

Publié le 02/12/2020

Les vaccins Covid au pied du mur. Une interview du Pr Yves Buisson



Paris, le mardi 1^{er} décembre 2020 - Alors que les perspectives d'arrivée d'un vaccin contre la Covid-19 se précisent et que l'hypothèse du démarrage d'une campagne de vaccination d'ici fin décembre ou début 2021 pour les personnes prioritaires, notamment dans les EHPAD, est envisagée, de nombreuses questions se posent. Le professeur Yves Buisson, médecin épidémiologiste et président de la cellule COVID-19 de l'Académie nationale de médecine nous permet d'y voir plus clair.

JIM.fr : La Commission européenne a signé six accords auprès de firmes pharmaceutiques afin de réserver des candidats vaccins développés sur des plates-formes différentes : ARN messenger (Moderna, Pfizer-BioNTech, CureVac), vecteur viral non-répliquatif (AstraZeneca, Johnson & Johnson), protéine recombinante (Sanofi-GSK). Avez-vous une idée, reposant sur des hypothèses scientifiques, des risques que poserait l'injection d'ARN messenger ?

Pr Yves Buisson : Pour l'instant, nous n'avons connaissance d'aucun élément inquiétant. Sur le plan théorique nous savons que l'ARN messenger est une molécule très fragile. Lorsque l'ARN messenger est transcrit à partir du génome viral ou à partir de notre ADN cellulaire normal, qu'il est passé dans les ribosomes et a été traduit, il ne survit qu'un temps extrêmement court, quelques minutes semble-t-il avant d'être très rapidement dégradé dans le cytoplasme cellulaire. Quelles conséquences néfastes pourrait avoir cet ARN messenger ?

La possibilité de rétro-transcription suivie d'intégration dans le génome cellulaire a été

évoquée. Un tel évènement semble totalement improbable compte-tenu du fait de la très courte survie de la molécule d'ARN messager dans la cellule.

Les effets adverses communiqués dans les essais de phase 3 relatent des réactions classiques qui peuvent être observées avec n'importe quel type de vaccins. Ce sont des réactions locales et générales non spécifiques : douleur au point d'injection, maux de tête, fébricule, fatigue... mais aucun évènement grave qui puisse être imputé à une molécule d'ARN enveloppée dans une nanoparticule lipidique.

La prudence impose de dire qu'il faudra un recul beaucoup plus long pour détecter des effets indésirables plus rares qui n'auraient pas encore été observés après deux mois, c'est évident. Je pense que des effets indésirables majeurs auraient déjà été observés et pour l'instant ils ne semblent pas avoir été mentionnés.

JIM.fr : L'injection d'un adénovirus de chimpanzé (vaccin Oxford) comme vecteur comporte-t-il d'éventuels risques ?

Pr Yves Buisson : Il y a peut-être plus de risques de réactogénicité mais c'est une technologie qui a déjà été utilisée. L'adénovirus de chimpanzé n'est pas infectieux pour l'homme car il n'est pas capable de se répliquer dans la cellule humaine. Il est utilisé comme vecteur pour présenter la protéine S du SARS-CoV-2. Il est possible que des éléments de ce virus modifié génétiquement entraînent des effets indésirables, probablement mineurs, mais l'essentiel est qu'aucune réaction grave n'a été signalée jusqu'à présent.

Un vaccin viral inactivé est un pari peut-être risqué face à un coronavirus, mais la Chine, qui a ses propres règles, a une bonne expérience vaccinale

JIM.fr : Pourquoi ne s'oriente-on pas vers un vaccin à virus inactivé comme le font les Chinois ? C'est une technologie simple, ancienne et prouvée et qui poserait moins de problèmes d'acceptabilité par la population...

Pr Yves Buisson : L'acceptabilité de la population chinoise n'est pas l'acceptabilité de la population française. Parmi plusieurs plates-formes différentes, les Chinois ont adopté la technologie classique du vaccin viral inactivé. Il faut voir leurs résultats. Je n'ai aucune notion du taux d'efficacité de ce vaccin et de ses effets adverses. Le risque théorique qui a été soulevé en utilisant le SARS-CoV-2, soit inactivé, soit atténué, ce qui est encore plus à risque, c'est de solliciter une réponse immunitaire qui ne serait pas adaptée. C'est-à-dire d'obtenir la production d'anticorps facilitants.

