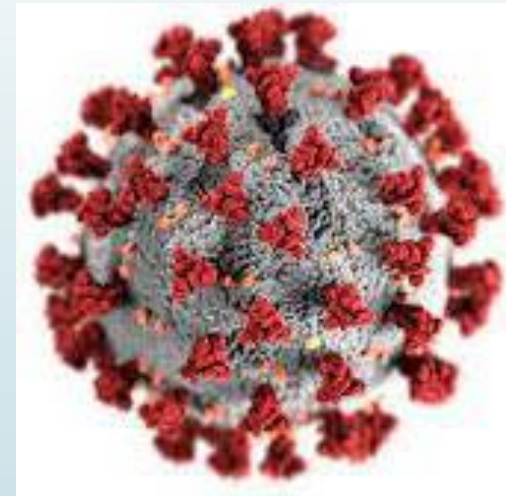


# Vaccination contre le Sars-Cov-2:

## Convaincre sans contraindre?

**Une première dans l'histoire des pandémies humaines: un vaccin disponible dans les 12 mois d'apparition d'un nouveau virus!**

**Une opportunité à saisir!**



Dr Jean-François Moreau

Président de l'AFRAMECO Asbl.

Association francophone des médecins coordinateurs et conseillers

# Les pandémies dans l'histoire de l'Humanité.

- **Le typhus**: pendant la guerre 14-18: **3 millions de morts.**
- **La variole**: virus transmis par les gouttelettes (comme le Corona) origine rongeur d'Asie
  - ❖ Entre 96 et 192 apr. J.-C : **tue 1/3 des habitants de l'empire Romain**
  - ❖ En 250: **tue ¼ de la population de l'empire.** Ensuite la maladie reste endémique.
  - ❖ Au 20<sup>ème</sup> siècle: **300 millions de morts.**
  - ❖ **En 1966 l'OMS lance un programme d'éradication = vaccination systématique. Stoppée en 1984. = seule maladie épidémique humaine qui a totalement disparu.**
- **La grande peste (peste noire) en 541: 25 à 50 millions de morts (40% de la population) il a fallu trois siècles pour que le déficit de population se reconstitue!**
- **Grippe espagnole: 50 millions de morts.**

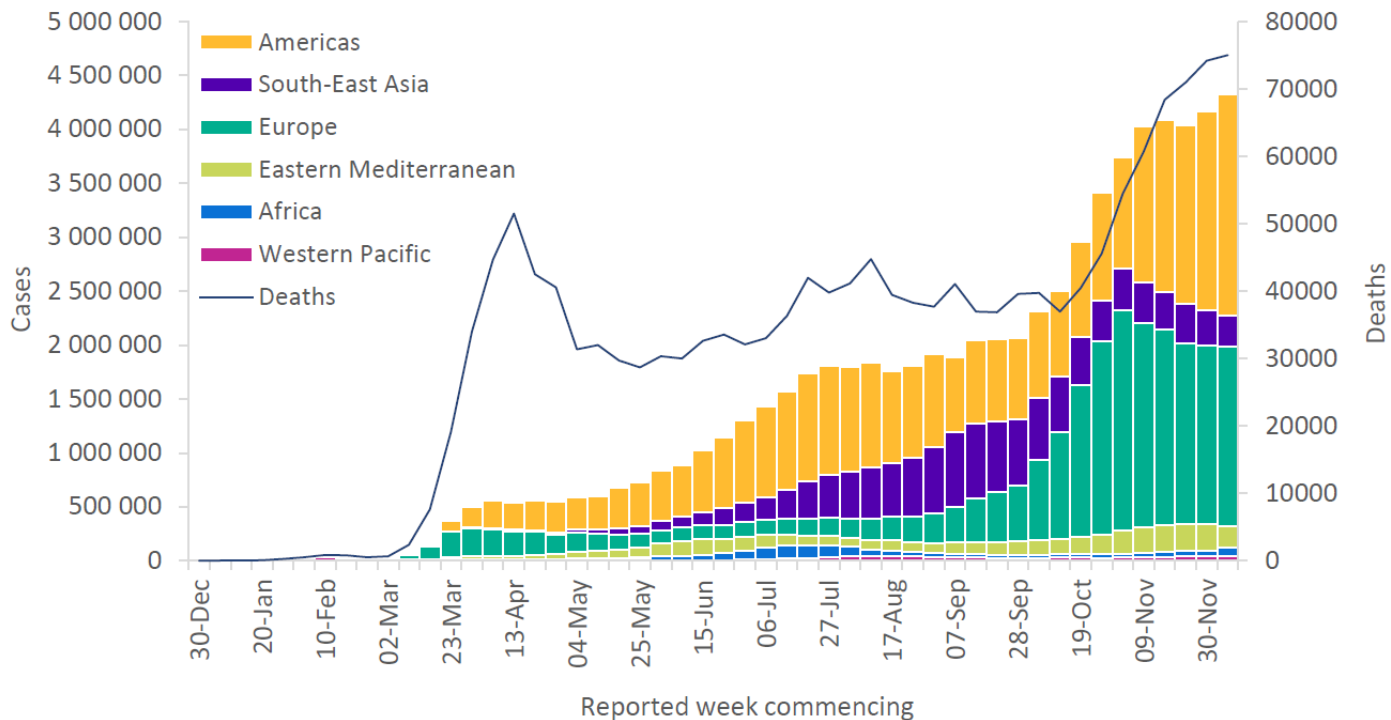
# La pandémie de la Covid-19



Semaine du 15/12/20

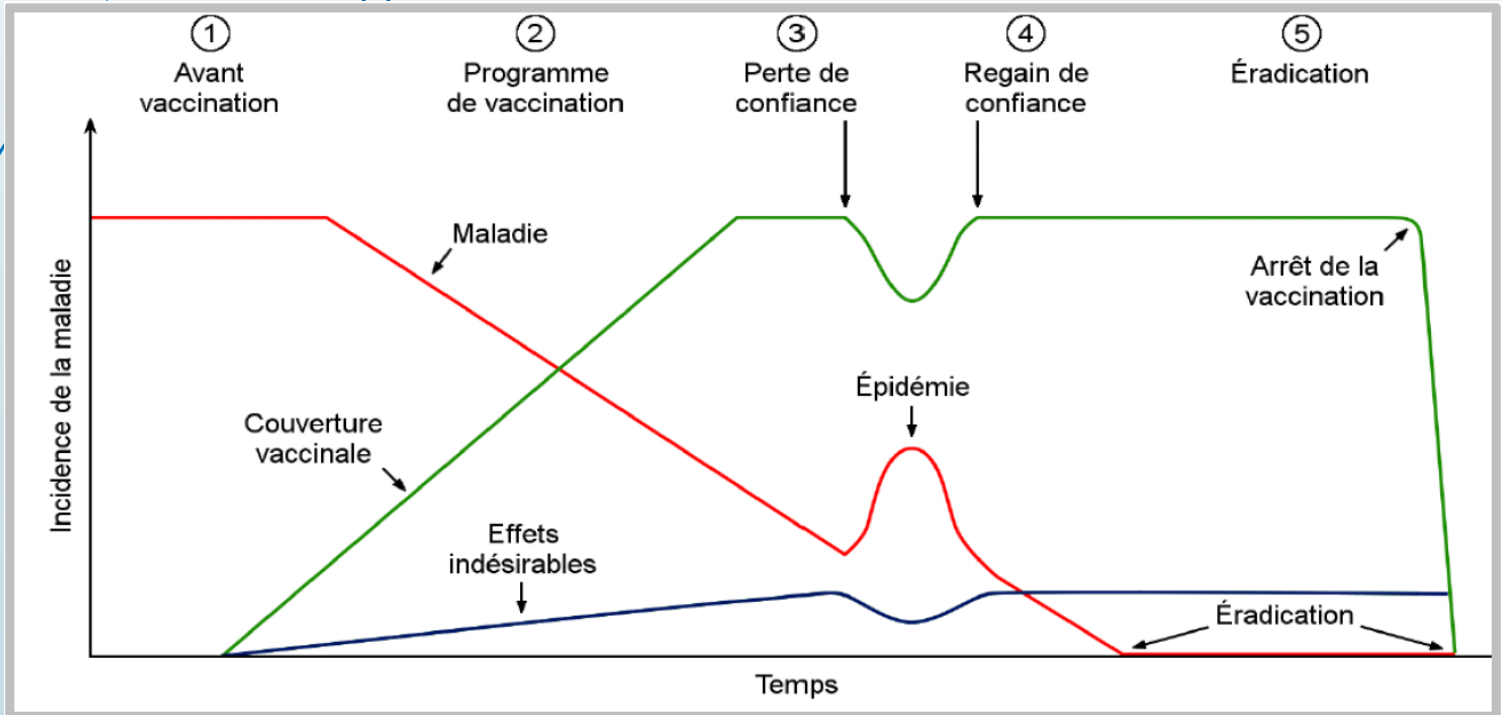
le nombre de nouveaux cas et décès de COVID-19 a continué d'augmenter avec **70 millions de cas cumulés et 1,6 million de décès** dans le monde depuis le début de la pandémie. Les régions des Amériques et de l'Europe continuent de supporter le fardeau de la pandémie, représentant 85% des nouveaux cas et **86% des nouveaux décès dans le monde.**

