



# Comprendre le développement des vaccins contre le SARS-CoV-2

R. Cohen, pédiatre, infectiologue, GRC Gemini, CHI de Créteil, GPIP, AFPA, ACTIV, J.P. Stahl, infectiologie, université et CHU Grenoble-Alpes, C. Levy, université Paris-Est, IMRB-GRC GEMINI, Clinical Research Center (CRC), CHI de Créteil, ACTIV, O. Launay, Centre d'investigation clinique Cochin-Pasteur, hôpital Cochin, Paris, F. Vié Le Sage, pédiatre, Saint-Germain-en-Laye, AFPA

Dix mois après la découverte du SARS-CoV-2 et face à l'ampleur de la pandémie mondiale qu'il a provoquée, la vaccination apparaît être l'arme indispensable si l'on ne veut pas que cette situation perdure plusieurs années, avec les conséquences désastreuses que l'on peut prévoir, tant en termes de décès que de répercussions sur l'économie mondiale. L'arrivée prochaine de vaccins efficaces ne doit pas pour autant nous faire oublier que les mesures d'hygiène, la bonne utilisation des outils diagnostiques et une prise en charge optimale des patients les plus gravement atteints restent encore, pour plusieurs mois, nos seules défenses contre ce virus.

L'annonce début novembre des premières données d'efficacité des vaccins ARN messager (ARNm) de Pfizer-BioNTech puis de Moderna, suivie d'un dépôt rapide des demandes d'autorisation de mise sur le marché le 1<sup>er</sup> décembre 2020 et de la première autorisation en Angleterre le 2 décembre 2020 ont ouvert un nouveau chapitre de cette épidémie et suscitent depuis de nombreuses questions.

L'Agence britannique de réglementation des médicaments et des produits de santé (agence autonome réactivée depuis la sortie de l'Europe) a délivré une autorisation d'utilisation d'urgence, et les vaccinations ciblées devraient débuter avant le 10 décembre 2020. On peut penser que cette rapidité est uniquement le fait de raisons politiques (Brexit, nationalisme, et Premier ministre en fâcheuse posture dans les sondages), mais ce serait nier une partie de la réalité. En effet, les Britanniques ont été régulièrement des précurseurs dans le domaine de la vaccinologie et souvent avec succès. Sans remonter jusqu'à Jenner (encadré), ce sont les premiers qui, sans preuve clinique mais uniquement sur des données immunologiques, ont introduit les vaccins conjugués contre le méningocoque C, puis la vaccination méningocoque B, et qui ont réduit le nombre de doses de vaccin contre les infections à pneumocoque du nourrisson. Depuis, la quasi-

totalité des pays européens ont suivi leurs démarches, notamment pour les vaccins contre le méningocoque C et les infections à pneumocoque. Pour la vaccination, contrairement aux autorités de santé françaises, qui, depuis des années, suscitent une défiance des Français du fait de décisions parfois incohérentes, les autorités anglaises ont acquis la confiance de leurs concitoyens : ils sont 85 % à vouloir se faire vacciner contre le SARS-CoV-2, alors que moins de 50 % des Français le feraient. Le but de cet article est d'analyser les données

les plus récentes concernant la vaccination contre le SARS-CoV-2, afin de répondre aux questions les plus fréquentes qu'elle soulève.

## LES DIFFÉRENTS TYPES

## DE VACCINS CONTRE

## LE SARS-COV-2 [1-3]

Face à des agents pathogènes, le système immunitaire déclenche une réponse lui permettant de protéger l'organisme en cas de nouveau contact, soit grâce à

L'attitude avant-gardiste des Anglais en termes de vaccination remonte aux débuts de la vaccination et à Jenner. Le 14 mai 1796, pour protéger un jeune garçon contre la variole, il avait utilisé du pus provenant d'une maladie apparentée à la variole, la vaccine des vaches. Dans sa XI<sup>e</sup> lettre philosophique, Voltaire, qui vivait à cette période en Angleterre, rapportait que les Anglais disaient que «les autres Européens sont des lâches et des dénaturés» et que, dans l'Europe chrétienne, les Anglais étaient considérés comme «des fous et des enragés : des fous, parce qu'ils donnent la petite vérole à leurs enfants pour les empêcher de l'avoir ; des enragés, parce qu'ils communiquent de gaité de cœur à ces enfants une maladie certaine et affreuse, dans la vue d'un mal incertain.»