L'ensemble de la particule virale est utilisée et différents antigènes vont susciter la production d'anticorps. Parmi ces anticorps, il y a ceux qui vont reconnaître la partie active de la protéine S (spicule), le domaine de liaison RBD qui reconnaît le récepteur cellulaire ACE. Mais d'autres anticorps vont reconnaître des structures différentes et au lieu d'avoir un rôle protecteur contre la pénétration des virus dans la cellule, ils peuvent au contraire la faciliter et favoriser l'infection. C'est un risque qui a été observé sur modèle animal quand on a précédemment essayé de créer des vaccins contre d'autres coronavirus. Et ce risque est aussi à prendre en compte avec le SARS-CoV-2 si on utilise une préparation antigénique qui

n'est pas suffisamment purifiée. C'est la raison pour laquelle les plates-formes qui utilisent la technologie des protéines recombinantes, préparées sur Baculovirus (EBVS) par exemple ou intégrées dans un vecteur viral comme l'adénovirus, ont choisi de présenter à nos cellules immunitaires un antigène extrêmement bien défini. Il est localisé sur la partie réactive de la protéine S, incluant le domaine de liaison RBD contre lequel les anticorps vont avoir un rôle protecteur. Si une préparation antigénique présente toutes les protéines de surface du coronavirus, on encourt beaucoup plus de risques de solliciter des anticorps facilitants.

Nous avons déjà connu ce problème avec le vaccin contre la dengue. Les anticorps facilitants sont un écueil que les équipes qui ont développé ces vaccins ont tenté d'éviter.

La Chine a un processus de fabrication et de validation qui lui est propre en s'affranchissant de l'homologation internationale par l'OMS. C'est le cas d'autres vaccins comme celui contre l'hépatite E. En occident, nous n'avons toujours pas de vaccin contre l'hépatite E car les firmes ont estimé que ce n'était pas assez rentable. Les Américains avaient développé un vaccin contre l'hépatite E, mais ils se sont arrêtés car ils ne voyaient pas d'issue commerciale. De leur côté, les Chinois qui ont énormément de cas d'hépatite E ont développé le leur, très efficace bien qu'il n'ait pas été validé par l'OMS. La Chine l'utilise très largement et le distribue dans d'autres pays.

D'une façon générale, le processus de validation des vaccins chinois est bien moins exigeant que le processus de validation par la FDA ou par l'agence européenne des médicaments.

JIM.fr : Sur quels critères les autorités vont-elles choisir tel ou tel vaccin ?

Pr Yves Buisson : Les dossiers de fin de phase 3 présentés aussi bien à la FDA qu'à l'agence européenne des médicaments comportent deux critères essentiels : l'efficacité et l'innocuité. Ce sont ces deux critères qui seront d'abord analysés. Après, un certain nombre de points vont être examinés de plus près comme par exemple l'immunogénicité : est-elle suffisante et aussi bonne chez les personnes âgées, chez les personnes à risque de formes graves, chez les enfants ? Si un vaccin protège bien contre les formes graves de la COVID-19, il sera destiné en priorité aux personnes à risque. Il faut donc s'assurer que, dans ces populations-là, le vaccin est aussi efficace que pour une personne immunocompétente en bonne santé.

Il y a également la notion de rappel. La plupart des vaccins parvenus en phase 3 comportent un rappel à 28 jours. Il faut savoir si ce rappel est bien supporté, s'il induit une remontée des taux d'anticorps suffisante et pour combien de temps.

La durée de protection n'est pas connue pour l'instant. La courbe de réponse anticorps peut être anticipée par des modélisations lorsqu'on connaît le taux minimum d'anticorps protecteurs. La concentration d'anticorps mesurée dans le sang après l'injection de rappel permet de prévoir, compte tenu d'une cinétique de décroissance et avec une marge d'erreur modérée, si un taux d'anticorps protecteur sera maintenu pendant six mois, un an ou plus. Mais ce n'est qu'à posteriori que la durée réelle de l'immunité protectrice pourra être confirmée.

Des inconnues multiples

Est-ce que ces vaccins vont solliciter les lymphocytes mémoire ? Dans le cas où il n'y a plus d'anticorps détectable dans le sérum, si une personne est de nouveau en contact avec le coronavirus, bénéficiera-t-elle d'une mémoire immunitaire et d'une remontée immédiate des anticorps ou pas ? S'agissant des coronavirus on peut craindre que non lorsque l'on observe ce qui se passe dans les conditions naturelles. Cette propriété serait un avantage à considérer parmi les vaccins qui seront proposés.

Il reste, à l'évidence, un certain nombre d'inconnues, mais nous sommes en période pandémique et il y a urgence à pouvoir vacciner. Si les agences chargées de délivrer des autorisations de mises sur le marché constatent une bonne efficacité protectrice et une innocuité satisfaisante, je pense que ce sera suffisant pour délivrer ces vaccins dans des délais très brefs. Mais cela n'exclut pas une vigilance renforcée pendant la phase 4.