Figure 1: COVID-19 cases reported weekly by WHO Region, and global deaths, as of 13 December 2020\*\*



# Pandémie Covid-19: pourquoi vacciner?

- L'impact sanitaire, social et économique est **dévastateur**.
- La Covid-19 provoque des **maladies graves** et la **mort** surtout chez les **adultes** et les **personnes âgées** même s'ils sont **en bonne santé**.
- On ne connaît pas encore les **conséquences à long terme** sur la santé et l'espérance de vie. Approximativement 7% de la population est atteinte à chaque vague (2 cette année), il en faudra donc plus de 13 pour atteindre 90% (seuil nécessaire connu pour qu'une maladie ne circule plus). **Par analogie avec d'autres vaccinations**, on peut penser que pour retrouver nos « vies d'avant », « il faut une **immunité collective** » pour venir à bout de l'épidémie de Covid-19, "et seule la vaccination l'apportera »!



# Pandémie Covid-19: Refus de tout vaccin?

- *Le principe de cette vaccination est **la liberté de choix (autodétermination)** , donc il faudra obtenir un **consentement éclairé** de chaque personne candidate au vaccin.*
- ***Certains vaccins sont obligatoires:** Polio pour tout Belge, vaccination hépatite B pour les soignants, rougeole pour les crèches ONE, fièvre jaune pour entrer dans certains pays.*
- *Les « anti-vaccins » et ceux qui hésitent parient souvent sur la couverture vaccinale de la population vaccinée en estimant **se sentir à l'abri** (Les autres se vaccinent pour me protéger).*
- *En pratique plus le pourcentage de la population **non vaccinée** augmente, plus les **maladies endémiques re-circulent:** rougeole, coqueluche,... avec des décès évitables.*
- *En exerçant son choix de ne pas se faire vacciner, la personne pose un choix autodéterminé qui **ne tient pas compte de la nécessaire « protection collective ».***
- ***Si cette protection collective n'atteint pas le seuil nécessaire**, il n'est pas impossible que cette vaccination devienne **obligatoire par état de nécessité** (décision des états et promulgation légale). L'inverse de ce que désirent les anti-vaccins mais qu'ils auront indirectement provoqué!*
- *Certains pays pourront exiger une vaccination pour entrer sur leur territoire (ex: fièvre jaune). Beaucoup de voyageurs ont accepté de se faire tester pour voyager...*
- *Certains transporteurs aériens ont déjà fait savoir que les personnes non vaccinées **ne pourraient pas embarquer** sur leurs vols sans preuve de vaccination.*

# Vaccin contre la Covid-19: pourquoi si vite?

➤ En décembre 2019 découverte d'une nouvelle maladie de type SRAS en Chine.  
**Identification du SARS-Cov-2** responsable de la Covid-19.

➤ Janvier 2020:

✓ **décodage complet** de l'ARN viral

✓ **Identification des antigènes de surface: Spike** contre lesquels nous fabriquons des anticorps (IgG)

✓ **identification de la séquence ARN responsable de la fabrication du Spike.**

➤ **Depuis des années** les scientifiques exploraient **différentes pistes pour de nouveaux vaccins.**

➤ **Expérience** de vaccins anti-corona: Sars-Cov-1 (2003) et Mers-CoV (2012).



➤ **Vaccin ARN messenger** = technique plus **rapide à mettre en place** puisque les chercheurs n'ont **pas besoin de cultiver des pathogènes** pour les inoculer par la suite. Elle présente aussi **moins de toxicité** comme il n'y a pas d'agent pathogène ni d'adjuvant à inoculer.

# Vaccin contre la Covid-19: pourquoi si vite?

- **Suppressions des obstacles administratifs** (dossiers en haut de la pile).
- **Priorité** d'essais cliniques pour les vaccins **anti Covid**.
- Les phases 3 ont commencé dès le jour de fin des phases 2 car le **recrutement des personnes volontaires avait déjà débuté pendant la phase 2**.
- La **production** des vaccins a commencé **avant la fin de la phase 3** qui heureusement est un succès. Sinon ils auraient été détruits.
- Les autorités qui donnent l'autorisation de mise sur le marché ont **été informées en temps réel** plutôt qu'à la fin des études.
- Les Etats ont mis des **moyens financiers importants** pour accélérer les processus de recherche (US: 10 milliards de dollars).
- Rapidité mais mise sur le marché **uniquement si**:
  - ✓ **Preuves bénéfiques/risques positives**
  - ✓ **Efficacité**
  - ✓ **Sécurité**
  - ✓ **Qualité**



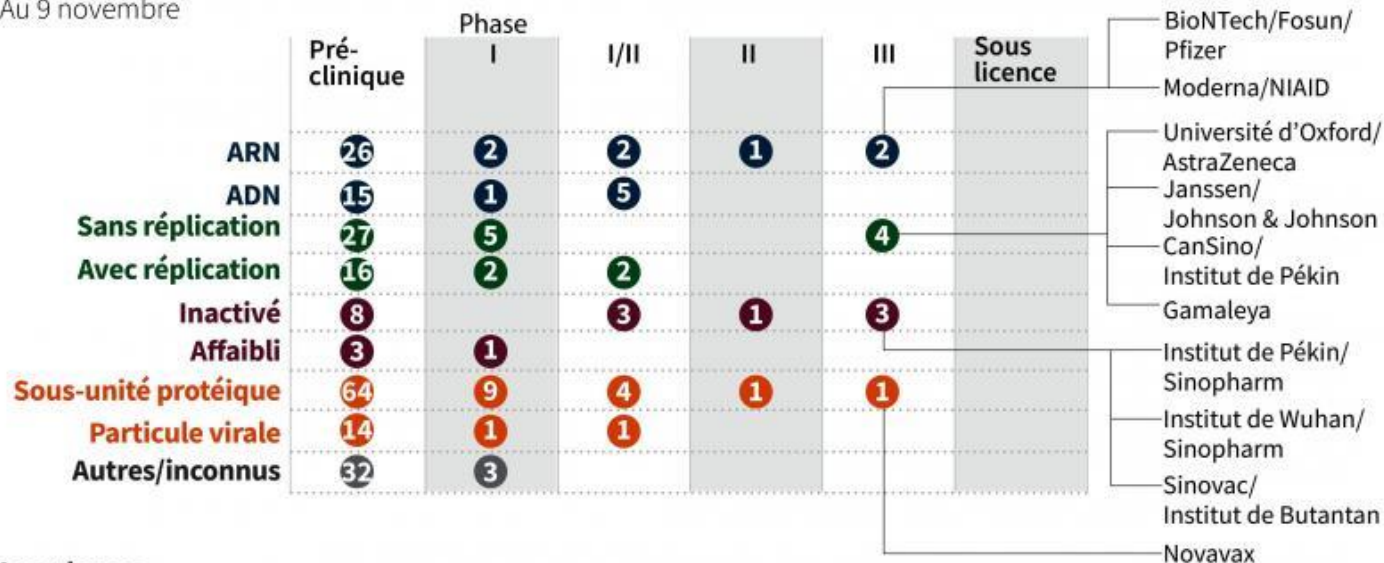
# Vaccins contre la Covid-19

## La course au vaccin contre le Covid-19

Il y a actuellement 259 candidats vaccins à l'étude, selon la London School of Hygiene and Tropical Medicine

