

LES VACCINS en développement pour prévenir les infections à SARS-Cov-2

On parle beaucoup actuellement de vaccins qui suscitent, à juste titre, un grand espoir pour juguler cette pandémie. Pour corriger quelques erreurs entendues sur les plateaux TV je propose à votre sagacité ces quelques lignes de rappels importants au sujet de l'industrie et des effets secondaires. On a entendu que les effets secondaires n'étaient pas encore connus, que l'industrie pharmaceutique fait ce qu'elle veut et n'est intéressée que par le profit, que les vaccins étaient des OGM, que l'efficacité n'était pas une certitude... Bref vous verrez à la lecture de ces quelques lignes que ces affirmations sont bien souvent infondées.

La naissance d'un vaccin :

D'une façon générale le développement d'un vaccin répond à une demande formulée par une ou plusieurs nations pour prévenir une infection menaçante ou existante. Lorsque j'étais à l'OMS plusieurs industries étaient alors contactées avec un cahier des charges bien défini (si possible une seule dose à administrée, innocuité démontrée, bonne réponse immunitaire, et prix abordable). Le cas d'une situation en pandémie (épidémie mondiale) est différent car on travaille dans l'urgence. Suit alors le processus de développement suivant **comprenant 4 phases** bien définies, articulées dans un ordre bien précis et qui sont interrompues si le résultat n'est pas conforme à l'attente.

- **Phase préclinique** : Le candidat vaccin est administré à un **animal** (souris ou singes) pour évaluer la réponse immunitaire. (des prélèvements sanguins sont pratiqués pour évaluer le taux d'anticorps apparaissant en général 7 à 10 j après la vaccination). Si OK on passe en phase I

- **Phase I** : sur un petit nombre de volontaires 12 à 15. Evaluation de l'**innocuité** et de la réponse **immunitaire**. Si bonnes réponses on passe à la phase II.

-**Phase II** : sur un groupe de volontaires plus important pour étudier l'innocuité et la réponse immunitaire sur un plus grand nombre. Si OK on passe en phase III.

- **Phase III** : sur 30.000 à 50.000 volontaires. C'est une étude qui se mène dans des pays qui connaissent un taux **d'infection important**. On recherche en effet l'**efficacité** du candidat vaccin. La moitié du groupe reçoit le vaccin et l'autre n'est **pas vaccinée** avec le candidat vaccin mais reçoit un **placebo** ou un autre vaccin utile dans le pays d'évaluation. Les personnes vaccinées et non vaccinées ne sont connues que d'une seule personne qui détient le **code** du groupe vacciné et non vacciné. Les personnes qui vaccinent ne savent pas ce qu'elles injectent (vaccin ou placebo). C'est ce qu'on appelle les évaluations randomisées en double aveugle. L'efficacité est mesurée en **comparant le nombre de personnes infectées chez les vaccinés et chez les non vaccinés**.

Les phases III sont sous le contrôle **tout puissant d'un groupe de 7 à 8 experts** composant le **DSMB (Data Safety Monitoring Board)**. Ce groupe **indépendant** est chargé de surveiller le bon déroulement de la vaccination. Il a le pouvoir de demander à l'industrie de stopper immédiatement de façon temporaire ou définitive la vaccination en phase III si un

événement malheureux intervenait. C'est ainsi que j'ai eu l'occasion de participer à un DSMB pour une phase III d'évaluation de vaccin, au Chili, contre les infections à Rotavirus avec une grande industrie Pharmaceutique Anglaise. En cours de vaccination un mort a été à déplorer. Nous avons stoppé immédiatement la vaccination pour casser le code afin de vérifier si le sujet faisait partie du groupe vacciné ou placebo. Il n'avait pas été vacciné, donc l'évaluation a été reprise. Cela n'a pas empêché les médias locales d'accuser à tort immédiatement l'industrie productrice du candidat vaccin...

Ceci pour vous indiquer que, contrairement à ce que l'on dit, l'industrie ne fait pas ce qu'elle veut étant bien encadrée au moment de l'administration du candidat vaccin.

