce programme. Horner et al. ont observé qu'une construction différente du vaccin rougeole recombinaux (MeVvac2-SARS2-S(H) (Figure 2C)) induisait une meilleure réponse cytotoxique spécifique de la Spike [44]. D'autres candidats vaccins utilisent le Newcastle Disease virus (NDV), appartenant comme celui de la rougeole à la famille des Paramyxoviridae [43, 45]. Le NDV n'est pas un pathogène humain et peut être amplifié efficacement dans l'œuf embryonné, à moindre coût. Il a déjà été utilisé dans plusieurs essais de virus oncolytiques chez l'homme [43]. Une dizaine de projets Covid utilisent le virus de la rougeole ou le NDV. Les vecteurs VSV recombinaux (Vesicular Stomatitis Virus, Figure 2D) suscitent aussi beaucoup d'espoir [46], notamment après avoir fait la preuve de leur efficacité sur le terrain contre l'épidémie d'Ebola [47]. D'autres vaccins à virus répliatif sont basés sur des virus vivants modifiés ou atténués, influenza [48], ou bien encore virus vaccinal YF17D de la fièvre jaune [49].

4. Des pistes pour de nouvelles stratégies vaccinales ?

Si les anticorps constituent effectivement un "corrélat de protection", la protection contre la maladie repose aussi sur les réponses cellulaires [50, 51]. C'est peut-être là que réside en partie l'intérêt des vaccins à ARN ou à virus recombinants. Alors que le virus tué ou la protéine spike recombinante induit une réponse essentiellement humorale (des anticorps), les vaccins qui induisent la synthèse des antigènes par nos propres cellules ont plus de chances d'activer les branches cellulaires de l'immunité adaptative. Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL, phénotype CD8), ont la capacité de "tuer" les cellules infectées, reconnues comme telles parce qu'elles expriment des antigènes ou des épitopes viraux, alors que les cellules T-Helper (CD4) coordonnent l'ensemble de la réponse adaptative. L'efficacité de la réponse immunitaire repose aussi sur sa localisation, afin de protéger non seulement contre la maladie, mais encore mieux contre l'infection. C'est l'intérêt des vaccins qui induisent une réponse immunitaire muqueuse au niveau de l'épithélium res-

piratoire nasal qui constitue la porte d'entrée du virus. C'est ce que vise le candidat vaccin lentiviral Pasteur-TheraVectys. Administré par voie nasale, il induit de fortes réponses anticorps neutralisantes, ainsi qu'une bonne réponse cellulaire, et confère une bonne protection contre une épreuve virale dans les modèles animaux de souris transgénique et de golden hamster [41].

Les stratégies vaccinales doivent aussi répondre de façon optimale aux situations épidémiologiques particulières, en s'adaptant aux circonstances, à l'urgence ainsi qu'aux pénuries. Afin d'élargir à un maximum de personnes la protection vaccinale, il a été préconisé d'allonger le temps séparant les deux injections vaccinales. Dans le cas du vaccin AstraZeneca, ce schéma vaccinal confère finalement un meilleur niveau de protection [52]. Dans le même objectif, voire pour une meilleure protection, certains proposent de combiner des vaccins différents pour la première dose et le rappel [53, 54].

5. Le principe des essais cliniques de phase 3, que signifie le niveau de protection ?

Que signifie exactement qu'un vaccin protège à 95 % ?

Le calcul résulte simplement des observations lors d'un essai de phase 3, lequel sera d'autant plus efficace s'il a lieu en pleine vague pandémique, car la vaccination n'est évidemment pas suivie d'une épreuve infectieuse expérimentale. Si, parmi les 10.000 à 20.000 volontaires du bras placebo de l'essai, apparaissent 100 cas d'infections symptomatiques dans les quelques semaines d'observation, mais que dans le même temps n'apparaissent que 8 cas dans le bras "vaccin" au sein de la même population, alors on peut estimer que dans le bras vaccin 92 personnes ont été protégées, sur les 100 cas que l'on pouvait s'attendre à observer, soit une protection de 92% (Figure 3).

Peut-on comparer entre eux les niveaux de protection ? Probablement non, car les essais cliniques de phase 3 n'appliquent pas tous le même critère d'efficacité : certains dénombrent les cas symptomatiques [24], d'autres les infections confirmées au laboratoire [25], ou bien encore les cas modérés à sévères avec confirmation moléculaire (NCT04505722). D'autre part ils ne s'appliquent pas nécessairement aux mêmes populations, et les différents tests ont été conduits pendant des situations épidémiologiques distinctes [55]. Autre obstacle à l'harmonisation : les essais de phase 2 (immunogénicité) évaluent comme principal corrélat de protection le titre en anticorps neutralisants, en le comparant au titre mesuré chez des patients convalescents. Or il n'existe pas encore de standard pour ce sérum convalescent, ce qui empêche les comparaisons. Enfin la protection implique aussi l'immunité cellulaire (CD4 et CD8), dépendante ou non des anticorps (ADCC), ce que n'évaluent pas les tests d'immu-

nogénicité [56].