### Étapes du développement

Au 9 novembre



### Les phases

| Pré-clinique   | Phase I  | Phase II  | Phase III  | Sous licence  |
|--|--|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Production d'un antigène</li> <li>Formulation du vaccin</li> <li>Expérimentation animale</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>1<sup>ers</sup> essais sur un petit panel de volontaires (10 à 100)</li> <li>Mesure des effets secondaires, tolérance et réponse immunitaire</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Panel plus large (100 à 1 000)</li> <li>Mesure des effets secondaires, tolérance et réponse immunitaire</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grande échelle (de 1 000 à + de 10 000)</li> <li>Mesure de la réponse immunitaire sur une population plus étendue et plus variée</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Fabrication à grande échelle</li> <li>Surveillance constante des effets indésirables et de l'efficacité</li> </ul> |



Sources : Vaccine pipeline, Nature journal





# Vaccins contre la Covid-19: 4 approches

## Vaccins : comment activer une réponse immunitaire ?

Quatre approches principales existent pour développer un vaccin contre un virus

- ▶ Plusieurs dizaines de vaccins sont en cours d'étude dans le monde pour combattre le Sars-Cov-2
- ▶ Tous reposent sur des CPA\* pour activer une réponse immunitaire
- ▶ Les CPA identifient les protéines virales qui permettent au virus d'entrer dans des cellules
- ▶ Les cellules immunitaires (lymphocytes B et T) peuvent alors reconnaître et neutraliser le virus

### 1 Vaccins viraux

Injectent directement dans le corps un virus très affaibli et rendu inoffensif

Virus inoffensif

Reproduction du virus affaibli

Réplication virale

Reproduction du virus

Cellules-présentatrices d'antigènes (CPA)

Protéines virales

Virus inoffensif

Cellule B

Cellule T auxiliaire

Cellule T

### 4 Vaccins à base de protéines

Injectent dans le corps des sous-unités de protéines virales

### 2 Les vecteurs viraux

Utilisent un virus génétiquement modifié pour produire les protéines du virus à combattre

### 3 Vaccins à base d'acides nucléiques

Injectent l'ADN ou l'acide ribonucléique (ARN) du virus dans les cellules, afin de recréer les protéines virales

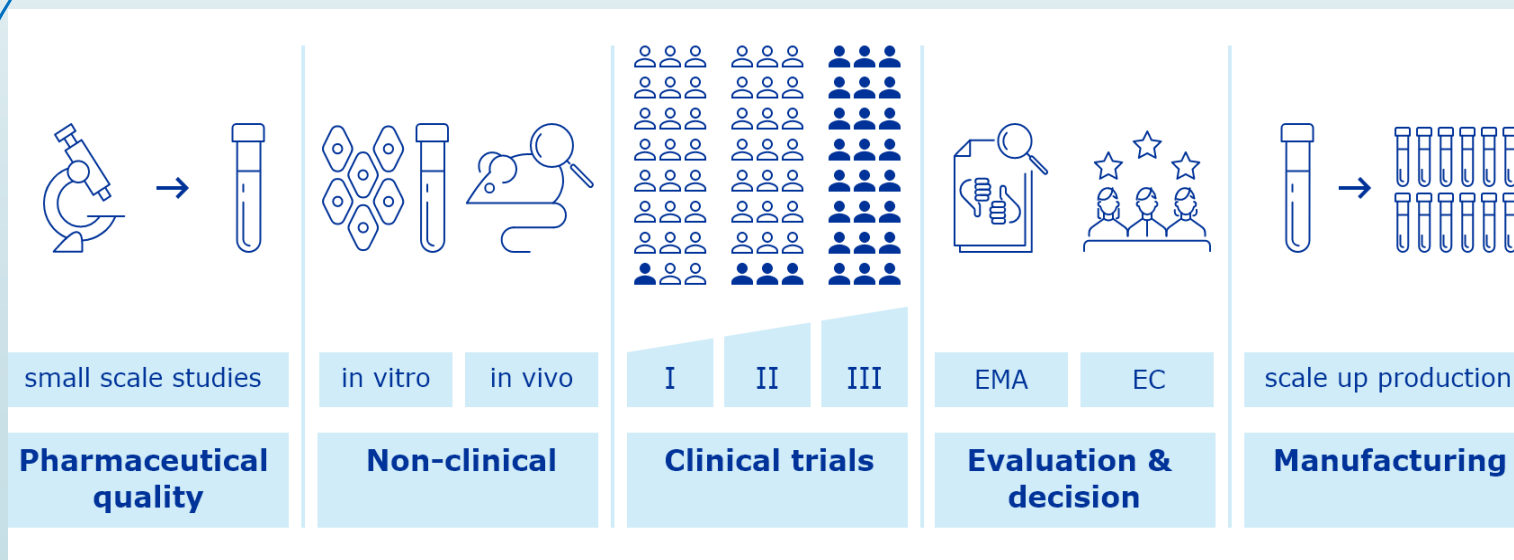
# Vaccin contre la Covid-19: Sécurité = priorité?

La sécurité reste la priorité numéro un, aujourd'hui plus que jamais :

- Les études cliniques (phase 1, phase 2 et phase 3) ont été menées selon les **règles rigoureuses** qui **s'appliquent toujours** au développement des vaccins et des médicaments.
- Les candidats vaccins ont été testés sur un **plus grand nombre de personnes** que d'habitude (dizaines de milliers).
- Le degré de **transparence** avec lequel **le partage des protocoles d'étude**, de **résultats** et de la **sécurité** s'est fait (plusieurs études ont été interrompues pendant quelques semaines pour des raisons de sécurité) est emblématique de la manière dont les études ont été menées.
- Le **contrôle scientifique** que les vaccins ont subi est immense, le monde entier, littéralement, les surveille, et la FDA et l'EMA sont en première ligne de ce contrôle.

# Vaccin contre la Covid-19: Sécurité = priorité UE et EMA?

- Avant d'être approuvés, tous les vaccins dans l'UE sont évalués selon les mêmes normes élevées que tout autre médicament. La différence pour les vaccins COVID-19 est la vitesse de développement et d'approbation potentielle, qui est beaucoup plus rapide en raison de l'urgence de santé publique.
- L'EMA a mis en place un groupe d'experts spécialisés et des procédures d'examen rapide pour évaluer les demandes de haute qualité des entreprises dans les délais les plus courts possibles, tout en garantissant des avis scientifiques solides.
- La Commission européenne fera usage de toutes les flexibilités existantes pour accélérer l'approbation de tout vaccin potentiel destiné à être utilisé dans l'ensemble de l'UE, et ce uniquement moyennant des preuves scientifiques solides permettant d'établir que les avantages des vaccins sont supérieurs aux risques éventuels.



