

La saga des vaccins contre la Covid-19

The Saga of Vaccines against Covid-19

P. Saliou

Reçu le 11 décembre 2020 ; accepté le 14 décembre 2020
© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2020

Écrire un éditorial sur les vaccins contre la Covid-19 au début du mois de décembre 2020 n'est pas chose aisée, tellement l'évolution est rapide dans le domaine... À tel point que les premières vaccinations avec un vaccin autorisé, celui développé par Pfizer/BioNtech répondant au doux nom de « Covid-19 mRNA Vaccine BNT 162b2 », viennent de débiter le 7 décembre au Royaume-Uni. Encore plus que d'habitude, nous sommes abreuvés d'informations colportées par les médias et par des « experts autoproclamés », parmi lesquelles il devient nécessaire de séparer le bon grain de l'ivraie !

Tentons de faire un point d'étape.

Tout d'abord, à peine 11 mois après l'isolement du virus SARS-CoV-2 et son séquençage, le travail pour la mise au point de vaccins a été considérable et d'une rapidité sans précédent dans l'histoire de la vaccinologie. Il existe aujourd'hui plus de 200 candidats vaccins en développement. Une quarantaine d'entre eux sont en phases cliniques, dont plus de dix en étude d'efficacité (phase 3). Pour trois d'entre eux, les premiers résultats des études d'efficacité diffusés par communiqués de presse des laboratoires, il y a quelques semaines, sont excellents. C'est le cas notamment des vaccins à ARN messager (ARNm) « Pfizer/BioNtech » et « Moderna » affichant des taux d'efficacité de 95 et 94 % respectivement. Ces deux dossiers ont été soumis aux autorités sanitaires américaines (FDA), européennes (EMA) et britanniques (détachées de l'EMA depuis le Brexit), pour demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Les Anglais ont « tiré les premiers » en accordant une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) du vaccin « Pfizer/BioNtech ». La FDA et l'EMA devraient suivre d'ici la fin de l'année, et le vaccin « Moderna » obtiendra vraisemblablement également une ATU... avant que vous ne lisiez ces lignes !

Dans le manque actuel de publications scientifiques détaillées sur ces phases 3, soit préliminaires, soit non encore parues, certains « experts » répandent le doute sur les médias, essentiellement quant à la sécurité du vaccin enregistré. Ils n'ont sans doute pas lu l'excellent résumé des caractéristiques du produit (RCP) mis à disposition sur la Toile par les autorités réglementaires britanniques dont on connaît la rigueur. Dans ce RCP, en plus de l'analyse de l'efficacité, il est indiqué que parmi les 19 067 sujets de 16 ans et plus ayant reçu les deux doses de 0,3 ml à 21 jours d'intervalle, aucun n'a présenté d'événement indésirable grave dans les deux mois suivant la seconde dose. Certes, la réactogénicité immédiate n'est pas nulle, mais elle est semblable à celle de nombreux vaccins et tout à fait acceptable.

Nous avons donc toutes les raisons d'être optimistes. Oui, nous pourrions disposer de vaccins indispensables pour contrôler la pandémie. Mais tous les problèmes sont-ils résolus ? Non, loin s'en faut...

Sans souci d'exhaustivité, il convient de rappeler quelques notions fondamentales. Tous les vaccins répondent au même principe de base : il s'agit d'induire des anticorps neutralisants contre la protéine de surface « Spike » du virus qui se lie spécifiquement, par l'intermédiaire de son domaine RBD, au récepteur ACE-2 des cellules du tractus respiratoire pour permettre l'introduction du virus dans l'organisme. Les anticorps doivent bloquer cette liaison. Il faut espérer que cette protéine « Spike » restera stable, sans muter, ce qui pour l'instant semble le cas. Les vaccins devront aussi susciter une immunité à médiation cellulaire, plus difficile à évaluer.

À part deux vaccins chinois traditionnels à virus entiers inactivés dont l'enregistrement n'est proposé ni en Europe ni en Amérique du Nord, tous les autres sont issus du génie génétique : vaccins vivants recombinés, vaccins « sous-unitaires » recombinants et vaccins à ARNm.

Les vaccins vivants recombinés utilisent comme vecteurs des adénovirus dans lesquels l'ARNm codant pour l'expression de la protéine S a été inséré. Pour le vaccin « Oxford/AstraZeneca », il s'agit d'un adénovirus simien non répliquable chez l'homme, mais pouvant exprimer l'antigène S. Une première publication dans la revue *The Lancet* annonce

P. Saliou (✉)
SPE — Société de pathologie exotique,
hôpital Pitié-Salpêtrière, pavillon Laveran,
47-83 boulevard de l'Hôpital, F-75651 Paris cedex 13, France
e-mail : bulletin@pathexo.fr

une efficacité d'environ 70 % à l'issue de la phase 3. Le vaccin « Janssen » utilise un adénovirus humain non pathogène (Ad 26) qui peut se répliquer. Actuellement, en phase 3, le risque éventuel est l'immunisation contre cet adénovirus vecteur pouvant contrecarrer la revaccination avec ce même vaccin. Il est à noter que l'Institut Pasteur développe un vaccin utilisant comme vecteur le virus vaccinal de la rougeole programmé avec un gène S. Il n'est pas encore en phase 3.