NB : Une anecdote concernant le nombre de volontaires de la phase III : J'étais en Chine pour étudier le développement d'un vaccin Chinois contre la fièvre typhoïde. Au cours de la réunion nous abordons l'étude de phase III et je demande qu'elle était le nombre de volontaires (chez nous 25.000 à 50.000) , un vénérable Chinois, Pr d'infectiologie, me répond avec un sourire : **1 Million** !...Pays différent, logiciel différent...Evidement les calculs statistiques sont ainsi facilités...

L'homologation :

Une fois les essais sur le terrain accompli, l'industrie envoie son dossier d'homologation aux services administratifs : en France l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament), en Europe l'AEM (Agence Européenne du Médicament), aux USA la FDA (Food and Drug Administration). Ces administrations peuvent refuser l'homologation du vaccin ou du médicament. Là encore l'Industrie ne fait pas ce qu'elle veut.

- **Phase IV** : Une fois **la licence obtenue**, c'est le suivi, par précaution, des effets éventuels indésirables de la vaccination conduite à grande échelle dans un pays qui vaccine sa population. Cette phase IV peut durer de 2 à 4 ans. Elle permet de déceler sur un **très grand nombre** les effets secondaires éventuels.

EN RESUME : Les phases préclinique, I et II sont conduites pour évaluer la réponse immunitaire et l'innocuité, la phase III pour évaluer l'efficacité et la phase IV pour confirmer l'innocuité du vaccin dans son usage courant.

Les volontaires : Il existe aux USA, en Angleterre et en Thaïland des centres d'évaluation de vaccins en phase I sur volontaires. Il n'en existe pas en France en tant que centre organisé pour cette activité. Dans ces centres Il s'agit de véritables volontaires pas de « volontaires Kalachnikoff »...Ils subissent un entretien poussé avec psychologue, médecin et chercheur pour leur expliquer ce qu'on va leur injecter, les risques qu'ils encourent et s'il y en a, les traitements qu'ils recevront. La sélection est assez sévère, tous ne sont pas retenus sur 150 postulants seuls 15 seront retenus. Ils ne touchent pas de pactole mais seulement une compensation de leur perte de salaire. Chacun signe un document de « consentement éclairé » selon des règles d'éthique bien précises.

Au cours d'une mission OMS, j'ai eu l'occasion de visiter, à l'époque de l'URSS, le centre « Vector », centre d'essais de très haute protection (P4) sur « volontaires » de Novosibirsk en Sibérie. Nous étions 3 : un Soviétique, un Américain avec un nom d'origine Russe et moi-

même. La visite a été lugubre et tous, y compris le soviétique, nous sommes sortis avec un sentiment de profond malaise. Le Directeur était un Général, cela se sentait à la façon dont les chercheurs le saluaient à son passage... Il était évident que les soviétiques y faisaient des essais sur des virus et des bactéries hautement pathogènes comme les virus des fièvres hémorragiques ou l'Anthrax (bacille du charbon) et que des malheureux venant sans doute des goulags sibériens proches faisaient fonction de « volontaires »...En rentrant à Genève nous avons appris que le ministère soviétique de l'intérieur était furieux car il n'avait pas été mis au courant de cette visite...S'il l'avait su je ne pense pas que nous aurions pu la faire...

Il faut préciser que le but de la visite de ce centre était de lui proposer de changer ses objectifs et de participer à une collaboration internationale pour la recherche de nouveaux vaccins ; ce qu'il a fait depuis.

Les différentes approches des candidats vaccins :

Le but est de faire produire par notre organisme des **anticorps** qui vont venir neutraliser l'envahisseur viral. Les approches sont nombreuses, ARN m, ADN, virus atténués ou tués, protéines virales isolées, transporteur viral...Le vaccin est administré soit par voie injectable, soit par la bouche soit par spray nasal. Pour éviter une saturation cérébrale nous ne citerons que l'approche génétique, surtout ARN puisque c'est la plus suivie.