# Vaccin contre la Covid-19: Approbation-mise sur le marché- suivi

Les exigences de sécurité des vaccins COVID-19 sont les mêmes que pour tout autre vaccin dans l'UE et ne seront nullement diminuées dans le contexte de la pandémie. Les données soumises dans une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin COVID-19 doivent comprendre les informations suivantes :

- le **groupe de personnes** auquel le vaccin sera administré ;
- sa **qualité pharmaceutique**, y compris des informations sur l'**identité** et la **pureté des composants** du vaccin ainsi que sur **son contenu** et **son activité biologique**
- **chaque étape de la fabrication** et les **contrôles utilisés pour garantir la qualité de chaque lot** ;
- la **conformité aux exigences internationales** en matière de bonnes pratiques de **laboratoire**, de bonnes pratiques **cliniques** et de bonnes pratiques de **fabrication** ;
- les **types de réponses immunitaires induites** par le vaccin ;
- les **effets observés dans les groupes de personnes** à qui le vaccin sera administré ;

# Vaccin contre la Covid-19: Approbation-mise sur le marché- suivi

- **les effets secondaires du vaccin observés** chez les personnes vaccinées, y compris s'il existe des **données sur des populations particulières telles que les personnes âgées ou les femmes enceintes** ;
- **les informations destinées à être recueillies dans le cadre d'études de suivi après l'enregistrement** (par exemple les données sur **la sécurité à long terme ou l'immunité à long terme**) ;
- **les informations de prescription à fournir aux patients et aux professionnels de la santé**, qui sont rédigées par le développeur et **examinées et approuvées par les comités scientifiques de l'EMA** ;
- **la manière dont les risques seront gérés et surveillés une fois le vaccin autorisé.**




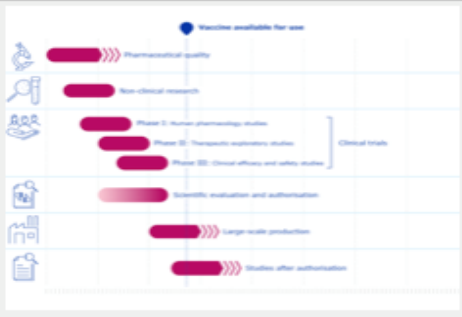

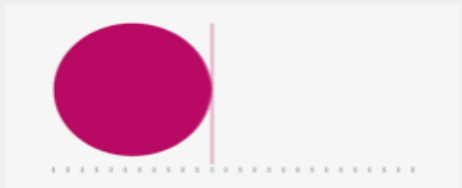




Le plan de gestion des risques (RMP, Risk Management Plan) reprend les informations sur **tout problème de sécurité éventuel (connu ou potentiel) lié au vaccin**, la **manière dont les risques seront gérés et surveillés** une fois le vaccin autorisé et **les informations que l'on entend recueillir à partir des études de suivi.**

Le RMP est évalué par le **comité d'évaluation des risques de la pharmacovigilance de l'EMA** (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC).

# Vaccin contre la Covid-19: Approbation-mise sur le marché- suivi

## EN RÉSUMÉ

| Vaccin standard   | Vaccin Covid-19  |
|---|--|
|    |   |
| Les mêmes normes de sécurité, de qualité et d'efficacité                            |  |
|    |    |
| Les mêmes étapes de développement, mais plus rapidement.                            |  |
|   |   |
| Des ressources importantes, mobilisées simultanément                                |  |
|  |  |
| Une augmentation importante des capacités de production                             |  |

# Vaccin contre la Covid-19: Durée de l'immunité?

## ❖ Combien de temps durera l'immunité conférée par le vaccin?

Actuellement, en raison de la nouveauté du virus et du vaccin **on ne sait pas encore:**

- **combien de temps l'immunité conférée par l'infection ou les vaccins durera,**
- **ni s'il sera nécessaire de procéder à des rappels périodiques.**

Les données issues des **études d'immunogénicité et d'efficacité à long terme éclaireront les futures stratégies de vaccination.**

## ❖ Les vaccins protégeront-ils les personnes vaccinées en cas de mutation du virus?

En règle générale, **les virus connaissent des mutations.** Cela se produit à des rythmes différents selon les virus, et les **mutations n'affectent pas nécessairement l'efficacité du vaccin contre le virus.** Les mutations récentes ne semblent pas **modifier de façon trop importante les spikes (antigènes).**

Certains vaccins contre les maladies virales **restent efficaces de nombreuses années** après leur mise au point et offrent une protection durable, comme les vaccins contre la rougeole ou la rubéole. Pour d'autres, notamment **la grippe saisonnière, la composition du vaccin doit être mise à jour annuellement.**

La **communauté scientifique et les autorités de réglementation surveilleront si le coronavirus SARS-CoV-2 mute au fil du temps** et, dans l'affirmative, **si les vaccins peuvent protéger les personnes contre l'infection par de nouvelles variantes.**



# Vaccin contre la Covid-19: Durée de l'immunité?

## ❖ Pourquoi vacciner des patients qui ont fait la covid-19?

- On constate que certains patients qui ont été infectés par le Sars-Cov-2 ne développent pas d'anticorps. (atteinte directe de notre système immunitaire par le virus: lymphopénie,...).
- On constate une diminution régulière des anticorps acquis suite à l'infection. On évoque une protection de quelque mois...
- L'immunité cellulaire n'est pas quantifiable de façon aisée en routine.
- Le vaccin confère une immunité anticorps supérieure à la maladie naturelle et probablement de plus longue durée (1 an voire plus).
- En cas de cluster, les patients covid pcr négatifs asymptomatiques devraient bénéficier d'une vaccination rapide (effet protecteur de 50% et ce dès le 7<sup>ème</sup> jour).
- Attendre le 15<sup>ème</sup> jour pour vacciner si covid positif symptomatique remis.

# Vaccin contre la Covid-19: ?

## Types de vaccins Covid-19 explorés (source : Leem.org)

| Piste explorée                                 | Principe d'action  |
|--|--|
| Vaccin à partir de virus atténués ou inactivés | Vaccin contenant des <b>agents infectieux tués</b> mais capables de susciter une réponse du système immunitaire. <b>Ce type de vaccin demande de grandes quantités de virus.</b>   |
| Vaccin à partir de protéines virales           | Le coronavirus possède à sa surface des pointes " <b>spikes</b> " qui lui permettent d'entrer en contact avec les cellules à infecter. Ces pointes sont des protéines virales qui ont pu être isolées en laboratoire. Elles <b>peuvent être fabriquées et injectées pour faire réagir le système immunitaire à ces molécules étrangères.</b> |
| Vaccin à partir d'ADN ou d'ARNm viral          | Une <b>séquence génétique du virus</b> (ADN ou ARNm) est <b>injectée et entre à l'intérieur de la cellule humaine.</b> Celle-ci <b>va l'utiliser pour produire la protéine virale associée (spike) qui va faire réagir le système immunitaire.</b>   |
| Vaccin à partir de vecteurs viraux             | Un <b>virus atténué spécialisé</b> (= vecteur) est <b>utilisé pour véhiculer les éléments nécessaires à la future protection</b> (la ou les <b>protéine(s)</b> d'intérêt et/ou <b>sa ou leurs séquence(s) génétique(s)</b> ) jusqu'à nos cellules et ainsi les exposer à notre système immunitaire.  |

# Vaccin contre la Covid-19: ?

## Entreprises travaillant à mettre au point un vaccin contre la Covid-19

| ENTREPRISE  | PARTENARIAT  | TYPE DE VACCIN          |
|-------------|--|-------------------------|
| PFIZER      | BioNTECH   | ARNm                    |
| MODERNA     | NIH - BARDA  | ARNm                    |
| ASTRAZENECA | Oxford University - BARDA  | Vecteur viral           |
| GSK         | Clover Biopharmaceuticals  | Protéine recombinante   |
| INOVIO      |  | ADN                     |
| CanSINO     |  | Vecteur viral           |
| SANOFI      | GSK (adjuvant) - BARDA   | Protéine recombinante   |
| SANOFI      | Translate Bio - BARDA  | ARNm                    |
| MSD         | Institut Pasteur/Université de Pittsburgh - IAVI/BARDA                         | Vecteur viral répliatif |
| J&J         | BARDA - BIDMC – LUMC - Emergent BioSolutions - Catalent Biologics - Vibalogics | ADN                     |
| CureVAC     |  | ARNm                    |



# Vaccin contre la Covid-19: ?

## Les 6 vaccins que l'UE a précommandés



### AstraZeneca - Oxford

**300 millions**

de doses commandées  
+ 100 millions supplémentaires

Avancée :  
Phase 3.  
Annoncé efficace à 70 %  
Conservation :  
Au réfrigérateur (2 à 8 °C)  
pendant plusieurs mois

Mode d'action :  
Vaccin à vecteur viral



### Pfizer - BioNTech - Fosun

**200 millions**

de doses commandées  
+ 100 millions supplémentaires

Avancée :  
Phase 3.  
Annoncé efficace à 95 %  
Conservation :  
Au congélateur (- 70 °C)