Tableau I  
Les différents types de vaccins

Type de vaccin	Nombre de vaccins contre le SARS-CoV-2 en cours de développement	Principaux vaccins contre le SARS-CoV-2 en phase 2 ou 3	Vaccins antiviraux utilisés chez l'homme basés sur la même technologie
Virus inactivés	Plusieurs vaccins chinois	Sinovac® vaccin qui va être utilisé au Maroc	Hépatite A, polio injectable, encéphalite à tique
Virus vivants atténués	Aucun		Rougeole, oreillons, rubéole, varicelle, fièvre jaune, polio oral, rotavirus, grippe nasal
Protéine recombinante	Au moins 10	Dont le vaccin de Novavax et celui de Sanofi-GSK	Hépatite B, Papillomavirus, méningocoque B
Vecteur viral	Au moins 12	Astra-Zéneca (vaccin d'Oxford), vaccin russe (Sputnik 5), Janssen, vaccins chinois	Ebola
Vaccin ARNm	Au moins 5	Pfizer-BioNTech Moderna Curevac	Aucun
Vaccin ADN	3		Aucun

la présence d'anticorps spécifiques (neutralisants, opsonisants ou lytiques), soit grâce à une immunité cellulaire provoquant la destruction de ces agents pathogènes ou des cellules infectées. Jusqu'à présent, les vaccins utilisés chez l'homme sont constitués d'agents pathogènes (bactéries ou virus) vivants, atténués ou inactivés, ou d'antigènes isolés (vaccins sous-unitaires) (tableau I), et aucun vaccin n'est constitué d'ADN ou d'ARN messager (ARNm). Malgré cela, ce sont les vaccins ARNm qui sont les premiers disponibles pour lutter contre le SARS-CoV-2.

### LES VACCINS À ARNm [2]

Par différents systèmes, dont l'utilisation de nanoparticules lipidiques, les ARNm peuvent pénétrer dans les cellules et ainsi utiliser la machinerie cellulaire pour fabriquer des antigènes qui

seront reconnus comme étrangers par le système immunitaire, suscitant une réponse protectrice. Dans le cas du SARS-CoV-2, l'antigène est la protéine S (pour spike), qui permet à ce virus de pénétrer et d'infecter les cellules.

La nouveauté de ces vaccins (il n'existait pas de vaccin contre les coronavirus) comme de la technologie utilisée (l'introduction d'un acide nucléique viral dans l'organisme) inquiète fortement. Il est important de rappeler que ces vaccins sont en cours de développement depuis plus de dix ans, et qu'ils présentent l'énorme avantage, par rapport à leurs homologues traditionnels, d'une mise au point et d'une fabrication moins complexes et plus rapides. Si jusqu'à présent ils n'ont pas été développés chez l'homme, c'est en raison, d'une part, de la remarquable efficacité des vaccins de technologie classique et, d'autre part, de leurs conditions de

conservation, qui soulèvent des problèmes logistiques. L'introduction d'acides nucléiques dans notre organisme par ces nouveaux vaccins soulève l'hypothèse de la modification du capital génétique des cellules infectées. En réalité, cette modification apparaît très improbable, car il s'agit d'ARN et non d'ADN (constituant des chromosomes). Les ARNm sont des molécules très fragiles, très vite dégradées, notamment par des enzymes nommées ARNases, présentes en grand nombre dans les cellules. Lorsqu'ils sont transcrits à partir d'un génome viral ou à partir d'un ADN de la cellule après leur passage dans les ribosomes, les ARNm ne survivent que quelques minutes, avant d'être très rapidement dégradés dans le cytoplasme cellulaire. Les ARNm n'ont pas la capacité de pénétrer dans les noyaux des cellules, et la possibilité d'intégration dans le génome cellulaire semble improbable. La demi-vie très courte des ARNm est sans doute une des raisons justifiant l'administration de deux doses de vaccin.

Les vaccins ARNm, bien que très prometteurs, présentent cependant, encore aujourd'hui, deux inconvénients majeurs : des températures de stockage très basses pour certains (de l'ordre de  $-80^{\circ}\text{C}$ ), du fait de leur fragilité en raison des ARNases omniprésentes dans la nature ; des doutes quant à la manifestation d'effets indésirables encore « inconnus ».