Avant toute chose il faut se souvenir que le virus possède à sa **surface** une sorte de « tête chercheuse » (**spikes** ou protéine S) qui va chercher un **récepteur** (ACE2) qui se trouve à la surface de nos cellules. Lorsqu'il le trouve, le virus se fixe et entre alors dans la cellule pour se multiplier et infecter d'autres cellules. **S'il ne trouve pas le récepteur le virus passe son chemin**, il est éliminé.

- **Vaccins génétiques** : Pour la plupart et particulièrement pour Pfizer ou Moderna, il ne s'agit **pas d'OGM**, on injecte une partie du matériel génétique du virus, non modifié, pour produire une réaction **anticorps** de notre organisme afin de bloquer l'arrivée du virus pathogène. C'est le principe de cette vaccination : interposer des anticorps entre le récepteur et la « tête chercheuse ».

La synthèse de nos protéines nécessaires à la construction et au fonctionnement de nos cellules passe par les **acides nucléiques ADN et ARN**. L'ADN est le **support de l'hérédité** il contient la mémoire de notre patrimoine génétique personnel. C'est lui que la police scientifique utilise pour confondre les criminels. L'ARN lui est l'ouvrier de la synthèse des protéines. Il va copier le code génétique sur l'ADN qui se trouve dans le noyau de nos cellules et comme une bande magnétique il va aller porter dans le cytosol (à l'extérieur du noyau) l'information aux **ribosomes** sorte de tête de lecture de magnétophone qui va lire la bande de l'ARN et faire la synthèse des protéines.

Petit rappel qui a son importance, l'ADN est **dans le noyau cellulaire** alors que l'ARN est à l'extérieur du noyau, dans le **cytosol**. Je vous dit cela pour mieux comprendre le principe de l'approche ARN et ADN .

- **Vaccins à base d'ARN** : administré par injection. De nombreux labos suivent cette approche : Pfizer, Moderna, Sanofi pour l'un de ses candidats, et de nombreux autres.

Le principe est le suivant : on injecte de l'ARN du SARS-CoV-2 dans nos cellules. Il va aller demander aux ribosomes de fabriquer de la protéine S (Spikes) et notre système immunitaire va détecter la présence d'une protéine anormale dans l'organisme et synthétisera des anticorps pour neutraliser l'envahisseur. Si le virus envahit notre organisme les anticorps vont aller « coiffer » sa protéine S qui ne pourra plus reconnaître le récepteur cellulaire dont il a besoin pour entrer dans nos cellules. Donc pas d'infection.

Les points négatifs :

- le fait de devoir administrer 2 doses est un peu risqué car bon nombre de vaccinés ne reviendront pas reprendre la deuxième dose pensant qu'une seule dose va les protéger.
- le fait qu'il faille une conservation à -80°C. Je pense qu'en réalité c'est la t° de conservation du vaccin pour plusieurs mois et qu'il pourra supporter des t° moins basses comme +4 au Frigidaire pour quelques jours. Ce point sera sûrement amélioré dans le futur. Il l'est déjà légèrement par Moderna.

- **Vaccins à ADN** : l'ADN est injecté dans nos cellules qui vont le transcrire en ARN et on revient au principe décrit plus haut. L'ARN synthétise de la protéine S qui va entraîner la formation d'anticorps anti-S

L'industrie pharmaceutique et le profit ?

Il n'est pas dans mon intention de pleurer sur le sort de l'industrie Pharmaceutique... Mais il faut savoir que la mise au point d'un vaccin ou d'un médicament coûte très cher avec une prise de risque importante. Un seul exemple : Wyeth-Lederle , firme Américaine, a développé un vaccin contre les infections à Rotavirus. Le vaccin est utilisé aux USA pendant 14 mois jusqu'au jour où un scientifique a publié un article mettant en cause le vaccin dans l'apparition d'invaginations intestinales. Le vaccin a été retiré du calendrier de vaccination US et il s'est avéré plus tard que les résultats n'avaient été obtenus que sur un échantillon trop faible pour être crédibles. Le vaccin était mort. Coût de l'opération pour Wyeth-Lederle 350 Millions de US \$...Il faut donc que l'industrie garde une réserve permanente pour affronter ce genre de situation.