Mode d'action :  
Vaccin à ARN messenger



### Sanofi Pasteur - GSK

**300 millions**  
de doses commandées

Avancée :  
Phase 3 imminente  
Annoncé pour  
le 2<sup>e</sup> trimestre 2021

Conservation :  
Au réfrigérateur

Mode d'action :  
Vaccin à protéine recombinante



### Moderna

**160 millions**  
de doses commandées

Avancée :  
Phase 3.  
Annoncé efficace à 94,5 %  
Conservation :  
Au congélateur (- 20 °C)

Mode d'action :  
Vaccin à ARN messenger



### Janssen (Johnson & Johnson)

**200 millions**  
de doses commandées  
+ 200 millions supplémentaires

Avancée :  
Phase 3

Conservation :  
Au réfrigérateur

Mode d'action :  
Vaccin à vecteur viral



### CureVac

**225 millions**  
de doses commandées  
+ 180 millions supplémentaires

Avancée :  
Entre en phase 3.  
Démarre la production

Conservation :  
Au réfrigérateur  
(4 °C pendant 3 mois)

Mode d'action :  
Vaccin à ARN messenger

# Vaccin contre la Covid-19: Efficacité

| Vaccin   | Comparateur utilisé | Nombre de personnes incluses | Critère  | Efficacité Communiquée par les laboratoires   |
|--|---------------------|------------------------------|--|---|
| <b>Astra Zeneca/ Oxford</b><br>(ChAdOX1)             | Vaccin MenACWY      | COV002 12390 (RU)            | COV002 formes asymptomatiques ou symptomatiques. (PCR/semaine) | COV002 Régime demi-dose puis pleine dose (2741 sujets) <b>efficacité 90 %</b>   |
|  |                     | COV003 10300 (Brésil)        | COV003 : Formes symptomatiques                                 | COV003 : (8895 sujets) : <b>efficacité 62 %</b>   |
| <b>Moderna</b> ARNm de la protéine Spike             | placebo             | 30 000                       |  | 95 cas de Covid dont 90 dans le bras placebo, <b>pas de forme sévère dans le bras vaccin</b><br><b>Efficacité 94,5 %</b> (p<0,0001)<br><b>Pas d'Effet indésirable grave</b>   |
| <b>Pfizer/ BioNtech</b><br>ARNm de la protéine Spike | placebo             | 43 000                       |  | 170 cas de COVID-19 : 162 dans le groupe placebo, <b>pas de forme sévère dans le bras vaccin</b><br><b>Efficacité 95 %</b> (p<0,0001)<br><b>Pas d'Effet indésirable grave</b> |

# Vaccin ARN messenger contre la Covid-19

Depuis une dizaine d'années, les vaccins ARNm sont utilisés en médecine.

Les vaccins à ARNm ont suscité une **immunité puissante contre des cibles de maladies infectieuses dans des modèles animaux de virus de la grippe, de virus Zika, de virus de la rage et autres**, en particulier ces dernières années, en utilisant des **formes nues d'ARNm encapsulées dans les lipides ou à séquence optimisée**.

Diverses approches des vaccins anticancéreux à ARNm, y compris les vaccins contre les cellules dendritiques et divers types d'ARNm directement injectables, ont été utilisées dans de **nombreux essais cliniques sur le cancer, avec des résultats prometteurs montrant des réponses des cellules T spécifiques de l'antigène et une survie prolongée sans maladie dans certains cas**.

Des **améliorations récentes des vaccins à ARNm** agissent pour:

- ✓ **augmenter la traduction des protéines,**
- ✓ **moduler l'immunogénicité innée et adaptative,**
- ✓ **améliorer la délivrance.**

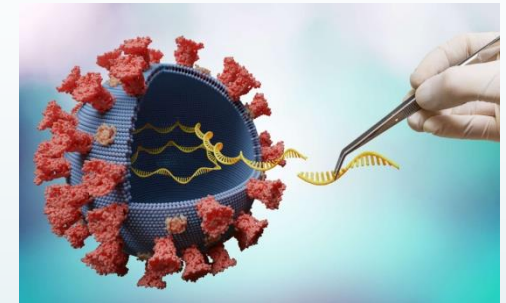
# Vaccin ARN messenger contre la Covid-19

## La protéine Spike:

- ✓ est l'une des cibles des anticorps (IgG) produits par le système immunitaire après l'infection.
- ✓ est aussi la clef qui permet au nouveau coronavirus de pénétrer dans les cellules humaines.

La choisir comme cible, c'est à la fois:

- ✓ **lutter directement contre le virus** mais aussi s'il échappe au système immunitaire
- ✓ **l'empêcher de rentrer dans la cellule.**



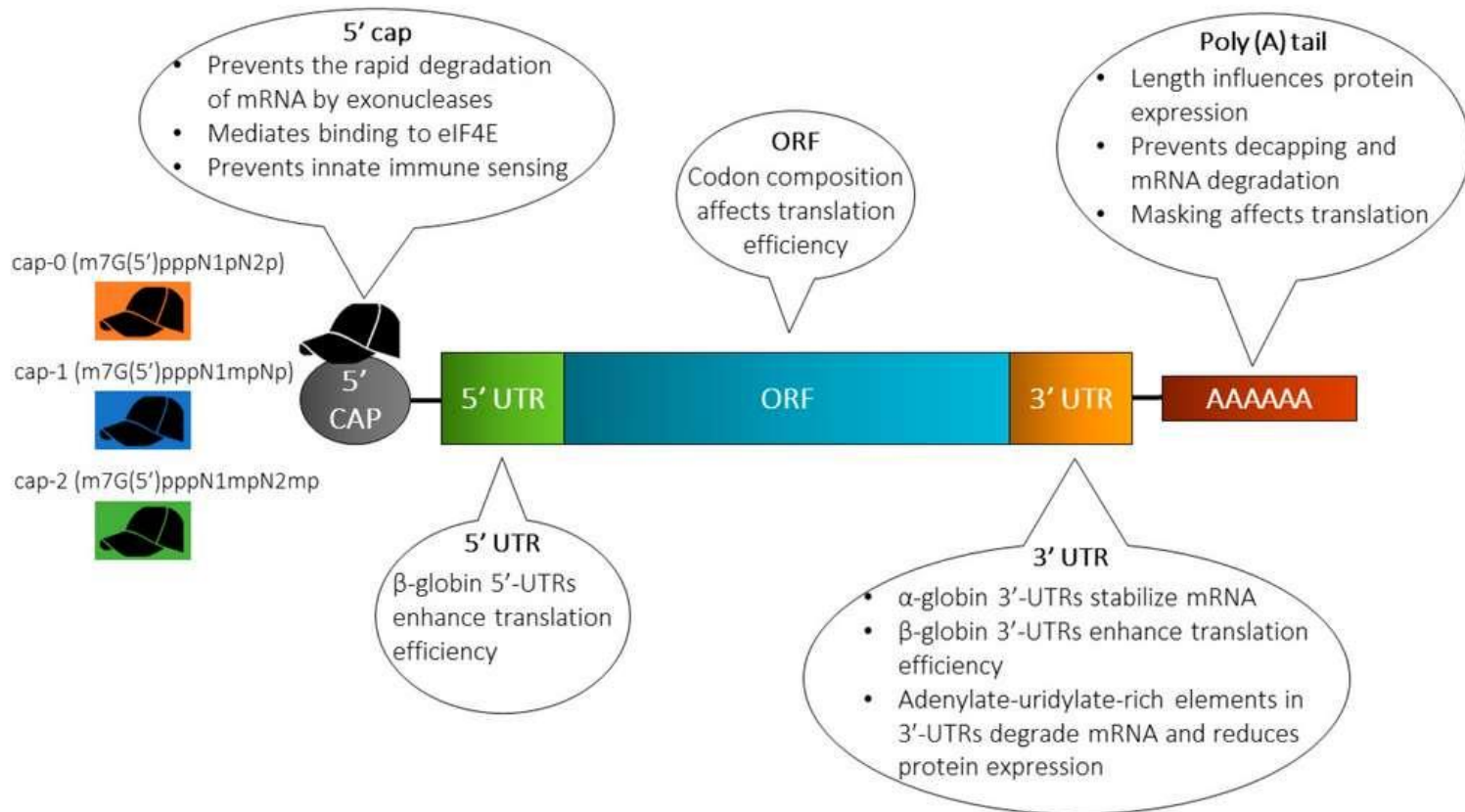
Donc, l'idée est **d'injecter de l'ARN messenger codant la protéine Spike**. Reste que **l'ARN messenger ne peut circuler librement, sans protection, car il est rapidement dégradé**. Pour le protéger, deux solutions sont possibles :