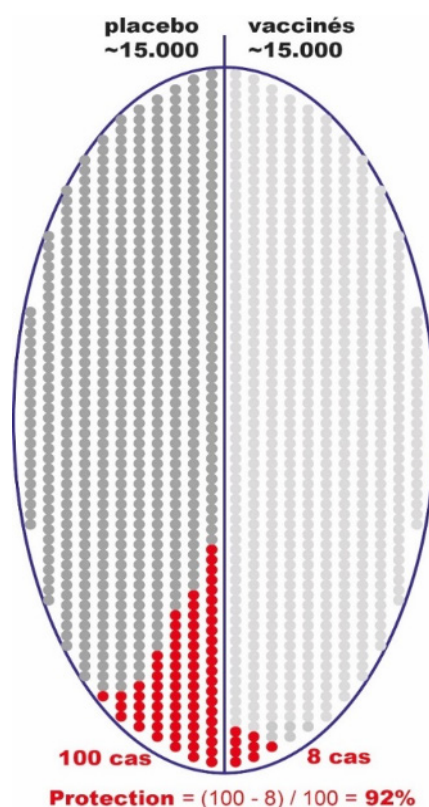


Figure 2. Le taux de protection. Schématiquement, chaque point représente un individu recruté dans une phase 3 (gris foncé ou gris clair pour placebo et vacciné, respectivement). Les cas symptomatiques sont dénombrés à partir du 14e jour suivant le rappel, puis « dévoilés » (identifiés comme placebo ou vaccinés). Les nombres rapportés dans chaque groupe entrent dans le calcul du taux d'efficacité. Dans cet exemple, on peut estimer que 92 personnes dans le groupe vacciné ont été épargnées, soit 92% d'efficacité.

6. Des questions en suspens

Durée de protection, effets sur la circulation virale

Même si les titres d'anticorps sériques baissent graduellement après l'infection [57, 58], on peut espérer que les cellules mémoires, réactivables à tout moment, contribuent à une protection prolongée. Les effets des vaccins sur la circulation virale restent encore à établir, mais on peut raisonnablement espérer qu'en réduisant la multiplication virale chez les individus ils contribuent à abaisser la multiplication et l'excrétion du virus et par conséquent le niveau de circulation. Pour l'essentiel, on ignore encore dans quelle mesure ils seront efficaces contre les nombreux variants du virus qui, détectés dans plusieurs

pays, semblent moins sensibles à la neutralisation dans des tests in vitro.

Des effets indésirables

Des effets indésirables ont été observés lorsque les vaccins ont été administrés à des millions de personnes, des événements très rares que les essais de phase 3, réalisés sur quelques dizaines de milliers de personnes, ne pouvaient pas déceler. Il s'agit de quelques cas d'anaphylaxie pour les vaccins à ARN, et de thromboses dont certaines mortelles pour le vaccin AstraZeneca. Pour ce dernier, la fréquence des cas de thrombose avec thrombocytopenie se situe entre 1 et 4 cas par million.

7. Conclusion

Nous devons tous nous féliciter de l'extraordinaire réactivité de la recherche, qui a conçu en seulement quelques semaines des prototypes de vaccins dont les essais cliniques ont pu démarrer dès le second trimestre de 2020. Ce sont en réalité les bénéfices de 20 à 30 ans de recherche qui ont ainsi été capitalisés. Il reste maintenant à convaincre le public que ces vaccins sont la seule issue, le seul espoir pour atténuer les effets de la pandémie, car il est certain que le virus SARS-CoV-2 est désormais installé pour les décennies à venir.