### RÉSULTATS DES ÉTUDES CLINIQUES DE PHASE 3

Le tableau II résume les études de phase 3 de certains vaccins pour lesquels des résultats d'efficacité et de tolérance ont été annoncés par voie de communiqué de presse sans données scientifiques publiées à ce jour. Les résultats à court terme sont plus qu'encourageants. Ils vont au-delà des espoirs de la majorité des experts. Néanmoins, les articles concernant les études de phase 3 de ces vaccins (Pfizer-BioNTech, Moderna) ne sont pas encore publiés et sont en cours

Tableau II  
Principales données disponibles des études de phase 3 de certains vaccins chez l'adulte (informations provenant des firmes pharmaceutiques)

Fabricant	Pfizer-BioNTech	Moderna	AstraZeneca-Oxford University
Type de vaccin	ARNm	ARNm	Vecteur viral (adénovirus chimpanzé)
Antigène	Spike	Spike	Spike
Adjuvant	0 ARNm encapsulé dans une particule lipidique	0 ARNm encapsulé dans une particule lipidique	0 Vecteur viral non répliquatif
Nombre de doses et intervalle entre les doses	2 doses 3 semaines	2 doses 4 semaines	2 doses 4 semaines
Etudes « pivot » de phase 3	44 000 sujets 22 000 vaccinés/ 22 000 placebos	30 000 sujets 15 000 vaccinés/ 15 000 placebos	44 000 sujets 22 000 vaccinés/ 22 000 placebos
Comparateur	Placebo	Placebo	Méningococcique ACYW
Contre-indications	Grossesse et/ou immunodépression	Grossesse et/ou immunodépression	Grossesse et/ou immunodépression
Durée de la surveillance	4 semaines après la 2 <sup>e</sup> dose	2 semaines après la 2 <sup>e</sup> dose	2 semaines après la 2 <sup>e</sup> dose
Effets indésirables graves	0	0	0
Effets indésirables de grade 3 les plus fréquents	Asthénie : 3,8 % Céphalées : 2 %	Asthénie : 9,7 % Céphalées : 4,5 % Myalgies : 8,9 % Arthralgies : 5,2 %	
Nb de cas de Covid-19 confirmés (2 groupes)	170	196	131
Efficacité	95 % (IC95% : 91-98)	94 % (IC95% : 90-97)	70 % (IC95% : 62-78)
Nombre de cas graves Vaccinés/placebo	10 1/9	30 0/30	

d'analyse par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis et l'European Medicinal Agency, dont les conclusions devraient parvenir à la fin du mois de décembre.

Les premières données d'efficacité des deux vaccins à ARNm sont remar-

quables, mais elles induisent des difficultés majeures, tant pour la surveillance des patients déjà inclus dans les études que pour le développement d'autres vaccins contre le SARS-CoV-2 [5]. En effet, est-il éthique de ne pas vacciner les patients à risque préalablement inclus

dans les groupes placebos des études Pfizer-BioNTech ou Moderna, en sachant aujourd'hui que les vaccins sont efficaces et qu'ils ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) ? Peut-on conduire de nouvelles études comportant un groupe placebo alors que des vaccins efficaces sont disponibles ? Il serait raisonnable d'envisager d'autres modalités d'études, telles celles de « non-infériorité », plus complexes et plus coûteuses à mener, ou d'accepter de fixer des paramètres immunologiques prédictifs d'efficacité (« surrogate markers ») ainsi que des données de tolérance.

Les effets indésirables décrits dans les essais de phase 3 sont des réactions (locales ou générales) classiques qui peuvent être observées avec n'importe quel type de vaccin : douleur au point d'injection, maux de tête, fièvre, fatigue... Aucun événement grave pouvant être imputé à une molécule d'ARN enveloppée dans une nanoparticule lipidique n'a été noté. Un recul plus important sera nécessaire pour détecter des effets indésirables plus rares, ou pas encore apparus après quelques mois d'utilisation de ces vaccins dans le cadre des études cliniques.

Que dire des vaccins chinois et russes ? L'opacité qui entoure leur développement empêche toute opinion, mais le fait qu'un certain nombre d'entre eux soient basés sur des technologies plus classiques, notamment des vaccins inactivés, n'est pas très rassurant. En effet, en utilisant l'intégralité du virus, différents antigènes vont susciter la production d'anticorps. Parmi ces anticorps, certains reconnaîtront la protéine S, mais d'autres, en identifiant des structures différentes, au lieu d'avoir un rôle protecteur, pourraient au contraire faciliter et favoriser l'infection (anticorps facilitants). Ce risque a été observé sur le modèle animal pour des vaccins contre d'autres coronavirus et pour d'autres maladies comme la dengue. D'une façon générale, les processus de validation des vaccins chinois et russes sont propres à chacun de ces pays et

s'affranchissent de l'homologation internationale par l'OMS. Ils paraissent moins exigeants que les processus de validation par la FDA ou par l'Agence européenne des médicaments.

## RECOMMANDATIONS

### D'UTILISATION

### DES VACCINS CONTRE

### LE SARS-COV-2

Les recommandations dépendent des données d'efficacité et de sécurité des vaccins ainsi que de leur disponibilité, qui sera échelonnée dans le temps.