JIM.fr : Pourquoi prendre une décision alors qu'aucune publication scientifique n'a à ce jour été faite ? Le Président Macron a même parlé d'une disponibilité du vaccin dès fin décembre.

Pr Yves Buisson : Ça peut être plus long car non seulement aucune publication n'a été faite à ce jour mais l'agence européenne des médicaments peut demander des informations complémentaires. Pour l'instant les déclarations faites à ce jour sont très encourageantes, mais on ne peut pas s'en contenter ; il faut un dossier complet et rigoureux.

JIM.fr : Une conservation du vaccin de Pfizer à -72°C est-elle compatible avec une campagne de vaccination efficace en France ? Savez-vous vers quoi s'orientent les modalités logistiques pour la distribution et l'administration du vaccin dans le plan de vaccination ?

Pr Yves Buisson : La stratégie vaccinale devra s'adapter à la thermo stabilité du vaccin et donc organiser une chaîne de froid compatible. Il est certain que si nous n'avons que ce vaccin, cela va réduire la possibilité de multiplier les lieux de vaccination en France. Nous serons obligés d'organiser un circuit de stockage, de distribution et des centres de vaccination permettant de maintenir cette chaîne du froid. Les doses collectives qui seront décongelées devront être administrées dans un délai relativement bref. Il va falloir s'organiser pour vacciner le maximum de personnes en un minimum de temps tout en évitant le gaspillage. Il semble que le vaccin de Moderna puisse se conserver à -20 °C. Nous avons déjà eu ce type d'expérience notamment avec le vaccin Amaril qu'il fallait conserver à -20 °C dans des centres agréés de vaccination contre la fièvre jaune. Il est maintenant stabilisé et peut se conserver au réfrigérateur. Conserver des vaccins à température négative constitue un handicap pour une vaccination de masse.

D'autres vaccins, comme cela semble être le cas du vaccin d'AstraZeneca, pourront se conserver à température positive entre 2 et 8 °C, ce qui autorise des circuits de distributions plus larges dans les cabinets médicaux, les pharmacies, les hôpitaux, les centres de vaccination...

L'arrivée échelonnée de vaccins différents n'interdit pas la stratégie du boost

JIM.fr : Comment va s'organiser le plan de vaccination avec l'arrivée probablement simultanée de différents vaccins ?

Pr Yves Buisson : Si on veut vacciner rapidement la population à risque et la population exposée (je pense aux soignants), il faudra que l'on puisse disposer rapidement de plusieurs vaccins de différents fabricants. Il va falloir adapter les stratégies de vaccination à la nature des vaccins qui auront été commandés. Parmi les candidats vaccins actuels, ceux qui, je l'espère, vont être agréés et utilisés, seront des vaccins de première génération. Ensuite, d'autres vont sortir qui, peut-être, seront meilleurs, ou aussi bons, ou complémentaires. Nous pouvons très bien imaginer, car cela se développe dans les concepts de vaccinologie, que l'on sollicite le système immunitaire avec un premier vaccin et que l'on prolonge ou renforce l'immunisation avec des rappels utilisant d'autres préparations vaccinales. Avec le temps, nous pourrions voir quelles sont les associations qui confèrent l'immunité la plus solide et la plus durable. Les meilleures stratégies de vaccination vont progressivement se dessiner en fonction de la population à vacciner, de l'âge, des comorbidités, de la grossesse éventuelle et du statut immunitaire antérieur.

Quel impact de la vaccination sur la circulation du virus ?

JIM.fr : Quel serait l'impact épidémiologique de la vaccination sur la transmission du virus ?

Pr Yves Buisson : C'est une très bonne question que nous nous posons tous. Il est certain que les vaccins en tête de course sont des vaccins qui protègent contre la maladie. Ils suscitent une immunité humorale, c'est-à-dire l'apparition d'anticorps IgG et IgM dans le sang pour contrer la dissémination du virus dans l'organisme. Par contre, ces vaccins ne sont pas faits pour susciter une immunité de muqueuse qui implique une réponse cellulaire et la production d'IgA, notamment dans les sécrétions muqueuses respiratoires. Une immunité muqueuse vaccinale permettrait d'éviter l'infection et aurait donc un impact épidémiologique certain. Ces types de vaccins, encore en développement pré-clinique, seraient administrés par instillation nasale ou par inhalation d'aérosols. Le point délicat est la dose précise d'antigènes à délivrer : alors que la quantité d'antigènes injectés dans une dose de vaccin intramusculaire est déterminée avec précision, cette quantification est plus aléatoire dans un aérosol ou des gouttes nasales. Mais lorsque ces difficultés seront surmontées, nous aurons peut-être une deuxième génération de vaccins qui aura un impact épidémiologique beaucoup plus fort en évitant l'infection. En attendant, les vaccins disponibles auront peut-être aussi un impact épidémiologique, mais moins important, dans la mesure où les IgG circulantes passent également dans les sécrétions de muqueuses et peuvent avoir un effet. Nous pouvons aussi postuler qu'une personne immunisée ne développant pas la maladie aura une charge virale réduite et sera moins contagieuse. C'est de la prospective et il faudra très vite mener des études pour vérifier qu'une population vaccinée élimine moins de virus dans ses excréta qu'une population non vaccinée. Il est possible, par l'analyse des eaux usées, de savoir en temps réel le niveau de circulation du virus dans une collectivité.