Pour les vaccins « sous-unitaires » recombinants, l'antigène Spike est exprimé *in vitro* en baculovirus cultivé sur des cellules d'insectes et adjuvé (vaccin « Novavax », très immunogène, en phase 3 et vaccin « Sanofi/GSK » en phase 1/2).

Quant aux vaccins à ARNm « Pfizer/BioNtech » et « Moderna » qui font l'actualité, ils sont complètement innovants chez l'homme. L'ARNm codant pour Spike, enrobé dans des nanoparticules lipidiques protectrices, est injecté directement sans vecteur et sans adjuvant.

En somme, dans un avenir plus ou moins proche, nous pourrions bénéficier très vraisemblablement de plusieurs vaccins, et les stratégies vaccinales pourront être affinées.

Pour l'instant, il faut se concentrer sur le (« les » sans doute quand paraîtra cet éditorial du *Bulletin*) vaccin ARNm existant et s'efforcer en particulier de ne pas faire d'erreurs de communication envers le grand public pour ne pas altérer davantage sa confiance déjà si entamée !

Quels sont les points positifs, les points négatifs et les interrogations ?

Les premières données indiquent que le vaccin ARNm « Pfizer/BioNtech » est très efficace contre toutes les formes cliniques de la maladie, même graves, chez les personnes de 16 à 75 ans. Au-delà de cet âge, l'efficacité n'est que suggérée mais vraisemblable, trop peu de sujets ayant été enrôlés dans l'étude. Compte tenu du bénéfice/risque, il est donc normal que les personnes âgées constituent la première cible à vacciner avec le personnel soignant.

Le protocole de l'étude a été prévu pour calculer l'efficacité vaccinale à partir des formes cliniques confirmées apparues respectivement chez les vaccinés et les témoins. Mais le vaccin empêche-t-il la contamination et les formes asymptomatiques, ce qui empêcherait le virus de circuler ? Autrement dit, induit-il une immunité locale au niveau des muqueuses de l'appareil respiratoire ? Des études complémentaires sont nécessaires.

Un point très positif est constitué par le fait que la synthèse industrielle du ARNm est facile. Il peut donc être produit en très grande quantité.

Mais, point négatif, l'ARN est très fragile, et la conservation du vaccin, pour l'instant disponible uniquement en flacons multidoses, nécessite une chaîne de froid à température négative (-70°C), le vaccin « Moderna » semblant plus stable (-20°C). La logistique du transport des vaccins et des séances de vaccination devra donc être parfaitement organisée.

D'autres points sont encore à étudier. Évidemment, la durée d'immunité conférée ne pourra être déterminée qu'après un suivi des personnes vaccinées lors des études d'efficacité, qui permettra de juger de la nécessité d'éventuels rappels et à quel rythme.

Par ailleurs, l'induction probable d'une immunité à médiation cellulaire doit faire l'objet d'études dont les résultats sont attendus.

Enfin, point capital au début de cette campagne de vaccination qui va concerner de très nombreux pays, une vaccinovigilance systématique devra être mise en place pour révéler d'éventuels effets indésirables graves mais rares, qui devront être annoncés en toute transparence.

En conclusion, jamais la recherche vaccinale n'a été aussi active et n'a progressé aussi vite.

Compte tenu de la balance favorable bénéfique/risque, la vaccination la plus précoce possible des personnes vulnérables exposées aux formes graves de la maladie et des soignants se justifie pleinement. Si la vaccination universelle n'est pas encore à l'ordre du jour, la mise à disposition si rapide de vaccins est déjà une immense satisfaction qui, espérons-le, ne sera pas déçue !

L'approvisionnement en vaccins a été bien anticipé en Amérique du Nord et en Europe. Il va de soi que la production industrielle devra suivre.

Les pays à faibles revenus ne devraient pas être oubliés. L'OMS et l'alliance du vaccin GAVI ont lancé le Covax (Covid-19 Vaccines Global Access) avec l'objectif de sécuriser deux milliards de doses de vaccins d'ici fin 2021 à un prix abordable.

D'autres vaccins vont suivre. Mais pour contrôler parfaitement la Covid-19, peut-être faudra-t-il attendre des vaccins administrables par spray nasal, déjà en développement pré-clinique. Qui induiraient une immunité locale à IgA évitant ainsi l'infection ? L'avenir nous le dira.