Références

1. Stadlbauer, D., et al., *Nature*, 2021. 590(7844): p. 146-150.
2. Finkel, Y., et al., *Nature*, 2021. 589(7840): p. 125-130.
3. Zhou, T., et al., *Cell Host Microbe*, 2020. 28(6): p. 867-879 e5.
4. Walls, A.C., et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017. 114(42): p. 11157-11162.
5. Benton, D.J., et al., *Nature*, 2020. 588(7837): p. 327-330.
6. Grifoni, A., et al., *Cell*, 2020. 181(7): p. 1489-1501 e15.
7. Weisberg, S.P., et al., *Nat Immunol*, 2021. 22(1): p. 25-31.
8. Ju, B., et al., *Nature*, 2020. 584(7819): p. 115-119.
9. Barnes, C.O., et al., *Cell*, 2020. 182(4): p. 828-842 e16.
10. He, Y., et al., *J Virol*, 2006. 80(12): p. 5757-67.
11. Pallesen, J., et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017. 114(35): p. E7348-E7357.
12. Tizard, I.R., *Vaccine*, 2020. 38(33): p. 5123-5130.
13. Wang, H., et al., *Cell*, 2020. 182(3): p. 713-721 e9.
14. Gao, Q., et al., *Science*, 2020. 369(6499): p. 77-81.
15. Xia, S., et al., *Lancet Infect Dis*, 2021. 21(1): p. 39-51.
16. Wu, Z., et al., *Lancet Infect Dis*, 2021.
17. Bengtsson, K.L., et al., *Vaccine*, 2016. 34(16): p. 1927-35.
18. Keech, C., et al., *N Engl J Med*, 2020. 383(24): p. 2320-2332.
19. Bahl, K., et al., *Mol Ther*, 2017. 25(6): p. 1316-1327.
20. Meyer, M., et al., *J Infect Dis*, 2018. 217(3): p. 451-455.
21. Pardi, N., et al., *Nature*, 2017. 543(7644): p. 248-251.
22. Kariko, K., et al., *Mol Ther*, 2008. 16(11): p. 1833-40.
23. Corbett, K.S., et al., *Nature*, 2020. 586(7830): p. 567-571.
24. Baden, L.R., et al., *N Engl J Med*, 2020.
25. Polack, F.P., et al., *N Engl J Med*, 2020. 383(27): p. 2603-2615.
26. Walsh, E.E., et al., *N Engl J Med*, 2020.
27. Laczko, D., et al., *Immunity*, 2020. 53(4): p. 724-732 e7.
28. Barry, M., *Expert Rev Vaccines*, 2018. 17(2): p. 163-173.
29. Barry, M.A., et al., *Lu*, *FEBS Lett*, 2020. 594(12): p. 1918-1946.
30. Alharbi, N.K., et al., *Vaccine*, 2017. 35(30): p. 3780-3788.
31. Dicks, M.D., et al., *PLoS One*, 2012. 7(7): p. e40385.
32. Folegatti, P.M., et al., *Lancet*, 2020. 396(10249): p. 467-478.
33. Voysey, M., et al., *Lancet*, 2021. 397(10269): p. 99-111.
34. Abbink, P., et al., *J Virol*, 2007. 81(9): p. 4654-63.
35. Liu, J., et al., *J Virol*, 2008. 82(10): p. 4844-52.
36. Mercado, N.B., et al., *Nature*, 2020. 586(7830): p. 583-588.
37. Sadoff, J., et al., *N Engl J Med*, 2021.
38. Logunov, D.Y., et al., *Lancet*, 2021. 397(10275): p. 671-681.
39. Gilbert, S.C., *Vaccine*, 2013. 31(39): p. 4241-6.
40. Volz, A. and G. Sutter, *Adv Virus Res*, 2017. 97: p. 187-243.
41. Ku, M.W., et al., *Cell Host Microbe*, 2021. 29(2): p. 236-249 e6.
42. Escriou, N., et al., *Virology*, 2014. 452-453: p. 32-41.
43. Sun, W., et al., *EBioMedicine*, 2020. 62: p. 103132.
44. Horner, C., et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020. 117(51): p. 32657-32666.
45. Rohaim, M.A. and M. Munir, *Vaccines (Basel)*, 2020. 8(3).
46. Case, J.B., et al., *Cell Host Microbe*, 2020. 28(3): p. 475-485 e5.
47. Henao-Restrepo, A.M., et al., *Lancet*, 2017. 389(10068): p. 505-518.
48. Loes, A.N., et al., *Viruses*, 2020. 12(9).
49. Sanchez-Felipe, L., et al., *Nature*, 2020.
50. Cox, R.J. and K.A. Brokstad, *Nat Rev Immunol*, 2020. 20(10): p. 581-582.
51. Rydzynski Moderbacher, C., et al., *Cell*, 2020. 183(4): p. 996-1012 e19.
52. Voysey, M., et al., *Lancet*, 2021. 397(10277): p. 881-891.
53. Ledford, H., *Nature*, 2021. 590(7846): p. 375-376.
54. Spencer, A., et al. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.28.428665v2>, 2021.
55. Olliaro, P., *Lancet Infect Dis*, 2021.
56. Iversen, P.L. and S. Bavari, *Lancet Infect Dis*, 2021.
57. Edridge, A.W.D., et al., *Nat Med*, 2020.
58. Gaebler, C., et al., *Nature*, 2021.



Contact :

Dr Daniel MARC,
UMR1282 Infectiologie et Santé Publique,
INRAE, Nouzilly,
F-37380, France