En général ce qui est le plus cher n'est pas le principe actif mais l'emballage.

Quel est le taux de protection idéal ?

Les taux de protection annoncés sur un petit échantillon de vaccinés sont de l'ordre de 90 à 95 %. Je pense que ces taux vont descendre un peu lorsqu'on aura les résultats sur un échantillon plus important. Quoiqu'il en soit, même un taux à 70% sera considéré comme suffisant pour juguler une épidémie.

Faut-il se faire vacciner ?

Rappelons qu'on se vaccine pour **soi mais aussi et surtout pour les autres** pour ceux qui nous entourent afin d'empêcher la propagation du virus ou de la bactérie.

Il paraît que seulement 54 % des Français veulent se faire vacciner. J'en doute personnellement lorsqu'on voit, cette année, le rush dans les pharmacies pour obtenir du

vaccin anti grippal en rupture de stock. Cela veut dire que de nombreux Français qui ne se faisaient pas vacciner, l'année dernière, l'ont fait cette année. Je pense que 60% se feront vacciner. Si l'on admet que 15% de la population a été en contact avec la Covid la somme 60 + 15 permet de penser que nous aurons une immunité de contact due à la conjonction de l'infection et de la vaccination. Or nous l'avons démontré pour plusieurs types de vaccins (tués, vivants ou sous unités par voie orale ou injectable) l'immunité de contact apparaît lorsque 70 % de la population est vaccinée. Il suffirait même que 55% de la population accepte le vaccin. Ceci à condition de ne pas vacciner dans un premier temps les personnes infectées auparavant et porteuses d'anticorps.

Quel vaccin accepter ? Personnellement je n'aurais pas de réticence à me faire vacciner avec ces candidats vaccins à l'exception de ceux **basés sur l'ADN** attention à ne pas confondre l'ADN avec l'ARN. En effet le site de l'ADN étant dans le noyau il pourrait y avoir un risque potentiel d'incorporation de cet ADN dans le matériel, génétique de nos cellules. L'ARN lui est à l'extérieur du noyau dans le cytosol et non concerné par ce risque. Ceci n'étant qu'une remarque très personnelle qui reste à démontrer, ce qui sera sûrement fait dans un proche avenir.

Si j'ai été atteint par le virus, peut-on me vacciner ? A priori un malade de la Covid-19 possède des anticorps dirigés contre la structure virale qui l'a infecté. Actuellement nous n'avons pas encore la réponse. Elle viendra lorsque les évaluations des différents vaccins seront terminées. A priori certains pensent qu'un organisme présentant des anticorps et recevant une dose de vaccin va entraîner une sorte de rappel avec une réponse immunitaire encore plus forte. C'est vraisemblablement ce qui va se passer. Cependant il ne faut pas négliger le fait qu'il pourrait y avoir, chez des personnes ayant été malades, une réaction du système immunitaire entraînant la formation d'anticorps facilitants dont les effets ne sont pas bénéfiques.

En conclusion :

Le développement d'un vaccin suit des règles très strictes qui sont imposées à l'industrie qui le produit. Les effets secondaires éventuels sont évalués au début et lors de l'utilisation du vaccin à grande échelle. Donc un suivi régulier dans le temps. La production est interrompue si des effets secondaires importants apparaissent.

Les vaccins à base d'ARNm (ARN Messenger) développés par plusieurs firmes dont Pfizer et Moderna ne sont pas des OGM. De toute façon les OGM existent dans la nature sans l'intervention de l'homme (souches de Rotavirus hybrides bovidés/humain en Inde). Une protection de 70% serait suffisante pour protéger une population.

Bernard Ivanoff
Dr. Pharmacie
Retraité OMS
28/11/2020