- ✓ le **vectoriser dans un virus inactivé**  
ou bien
- ✓ **les mettre dans des liposomes.(vaccin Pfizer/BioNtech et Moderna).**

Les deux laboratoires ont déclaré qu'elles prévoyaient de fournir jusqu'à 50 millions de doses de vaccins dans le monde en 2020 et jusqu'à **1,3 milliard de doses en 2021**. **L'Union européenne a précommandé 200 millions de doses**, avec une option de 100 millions de doses supplémentaires de ce vaccin. Charge à la **Commission européenne de répartir ensuite les doses de vaccin entre les 27 Etats membres**. Les doses de vaccin pour l'Europe seront produites dans les sites de fabrication allemands de BioNTech et sur le site de production de Pfizer en Belgique



# Vaccin ARN messenger contre la Covid-19



**Structure classique des ARN messenger utilisés dans les préparations vaccinales.**

L'extrémité 5' est protégée par une coiffe qui prévient la dégradation par les exo-nucléases. Cette coiffe peut être de différentes natures. Viennent ensuite des protéines non-structurales qui favorisent la traduction (5' UTR). L'ORF contient la séquence de l'antigène protéique désiré(spike).

L'extrémité 3'UTR code aussi pour des protéines non-structurales qui protègent et stabilisent l'ARNm.

Enfin, l'ARNm se termine par une queue poly-A qui limite la dégradation et permet le recrutement du ribosome, l'effecteur de la traduction.

© Abishek Wadhwa et *al. Pharmaceutics* 2020

# Vaccin ARN messenger contre la Covid-19

Les vaccins à ARN messenger se basent, comme leur nom l'indique, sur **l'injection d'un ARN messenger synthétique. (facile à produire)**

L'antigène codé par le vaccin BNT162b2 de Pfizer et BioNTech est une **protéine S optimisée du SARS-CoV-2.**

Il existe également une **seconde construction dans laquelle on ajoute une réplicase (après le 5'UTR), ces ARN sont appelés auto-replicants (*self amplifying*).** Cette dernière permet **d'obtenir plus d'antigènes** car la réplicase amplifiera indépendamment l'ARNm.

Ce processus **imite ce qu'il se passe dans une infection naturelle**, la cellule « infectée » par **les antigènes issus de l'ARNm les présente via son CMH aux cellules de l'immunité.** Il a été démontré que les vaccins à ARN messenger **stimulent** aussi bien **la réponse immunitaire cellulaire (lymphocytes T CD4+ et CD8+),** que **la réponse immunitaire humorale (activation des lymphocytes B et production d'anticorps spécifiques de l'antigène).**

L'ARNm peut aussi déclencher **l'immunité innée.** Les cellules dendritiques, les monocytes et les lymphocytes B expriment fortement le TLR 7, un système de **reconnaissance intracellulaire non-spécifique des pathogènes**(système PAMPs-PRR) spécifiques de l'ARN simple-brin. Lorsque le TLR7 reconnaît l'ARN simple-brin, les cellules sécrètent de l'IFN-alpha et d'autres chimiokines.

# Vaccin ARN messenger contre la Covid-19

L'ARNm peut aussi déclencher **l'immunité innée**.

Les cellules dendritiques, les monocytes et les lymphocytes B expriment fortement le TLR 7, un système de **reconnaissance intracellulaire non-spécifique des pathogènes**(système PAMPs-PRR) **spécifiques de l'ARN simple-brin**.

Lorsque le TLR7 reconnaît l'ARN simple-brin, les cellules sécrètent de l'IFN-alpha et d'autres chimiokines.

Ces cellules, qui sont toutes des cellules présentatrices de l'antigène, activent également les **lymphocytes T** *via* leur TLR 7.

Ici, c'est bien **la molécule d'ARN elle-même qui active ces mécanismes** et non l'antigène protéique traduit.

Les vaccins à ARNm sont donc capables d'activer les deux volets de la réponse immunitaire **assez intensément pour se passer d'adjuvant**.



Aframeco

Les ARN nous ont démontré leur capacité immunogène, mais pour **améliorer leur stabilité**, les chercheurs les **encapsulent dans des bulles lipidiques**, des liposomes, dans lesquelles **l'ARN est stabilisé par des polymères cationiques** (l'ARN étant chargé - ). Cela permet de les **protéger des ribonucléases** présentes dans les tissus et le sang, et **d'améliorer leur pénétration dans les cellules**.

# Vaccin ARN messenger contre la Covid-19

## Les vaccins à ARNm peuvent-ils modifier l'ADN de nos cellules ?

Les vaccins à ARNm ne peuvent pas modifier l'ADN des cellules humaines, car cet ARNm ne peut pas entrer dans le noyau de la cellule.

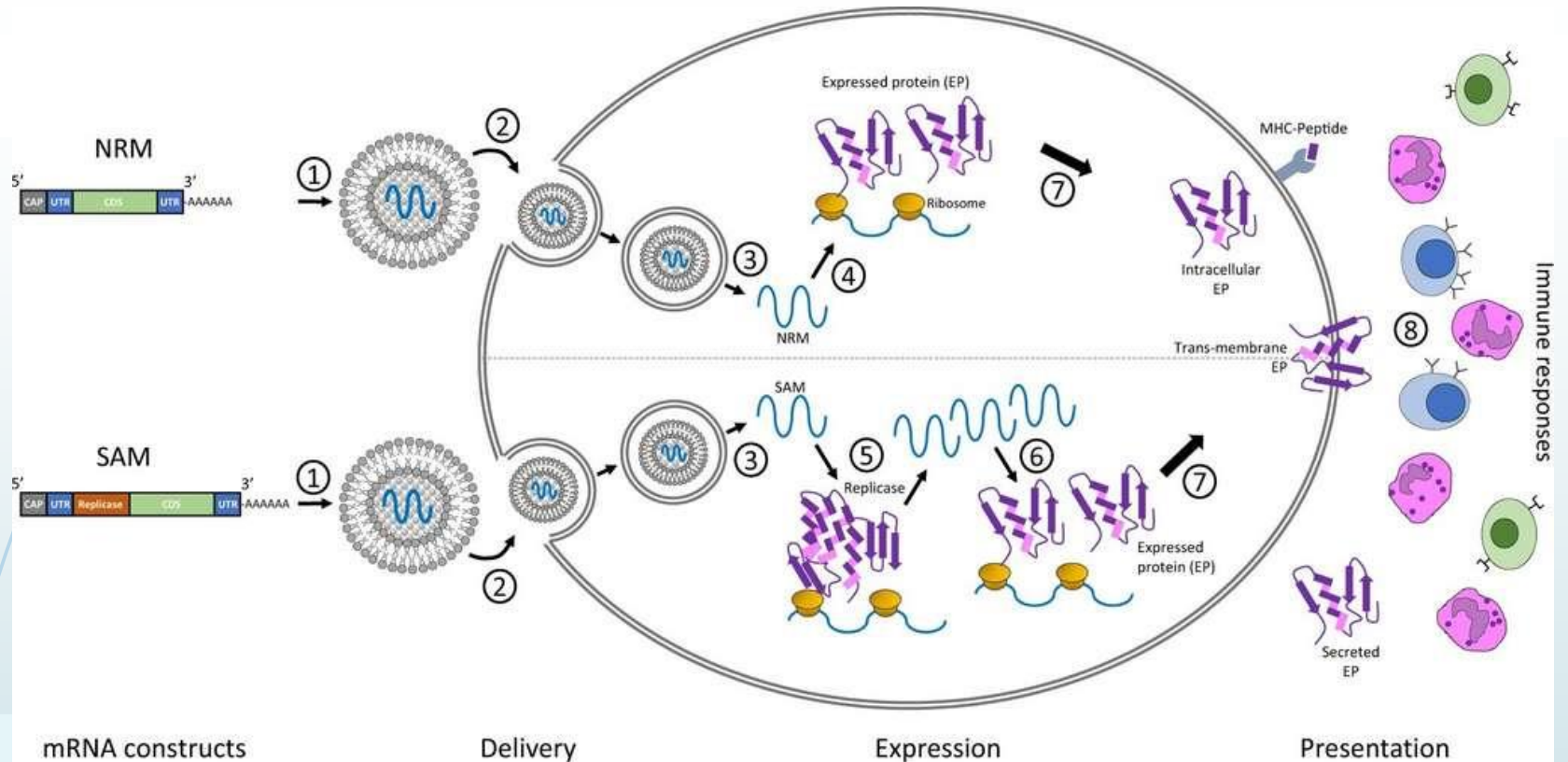
L'argument n'a pas convaincu le professeur Perronne, qui affirme que cet ARN viral peut être **transcrit par les rétrovirus endogènes**, car ceux-ci pourraient, selon lui, « **produire une enzyme, la transcriptase inverse, capable de transcrire à l'envers, de l'ARN vers l'ADN** », qui pourrait ainsi pénétrer dans le noyau d'une cellule. Le virus du sida, le VIH, possède par exemple ce pouvoir.