JIM.fr : Comment vaincre la défiance des populations ?

Pr Yves Buisson : Le mieux est de prendre le temps d'expliquer en quoi consiste la

vaccination, ses avantages et ses inconvénients, tout en restant très transparent. En France, nous avons un bon système de pharmacovigilance, en l'occurrence de vaccinovigilance. Il repose sur la déclaration de tous les effets indésirables pouvant être imputables à l'administration d'un vaccin. Qui peut faire cette déclaration ? Toute personne impliquée dans l'acte vaccinal, c'est-à-dire la personne vaccinée, ou ses parents si c'est un enfant, le médecin qui a prescrit ou pratiqué la vaccination ou l'infirmière qui a injecté la dose. Les effets indésirables considérés comme graves font l'objet d'une enquête systématique extrêmement poussée pour confirmer ou écarter le lien entre la vaccination et l'effet indésirable. Il faut que le grand public sache que cela existe et que c'est un moyen de contrôle permanent de la sécurité vaccinale. Si une vaccination de masse de la population française contre le SARS-CoV-2 est entreprise, il va falloir qu'un système de vaccinovigilance soit spécifiquement dédié à cette vaccination, avec des moyens de fonctionnement en temps réel et la possibilité de transmettre toutes les informations au jour le jour.

L'hésitation vaccinale peut être dépassée par la transparence et l'efficacité

Si une véritable transparence est démontrée dans ce domaine, on suscitera la confiance. Les personnes à très haut risque dans les EHPAD (les résidents et le personnel) seront très certainement vaccinées en priorité (c'est le sens des recommandations de la HAS publiées hier, ndlr). Si l'incidence de la Covid-19 chute rapidement dans les EHPAD à l'issue des campagnes de vaccination, la population sera moins encline à l'hésitation vaccinale. Parmi les "vaccinosceptiques", il y a les irréductibles, contre la vaccination quoi qu'il arrive, qui ne représentent pas plus de 5 % de la population, et beaucoup d'indécis. Tout le monde peut être hésitant face à un vaccin d'un type complètement nouveau et qui n'a jamais été essayé chez l'Homme. Si on démontre qu'il n'y a aucun risque et que c'est très efficace, les Français finiront par lever leurs hésitations.

Un collectif de citoyens un peu tardif

JIM.fr : Que pensez-vous du collectif de citoyens, évoqué par le Président Macron, pour suivre le plan de vaccination ?

Pr Yves Buisson : Je pense que le collectif de citoyens aurait pu être sollicité plus tôt, pour éviter des décisions ineptes, comme les fermetures de petits commerces qui n'ont été justifiées par aucun argument scientifique. Dans ce cas, le bon sens populaire aurait été bien utile. Faire appel au collectif citoyen en espérant que cela va servir à vaincre l'hésitation vaccinale... peut-être. Je ne dis pas qu'il ne faut pas le faire. Je ne sais pas. Si cela peut être utile, tant mieux.

JIM.fr : L'Europe a réservé plus de 1,9 milliards de doses. Et pour le premier trimestre 2021, la France aurait préacheté 90 millions de doses via la CE selon Les Echos. N'en a-t-on pas trop commandé vue la défiance de la population ?

Pr Yves Buisson : Je pense qu'il sera très facile de retourner une partie des hésitants qui demandent à voir avant de se décider. Si ce vaccin est aussi efficace qu'on nous le promet,

nous allons revenir à la situation pré-épidémique au bout de quelques mois, résultat extraordinaire à tous les plans, médical, social, économique... Ce sera un moteur très puissant pour convaincre les hésitants. Encore une fois, c'est la qualité des premiers résultats et la transparence de l'information qui permettront de vaincre l'hésitation. Et je la connais bien cette hésitation. J'ai beaucoup bagarré contre ceux qui dénonçaient les risques liés à la vaccination contre l'hépatite B. Cela a été très difficile de revenir en arrière car on s'y est mal pris : on a mal communiqué. Je crois qu'il faut tirer les leçons du passé et ne pas répéter ces erreurs pour les vaccins qui vont arriver contre la Covid-19 s'ils confirment leur efficacité. Si 5 % d'irréductibles ne se font pas vacciner, ce n'est pas grave car cela n'empêchera pas d'arrêter l'épidémie.

