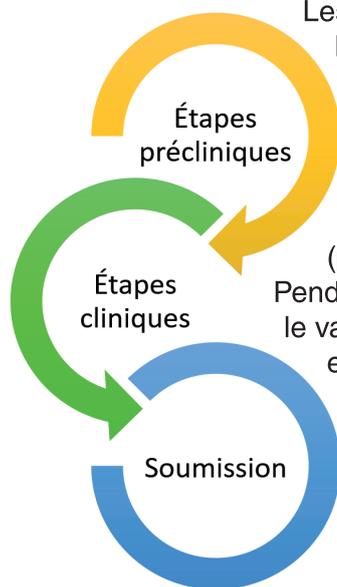


Les vaccins de la Covid-19.

Pr Jean-Luc Cracowski, Dr Marion Lepelley. Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble, Université Grenoble Alpes.

Comment développe-t-on les vaccins en général ?



Les vaccins sont des médicaments. Leur développement traditionnel est un processus long, nécessitant une moyenne de 15 ans avant la mise sur le marché. Il démarre par la conception du vaccin et son évaluation initiale sur des modèles cellulaires et animaux. Ceci est suivi par des étapes plus formalisées d'exploration de l'efficacité et de la toxicologie sur des modèles animaux en parallèle de travaux sur le processus de fabrication, on appelle toutes ces étapes les **étapes pré-cliniques**. Ensuite, les premiers tests de sécurité sont réalisés chez l'homme (phase 1), suivis par des études sur la recherche de la dose efficace (phase 2). Pendant ces différentes phases, on étudie l'immunogénicité du vaccin candidat. Enfin, si le vaccin candidat a passé toutes ces étapes, on passe à l'évaluation de son efficacité en population, ce sont les études de phase 3. Ces trois phases constituent les **étapes cliniques** (il vous est possible de revoir les étapes des essais cliniques dans cette vidéo <https://tinyurl.com/ecepp>). Une fois ces résultats obtenus, le dossier du vaccin est soumis à une autorité de santé compétente, la *Food and Drug Administration* aux États-Unis, l'*European Medicines Agency* en Europe avant mise sur le marché. On voit donc que ce processus est long, complexe, et il fait l'objet d'une évaluation économique à chaque étape.

Comment expliquer qu'on mette si peu de temps pour développer les vaccins de la Covid-19 ? Sont-ils des vaccins trop vite conçus ?

La pandémie à Sars-Cov-2 (nom du virus donnant la maladie covid) a nécessité une réponse beaucoup plus rapide que le schéma traditionnel. Cette accélération a été facilitée par plusieurs facteurs :

- Le plus important est le développement préalable de vaccins de deux « cousins » très proches du Sars-Cov-2, le Sars-Cov et le Mers-Cov. Ceci a permis d'utiliser toutes leurs données de conception et de production du vaccin pour les adapter au Sars-Cov-2. Ceci explique pourquoi la première étude clinique a eu lieu dès mars 2020.
- Le deuxième facteur est que le développement clinique a été réalisé de façon adaptative et beaucoup plus rapide, avec des essais de phase I/II progressant en phase III après analyses intermédiaires.
- Le troisième facteur très important est qu'un risque financier a été pris par les entreprises pour avancer plus vite sans une assurance de rentabilité à chaque étape. Un exemple assez frappant est que plusieurs entreprises produisent déjà la forme commerciale avant la fin de leurs études de phase III, ce qui permet un énorme gain de temps, mais aussi un énorme risque financier si les études ne sont pas concluantes.
- Enfin, le quatrième facteur est les autorités de santé évaluent les dossiers des candidats vaccins en urgence et de façon continue, avant même que le dossier final soit abouti.