En revanche, les rétrovirus endogènes n'ont aucune activité de transcription de l'ARN vers l'ADN, contrairement à ce qu'affirme le professeur Perronne. « **Ce qu'on appelle des rétrovirus endogènes, ce sont des rétrovirus qui, au cours de l'évolution, ont intégré le génome de l'être humain**, explique Bernard Verrier, spécialiste de l'ARN messenger. **Il n'y a que si vous étiez infecté par le virus du sida dans la même cellule que le virus pourrait peut-être rétro-transcrire l'ARN. Et après il faudrait encore qu'il s'intègre, donc ce n'est pas possible.** »



Même dans ce cas de figure déjà **extrêmement improbable, une modification si légère n'aurait probablement aucune conséquence, tant le génome humain comporte d'ADN viral apporté par des millions d'années d'évolution** (on estime que 5 % à 8 % de l'ADN humain proviennent d'ADN viral). De plus, **de telles modifications ont une probabilité assez faible d'être transmises de génération en génération**. Il faudrait pour cela qu'une telle modification **procure un avantage évolutif aux cellules qui en sont porteuses et atteigne les cellules germinales** (les cellules sexuelles). Là encore, les probabilités sont plus que ténues. « **Cela fait beaucoup de successions d'éléments peu probables** », résume Bernard Verrier.

# Vaccin ARN messenger contre la Covid-19



Le devenir des deux types de construction possibles dans un vaccin ARN.

NRM (*non-replicating messenger*) et SAM (*self-amplifying messenger*), ils sont tous les deux traduits dans le cytoplasme cellulaire.

Les antigènes ainsi produits sont présentés aux cellules du système immunitaire *via* le CMH.

Les antigènes sont aussi sécrétés par les cellules et sont transportés par la circulation sanguine.

© Nicholas A. C. Jackson et al. *NPJ Vaccine*

# Vaccin ARN messenger contre la Covid-19

## ❖ Avantages des vaccins à ARN messenger.

- Premièrement, leur **production à grande échelle et à faible coût ne pose pas de problème avec la technologie actuelle.**
- Chaque dose vaccinale est **extrêmement pure et ne contient que l'ARN d'intérêt encapsulé dans sa bulle lipidique** et rien d'autre. Ils sont donc **sûrs.**
- Les **adjuvants ne sont pas nécessaires** pour obtenir une réponse satisfaisante, une **simple capsule lipidique potentialise les propriétés immunogènes des ARN.**
- Les ARNm ont une **demi-vie très courte et sont facilement dégradés.**
- Ils **n'interagissent pas avec le génome.**



# Vaccin ARN messenger contre la Covid-19

❖ Inconvénients des vaccins à ARN messenger.

Ils sont surtout liés à un **manque de recul scientifique** sur son utilisation.

➤ La forte production des interférons, conséquence de l'activation des TLR7, augmenterait aussi l'activité des ribonucléases, des enzymes qui découpent les ARN.

Les ARN messagers vaccinaux qui perdent leur bulle lipidique ou ne sont pas encapsulés au moment de l'injection auraient donc **plus de chance d'être détruits avant même d'entrer dans les cellules.**

➤ La fragilité des ARN messenger est aussi un handicap. Pfizer a annoncé que son vaccin **devra être conservé à - 80° C.** Cela pose d'évidents **problèmes de logistique.** Il sera alors **impossible d'acheter son vaccin en avance et de le stocker au réfrigérateur avant la vaccination.**



# Vaccin ARN messenger PFIZER/BioNtech contre la Covid-19

## Que sait-on de la population de l'essai ?

Sur les 37 706 personnes dont les données de tolérance ont été rapportées, 49 % étaient des femmes et 83 % étaient des personnes blanches. Elles venaient de différents pays mais pour la majorité des États-Unis ou d'Argentine.

Les participants avaient plus de 16 ans et un **âge moyen de 50,2 ans** avec 42,3 % de personnes d'au moins 55 ans, environ **22 % de 65 ans et plus** et **moins de 5 % de 75 ans et plus.**

Environ 70 % présentaient un surpoids (34,9 %) ou une obésité (34,8 %). Et 21 % avaient au moins une comorbidité. Les personnes infectées par le VIH et les virus de l'hépatite B et C étaient éligibles à l'inclusion dans l'essai. En revanche, **les femmes enceintes et les personnes recevant des immunosuppresseurs ou immunodéprimées ont été exclues de l'essai.**

## Efficacité = 95%

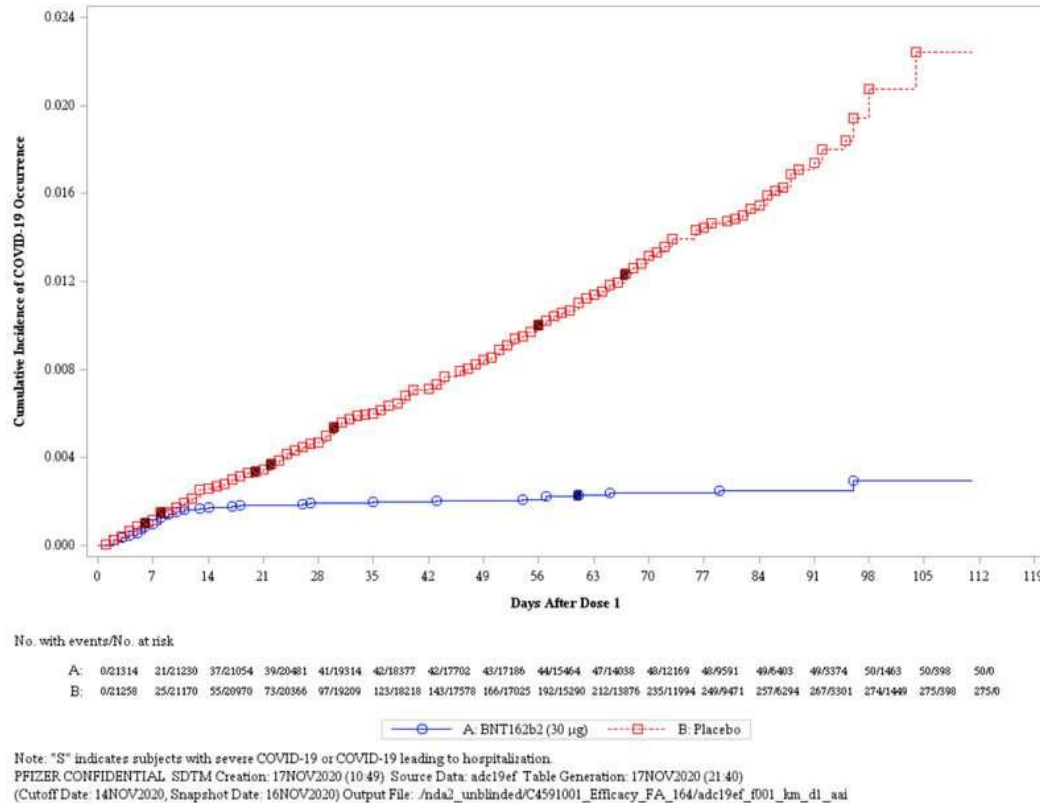
Le critère primaire d'efficacité était l'incidence des cas de Covid symptomatiques survenus au moins 7 jours après la seconde dose de vaccin ou de placebo.