L'efficacité semble démontrée pour la maladie Covid-19 prouvée par RT-PCR sur une durée de quelques semaines. Aucune démonstration n'est encore disponible pour la transmissibilité du SARS-CoV-2, ce qui ne signifie pas qu'il n'y a pas d'effet de groupe, mais seulement que les preuves ne sont pas encore apportées à ce jour.

La sécurité ne bénéficie également que d'une courte durée de surveillance. Néanmoins sur les 75 000 patients inclus dans les études, aucune différence en termes d'effets indésirables n'a été observée entre ceux ayant reçu un vaccin et ceux des groupes placebo.

Enfin, la disponibilité des produits va exiger un étalement des vaccinations. Le rapport bénéfice/risque individuel est très probablement élevé pour les sujets âgés, pour ceux qui ont des facteurs

de risque de forme sévère ainsi que pour leurs soignants, en particulier en cas de facteurs de risque. Tant que des données de sécurité sur des périodes plus prolongées ne seront pas disponibles et qu'un effet de protection de groupe n'aura pas été mis en évidence, le bénéfice pour les sujets plus jeunes ne pourra être affirmé. Les enfants, quant à eux, ne seront pas prioritaires dans les programmes de vaccination, du fait de la faible incidence de la maladie et des formes graves, ainsi que de leur rôle modeste dans la dynamique de l'épidémie (peu malades, moins infectés, moins infectants). A ce jour, aucun enfant de moins de douze ans n'a été inclus dans les études de phase 3, mais l'Académie américaine de pédiatrie a récemment demandé aux industriels des essais chez les enfants [6].

Dans les pays occidentaux, les premières recommandations de vaccination sont sensiblement les mêmes. En France, le 30 novembre 2020, la Commission technique des vaccinations de la Haute Autorité de santé (HAS) a publié des recommandations pour la vaccination contre la Covid-19. Ces recommandations ont essayé de prendre en compte les connaissances sur les groupes à risque de formes graves de cette maladie, les données d'efficacité potentielle des vaccins (à ce stade uniquement sur la maladie et non sur la transmission) et les prévisions concernant leur disponibilité progressive.

Considérant les informations prélimi-

naires dont elle dispose, la HAS a établi des priorisations par phase [5] :

□ phase initiale (dès la mise à disposition des premières doses de vaccins) :

– les résidents d'établissements accueillant des personnes âgées et les résidents en services de longs séjours,

– les professionnels exerçant dans ces établissements présentant eux-mêmes des facteurs de risque ;

□ phase secondaire :

– les personnes âgées de plus de 75 ans, en commençant par les plus âgées ou celles présentant une ou plusieurs comorbidités,

– puis celles âgées de 65 à 74 ans, en priorisant celles présentant une ou plusieurs comorbidités,

– puis les professionnels des secteurs de la santé et du médico-social âgés de 50 ans et plus et/ou présentant une ou plusieurs comorbidités, quel que soit le mode d'exercice.

La HAS considère qu'aucune orientation de vaccination selon le statut infectieux vis-à-vis du SARS-CoV-2 des individus ne peut encore se dégager ; elle prendra en compte les données de séroprévalence, les connaissances sur la durée d'immunité par l'infection naturelle et les résultats des essais cliniques selon le statut initial infectieux vis-à-vis du SARS-CoV-2 lors de l'élaboration de la stratégie vaccinale. Enfin, ces recommandations seront amenées à évoluer en fonction de nouvelles informations. □

*Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec la rédaction de cet article.*

## Références

[1] « Coronavirus (Covid-19) », 5 décembre 2020, [www.infovac.ch/fr/les-vaccins-par-maladie/coronavirus-covid-19](http://www.infovac.ch/fr/les-vaccins-par-maladie/coronavirus-covid-19).

[2] KRAMMER F. : « SARS-CoV-2 vaccines in development », *Nature*, 2020 ; 586 : 516-27.

[3] JEYANATHAN M., AFKHAMI S., SMAILL F. et al. : « Immunological considerations for Covid-19 vaccine strategies », *Nat. Rev. Immunol.*, 2020 ; 20 : 615-32.

[4] « Coronavirus vaccine tracker », *The New York Times*, December 5, 2020, <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>.

[5] WHO AD HOC EXPERT GROUP ON THE NEXT STEPS FOR

COVID-19 VACCINE EVALUATION : « Placebo-controlled trials of Covid-19 vaccines - Why we still need them », *N. Engl. J. Med.*, 2020 ; doi : 10.1056/NEJMp2033538.

[6] AAP : « Covid vaccine trials should begin including children now », <https://services.aap.org/en/news-room/news-releases/aap/2020/covid-vaccine-trials-should-begin-including-children-now-says-american-academy-of-pediatrics>.