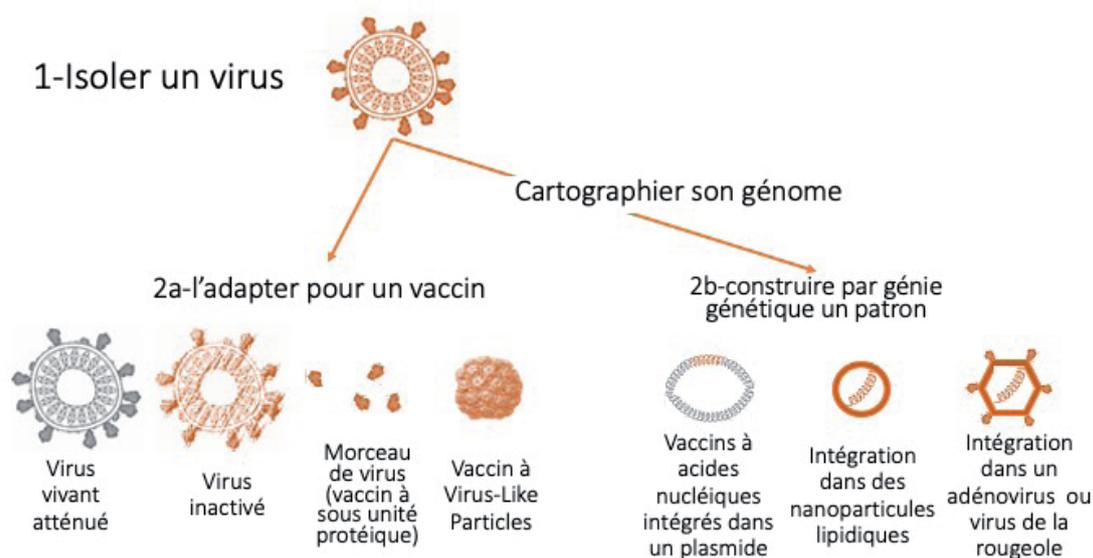
Ces 4 facteurs ont permis d'accélérer l'intégralité du processus de développement et de production en conservant toutes les évaluations habituelles de leur sécurité.

Combien de vaccins de la Covid-19 sont-ils en développement aujourd'hui ?

Le 12 novembre 2020, il y avait 212 vaccins candidats en cours de développement dont 48 sont en phase d'évaluation chez l'homme, parmi lesquels onze sont en phase III, c'est-à-dire au stade de l'évaluation de leur efficacité chez l'homme avant leur mise sur le marché.

Quel est le panorama des vaccins de la Covid-19 ? Pourquoi y a-t-il autant de vaccins en cours de développement ? Les vaccins à ARN, qu'est-ce que c'est ?

Le développement des vaccins de la Covid-19 a utilisé toutes les technologies connues, parmi lesquelles on peut différencier 2 approches (figure 1) : l'utilisation de tout ou partie du virus, ou l'utilisation de son code génétique. Ceci explique qu'une grande variété de vaccins technologiquement très différents sont développés.



- 1. Les vaccins inactivés.** Ceci consiste à cultiver le virus Sars-Cov-2 sur des cellules puis de l'inactiver (c'est une technique traditionnelle que l'on retrouve pour le vaccin de la poliomyélite ou de la grippe) avant de l'injecter. Ces vaccins sont administrés par voie intramusculaire et peuvent nécessiter un adjuvant pour stimuler la réponse immunitaire.
- 2. Les vaccins vivants atténués.** Ceci consiste à injecter un virus Sars-Cov-2 dont la virulence est atténuée. L'avantage est que ces vaccins peuvent être administrés par voie nasale et procurer une protection des voies aériennes supérieures et donc protéger de l'infestation, et d'induire une forte réponse immunitaire sans adjuvant (historiquement, c'est par exemple le vaccin contre la rougeole). Par contre, l'énorme inconvénient est qu'il faut contrôler la virulence du vaccin, au risque de transmettre une maladie. Ces vaccins sont donc contraindiqués chez les patients immunodéprimés. Il n'y a aujourd'hui que 3 vaccins de ce type en cours de développement.
- 3. Les vaccins à sous-unité protéique (environ 33% des candidats vaccins),** appelés également vaccins à protéines recombinantes (c'est par exemple le virus contre l'hépatite B). Il s'agit d'injecter une partie du virus impliquée dans l'adhésion aux cellules humaines. Ces vaccins se différencient en 3 sous catégories :



Les vaccins comportant la protéine « spike » qui permet l'ancrage du virus. Il s'agit de la majorité des vaccins développés.