JIM.fr : Savez-vous si ces doses ont été pré-payées ?

Pr Yves Buisson : Je ne sais pas mais des sommes ont été sans doute versées par les Etats car les essais de phase 3 coûtent des montants vertigineux. Les laboratoires qui sont en tête dans la course sont ceux qui ont bénéficié de financements importants par les États. Et malheureusement, la France n'est pas dans les premiers investisseurs.

« Si les vaccins à ARN messenger tiennent leurs promesses, nous assisterons à une révolution dans le domaine de la vaccinologie »

JIM.fr : Des moyens détournés de rendre la politique vaccinale obligatoire, comme par exemple une obligation qui serait imposée par les compagnies aériennes, pourraient-ils être mis en place ?

Pr Yves Buisson : C'est possible. Certains métiers, comme les professions de santé, comportent des obligations vaccinales. Les soignants doivent se faire vacciner contre l'hépatite B par exemple. Dans le principe, cela ne me choque pas du tout si l'on veut vraiment lutter contre cette épidémie au niveau mondial. Ce n'est pas le seul programme vaccinal français qui réussira à en venir à bout. Il faut que tous les pays s'y mettent. Les risques de transmission par les voyageurs sont extrêmement importants et il serait plus intéressant d'exiger que les voyageurs internationaux soient systématiquement vaccinés plutôt que d'exiger qu'ils fassent un test.

JIM.fr : La vaccinologie entre-t-elle dans une nouvelle étape ?

Pr Yves Buisson : Je suis l'histoire des vaccins depuis longtemps ; si les vaccins à ARN messenger tiennent leurs promesses, nous assisterons à une véritable révolution dans le domaine de la vaccinologie. Une page sera tournée. Cela va ouvrir des possibilités considérables non seulement vis-à-vis de la Covid-19, mais aussi vis-à-vis d'un certain nombre de maladies infectieuses pour lesquelles on a du mal à développer une protection vaccinale et même, au delà, en cancérologie. Cela semble une voie très prometteuse. Personnellement je suis très optimiste ; j'ai peut-être tort, mais j'ai envie d'y croire.

Propos recueillis par Alexandra Verbecq

VOS RÉACTIONS (1)

- **Questions sur les vaccins ARN messenger**

Le 03 décembre 2020

Bonjour Mr le Professeur,

Vous expliquez en une courte phrase que l'ARNm synthétique sera pris en charge par les ribosomes.

Soit, mais le processus le transport d'un ARNm et sa traduction par la machine ribosomale dans une cellule eucaryote sont infiniment plus complexes. En premier lieu l'ARNm est reconnu par une famille de protéines appelées RNA-BINDING-PROTEINS (RBP) qui ensuite vont programmer son devenir, stockage, traduction, ou élimination. À ce titre un ARNm peut perdurer pendant longtemps dans une cellule et n'être traduit qu'en cas de stress ou d'arrêt de la division cellulaire (cas des ARN maternels ou de certains ARN viraux comme ceux du virus du SIDA). Ensuite vous n'êtes pas sans savoir que les cellules communiquent au moyen d'exosomes où se trouvent des ARNm complexés à des RBP, et donc stables. Côté vaccin Pfizer, les données réelles sur la circulation dudit ARNm après injection, sur sa stabilité intracorporelle et son niveau de traduction sont à cette heure pas encore officiellement publiées. Pour finir l'ARNm est en lui même une molécule fort complexe avec des zones stables dites en double brin qui stimulent fort la réponse interféron (réponse innée du système immunitaire), à ce titre il ne serait pas étonnant que cet ARN synthétique provoque des effets indésirables en particulier chez les personnes âgées chez qui le système immunitaire n'est que peu efficace (vieillesse). Donc la sagesse qui guide tout acte médical voudrait que l'on en sache beaucoup plus, sur les bases d'études sérieuses et reproductibles, et non sur des communiqués de presse qui sont ensuite exploités par les sphères économiques (cf la vente d'actions du PDG de Pfizer), sociales et politiques.

Dr JLD, virologue, ayant étudié le HIV la traduction et les RBP