Sur les 170 premiers cas de Covid analysés, il ressort que 8 sont survenus dans le bras « vaccin » et 162 dans le bras placebo, soit une efficacité de 95% (IC95 % : 90,3 à 97,6).

Elle apparaît **similaire chez les personnes à faible risque et à haut risque**, notamment dans certaines communautés qui ont été touchées de façon disproportionnée par la maladie et chez les participants de **plus de 55 ans.**

# Vaccin ARN messenger PFIZER/BioNtech contre la Covid-19

Figure 13 Cumulative Incidence Curves for the First COVID-19 Occurrence After Dose 1 – Dose 1 All-Available Efficacy Population



La courbe rouge montre l'évolution des cas de Covid-19 dans le groupe placebo. La courbe bleue dans le groupe vaccinal. On voit que **le vaccin empêche efficacement l'apparition de la maladie chez les personnes vaccinées**. Les chercheurs indiquent également que **l'efficacité de la vaccination entre la première et la seconde injection était de 52 %**.

En termes de Covid sévère, un cas est survenu dans le bras « vaccin » contre 9 dans le bras placebo. © Rapport Pfizer

# Vaccin ARN messager PFIZER/BioNtech contre la Covid-19

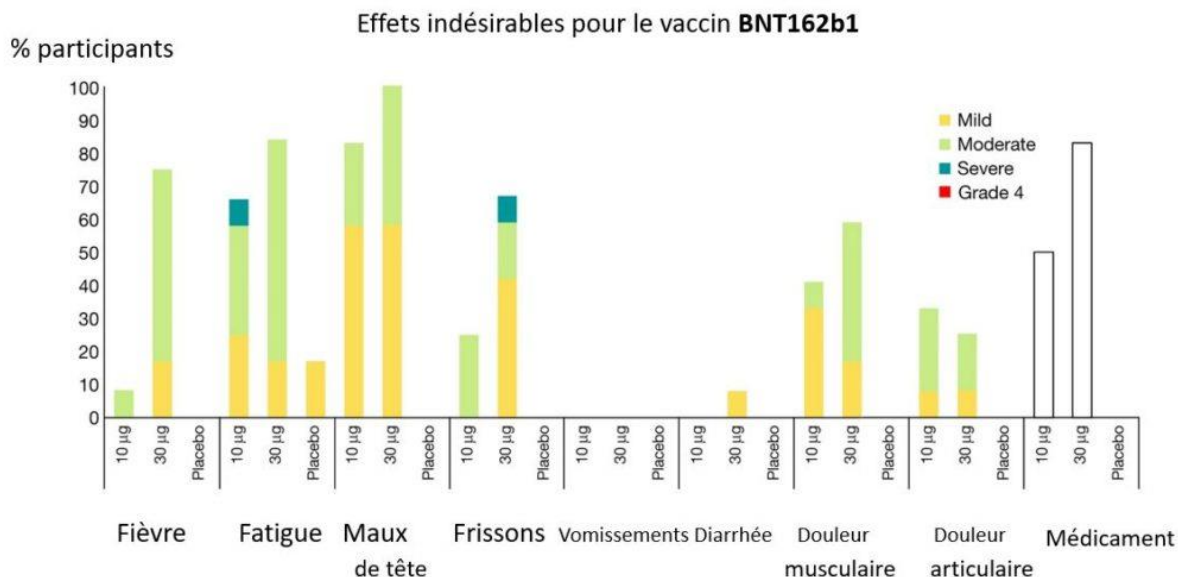
## Effets secondaires: Une bonne tolérance à court terme

Les données de tolérance ont été recueillies sur un **suivi moyen de deux mois**.

Les **douleurs** et les **rougeurs au site d'injection** ont été les réactions locales les plus fréquemment rapportées (1 % ont rapporté des douleurs sévères). Elles ont le plus souvent **disparu en 1 à 2 jours**.

### Au niveau systémique:

- ✓ de la **fatigue** (59% chez les moins de 55 ans, 51% chez les plus âgés), sévère (4%).
- ✓ des **maux de tête** (52% chez les moins de 55 ans, 39% chez les plus âgés),
- ✓ des **douleurs musculaires**
- ✓ plus rarement de la **fièvre** < 38 °C (16% des jeunes, 11% des plus âgés) ont été recensés. Une fièvre entre 38,0 et 40°C a été rapportée après la seconde injection chez 0,8% des patients vaccinés et 0,1% des patients du bras placebo



# Vaccin ARN messenger PFIZER/BioNtech contre la Covid-19

## Effets secondaires: Une bonne tolérance à court terme

Des données publiées par l'agence du médicament américaine (FDA) montrent un petit nombre de réactions allergiques signalées à la fois dans les groupes d'essai vaccin et placebo (0,63% et 0,51%).

Ces effets secondaires étaient **moins fréquents chez les personnes de plus de 55 ans versus les plus jeunes**, en raison de leur moins bon système immunitaire.

L'incidence des **effets indésirables graves** était **similaire dans le groupe vacciné et dans le groupe placebo 0,6% et 0,5% respectivement**.

Quatre effets indésirables graves ont été rapportés chez les patients vaccinés : une blessure à l'épaule liée à l'administration du vaccin, une lymphadénopathie axillaire droite, une arythmie ventriculaire paroxystique et une paresthésie de la jambe droite. Deux patients vaccinés et quatre du bras placebo sont décédés mais leur mort n'a pas été considérée en lien avec la vaccination.

**La surveillance sera poursuivie pendant deux ans suite à la seconde injection.**

Une pharmacovigilance de longue durée est mise en place et chaque vaccination sera enregistrée

# Vaccin ARN messenger PFIZER/BioNtech contre la Covid-19

## Limites de l'étude

L'étude a plusieurs limites.

- Avec approximativement 19 000 participants suivis pendant en moyenne 2 mois, des **effets indésirables peu fréquents ont pu ne pas être détectés.**
- Aussi, l'efficacité du vaccin contre la maladie **Covid-19 asymptomatique** n'a pas encore été rapportée.
- Enfin, la question de **l'efficacité du vaccin** chez les **enfants**, les **adolescents**, les **femmes enceintes** et les **personnes immunodéprimées** n'a pas été étudiée dans cet essai. De nouvelles études sont planifiées pour étudier la rapport bénéfice-risque de la vaccination dans ces populations.
- Quid de la possible apparition de **nouveaux effets secondaires** une fois que des millions de personnes auront été vaccinées et sur un **plus long terme.**
- Que se passera-t-il si un grand nombre de personnes **ne reçoivent pas de seconde injection ?**
- **Combien de temps** cette vaccination est-elle **efficace ?**
- Ce vaccin peut-il **prévenir les maladies asymptomatiques?**
- Ce vaccin peut-il **limiter la transmission** du virus ?

# Vaccin ARN messenger PFIZER/BioNtech contre la Covid-19

Un beau succès pour la recherche mais des questions en suspens.

« Ces résultats démontrent que:

- la maladie Covid-19 **peut être prévenue par la vaccination,**
- les **vaccins à base d'ARNm** sont une **approche prometteuse** pour protéger les hommes **contre les maladies infectieuses,**
- les vaccins à base d'ARN **peuvent être développés rapidement** lorsque les ressources nécessaires sont mises à disposition », indiquent les chercheurs.

« **C'est un triomphe** », commentent les éditorialistes (NEJM) qui ajoutent « ce qui apparaît comme un succès énorme pour la vaccination porte aussi la promesse de sauver un nombre de vies innombrables et de nous offrir une porte de sortie sur ce qui a été un désastre mondial ».