Les vaccins comportant uniquement la portion de la protéine « spike » qui se lie à son récepteur chez l'homme.



Les vaccins comportant des protéines « spike » assemblées pour former un faux virus, c'est ce qu'on appelle les vaccins à « virus-like-particles ». Ces vaccins permettent d'exposer de plus grandes quantités d'antigène au système immunitaire et sont plus immunogène, permettant parfois de ne pas ajouter d'adjuvant.

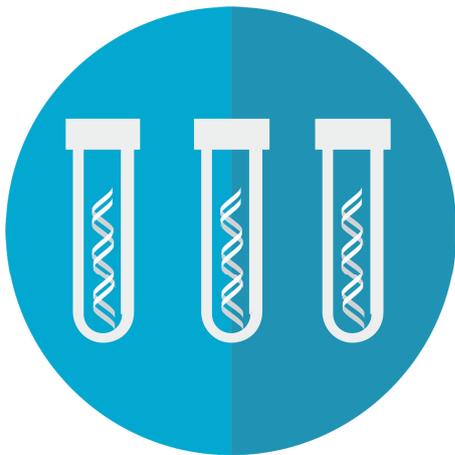
L'avantage de ces vaccins est que leur processus de fabrication est connu et ne nécessite pas de virus vivant. Les inconvénients sont que cette technologie ne permet pas facilement de produire de grandes quantités de vaccins, et que leur immunogénicité modeste requière la présence d'adjuvant pour stimuler le système immunitaire.

4. Les vaccins à vecteurs viraux non répliquant (environ 25% des candidats vaccins).

Ces vaccins consistent en l'utilisation d'un autre virus modifié pour exprimer la protéine « spike » pouvant infecter les cellules, mais pas se multiplier. Ils sont principalement à base d'adénovirus, un virus connu, stable. L'avantage est que l'on ne manipule pas de virus Sars-Cov-2, que le processus de fabrication est connu (c'est le principe du vaccin contre le virus de l'Ebola). L'inconvénient potentiel est que l'on peut avoir une immunité préalable contre le virus vecteur, ou la créer avant la seconde injection du vaccin. La version à vecteurs répliquant est moins avancée en recherche clinique et permet théoriquement une meilleure immunité. Il existe aussi quelques vaccins à vecteurs viraux inactivés (n'entrant pas dans les cellules et ne se multipliant pas).

5. Les vaccins à acide nucléique : il s'agit d'une nouvelle famille de vaccins. Aucun vaccin n'est commercialisé avec cette technique, mais leur développement est antérieur à la pandémie covid-19 :

Les vaccins à ADN. Ils utilisent une partie du code génétique du Sars-Cov-2, intégré dans un morceau d'ADN bactérien circulaire (plasmide). Ils ont l'avantage de pouvoir être produits en grande quantité, mais posent le problème d'être souvent faiblement immunogènes. Il existe un risque théorique d'insertion dans le matériel génétique humain, qui n'est pas cependant pas retrouvé à ce jour. Quelques vaccins de ce type sont en développement.



Les vaccins à ARN (environ 20 % des candidats vaccins).

Dans ces vaccins, l'information génétique de la protéine « spike » est contenue dans l'ARN. L'ARN étant une molécule instable, il est stabilisé dans des nanoparticules lipidiques* qui permettent également sa pénétration cellulaire et limite sa dégradation dans la cellule. Cette technologie est récente, mais sert déjà à la conception d'autres vaccins comme celui du virus Zika ou du cytomégalovirus. Le principe est que l'ARN pénètre les cellules humaines et c'est la machinerie cellulaire qui produit la protéine « spike » d'intérêt. L'ARN ne pénètre pas dans le noyau de la cellule, et n'a donc pas la possibilité de s'insérer dans le génome. L'avantage est que l'on ne manipule à aucun moment de virus, et que les données disponibles à ce jour sont rassurantes en termes d'effets indésirables. L'inconvénient est que cela nécessite une gestion des stocks complexes (stockage dans des congélateurs), et que l'on a moins de recul qu'avec les autres types de vaccins.

Par quelle voie vont être administrés les vaccins de la Covid ?

Tous les vaccins prochainement mis sur le marché seront administrés par voie intramusculaire. Les rares vaccins développés pour être administrés par voie intranasale ou sublinguale, qui présentent l'avantage de créer une immunité des voies aériennes, sont peu avancés en développement.

* Une nanoparticule est une structure dont la taille est inférieure à 100 µm. Il existe 3 types de nanoparticules, les inorganiques (métalliques), polymères ou lipidiques. Les vaccins à ARN sont vectorisés par des nanoparticules lipidiques, c.à.d. composées de différents lipides. On utilise principalement des transporteurs lipidiques nanostructurés, mélange de lipides solides et liquides stabilisant le noyau lipidique.

Le vaccin de la Covid va-t-il me protéger à 100 % ?

Non, les vaccins injectés par voie intramusculaire n'éviteront que partiellement l'infection. Ils limiteront la réplication du virus et la progression vers des formes sévères de la Covid-19. C'est déjà le cas avec le vaccin de la grippe saisonnière qui diminue seulement de 50% l'infection, mais protège des formes graves. Pour la Covid-19, la diminution des formes graves et de la réplication virale va diminuer la contagiosité.

Les sujets âgés seront-ils protégés de la même façon par le virus ?

On sait pour les personnes âgées que le vaccin contre la grippe est moins immunogène du fait d'un système immunitaire moins actif. La même question se pose pour les vaccins de la Covid-19, raison pour laquelle les essais cliniques de phase 3 incluent des sujets âgés ou à risque. L'objectif sera surtout de savoir si un type de vaccin doit préférentiellement être administré dans ces populations.

Les vaccins pourraient-ils aggraver la Covid-19 ?

À priori, non. Des vaccins contre un autre virus, le virus respiratoire syncytial, non commercialisés, peuvent aggraver les infections ultérieures lorsque le vacciné développe des anticorps non neutralisants. Pour la Covid-19, les données des premiers essais cliniques ne montrent pas de cas de maladie respiratoire aggravée, en particulier d'aggravation médiée par les anticorps. Ce risque est cependant particulièrement suivi par les autorités de santé avec les vaccins en cours de développement.

À quels effets indésirables dois-je m'attendre ? Sont-ils les mêmes pour tous les vaccins ?

Les données disponibles à ce jour montrent que les vaccins inactivés induisent moins d'effets indésirables mineurs (douleur, fièvre,...), mais aussi qu'ils sont moins immunogènes. La douleur au site d'injection et un peu de fièvre sont fréquents avec les vaccins à ARN et les vaccins à adénovirus, raison pour laquelle certains seront accompagnés d'une prise de paracétamol par voie orale.

Comment va-t-on vérifier que les vaccins de la Covid-19 sont sûrs ?

La sécurité des vaccins commercialisés en France fera l'objet, d'une part d'un suivi en pharmacovigilance (synthèse des cas d'effets indésirables déclarés par les professionnels de santé ou directement par les patients), d'autre part du suivi systématique d'une cohorte de patients. Les deux seront sous la responsabilité de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. De plus, n'oublions pas que la sécurité sera surveillée au niveau mondial par l'Organisation Mondiale de la Santé qui centralise le suivi à Uppsala, en Suède.

Article finalisé le 30 novembre 2020

La Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, en partenariat avec le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, le Collège National des Enseignants de Thérapeutique le Collège National de Pharmacologie Médicale, l'Association Française des Centres d'Addictovigilance, l'Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique, et en lien avec l'ANSM et le Ministère des Solidarités et de la Santé (DGS), a mis en place des pages qui recensent des questions-réponses pour le grand public sur le médicament dans le cadre de prévention de l'épidémie COVID-19.



<https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions>