

Chapitre 2

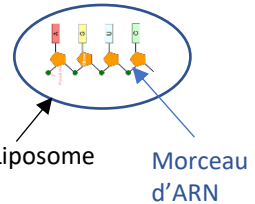

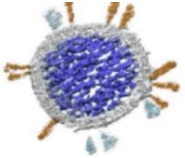
Les vaccins contre la Covid-19 : Que contiennent-ils, comment sont-ils testés ?

Table des matières

Les différents vaccins contre la Covid-19	2
1. Le vaccin ARN (Pfizer/BioNTech et Moderna).....	3
2. Le vaccin vivant à vecteur viral non réplcatif (AstraZeneca, Janssen et Spoutnik V)	6
3. Le vaccin inactivé (CoronaVac).....	6
L’essai clinique du vaccin ARN de Pfizer BioNtech : un essai clinique de phase III randomisé en double aveugle	7
1. Les étapes de l’essai de phase III.....	7
2. Résultats sur la sécurité du vaccin	8
3. Résultats sur l’efficacité du vaccin	8
4. Différence entre l’efficacité mesurée dans un essai et l’efficacité réelle lors d’une vaccination de masse.....	10
5. Discussion critique par les auteurs de l’étude	10
Pour en savoir plus	11

Les différents vaccins contre la Covid-19

Différentes stratégies ont été suivies par les chercheurs de différents pays pour élaborer des vaccins contre le SARS CoV-2, le virus responsable de la Covid-19. Tous ces vaccins ont pour but de faire fabriquer des anticorps contre la protéine S (Spike ou Spicule) du SARS CoV-2. Cette protéine est essentielle au virus pour entrer dans les cellules humaines. Si la protéine S est reconnue par des anticorps, ceux-ci se fixeront sur différentes parties de la protéine S et le virus ne pourra plus se fixer sur les cellules humaines et y entrer. A ce jour, plusieurs types de vaccins ont une autorisation de mise sur le marché ou sont encore en phase III des essais cliniques et notamment :

Vaccins en phase III ou avec autorisation de mise sur le marché (AMM)	Type de vaccin	Mécanismes
<p>Pfizer-BioNTech (USA) AMM France</p> <p>Moderna (USA) AMM France</p>	<p>Vaccin ARNm : Le petit morceau d'ARN messenger qui code la protéine S (spike) du SARS CoV-2 est emballé dans des liposomes et injecté dans le muscle. Ce morceau d'ARN entre dans les cellules humaines qui fabriquent elles-mêmes la protéine Spike.</p>	 <p>Liposome Morceau d'ARN</p>
<p>AstraZeneca/Oxford (UK) Phase III terminée, AMM France en cours</p> <p>Johnson&Johnson/Janssen (USA)</p> <p>Sputnik V (Russie)</p>	<p>Vaccin utilisant un vecteur viral non répliquatif : Un adénovirus inoffensif (non répliquatif), de chimpanzé (A-Z et Janssen) ou humain (Sputnik) portant le gène de la protéine S (spike) du SARS CoV-2 est injecté dans le muscle. Les cellules humaines fabriquent elles-mêmes la protéine Spike.</p>	 <p>Adenovirus</p>
<p>CoronaVac (Chine)</p>	<p>Vaccin inactivé : Le virus SARS CoV-2 est rendu inoffensif par dénaturation mais ceci entraîne un changement de conformation d'une proportion des protéines Spike à sa surface (spikes marron au lieu de bleu)</p>	 <p>Virus SARS CoV-2 dénaturé</p> <p>2</p>

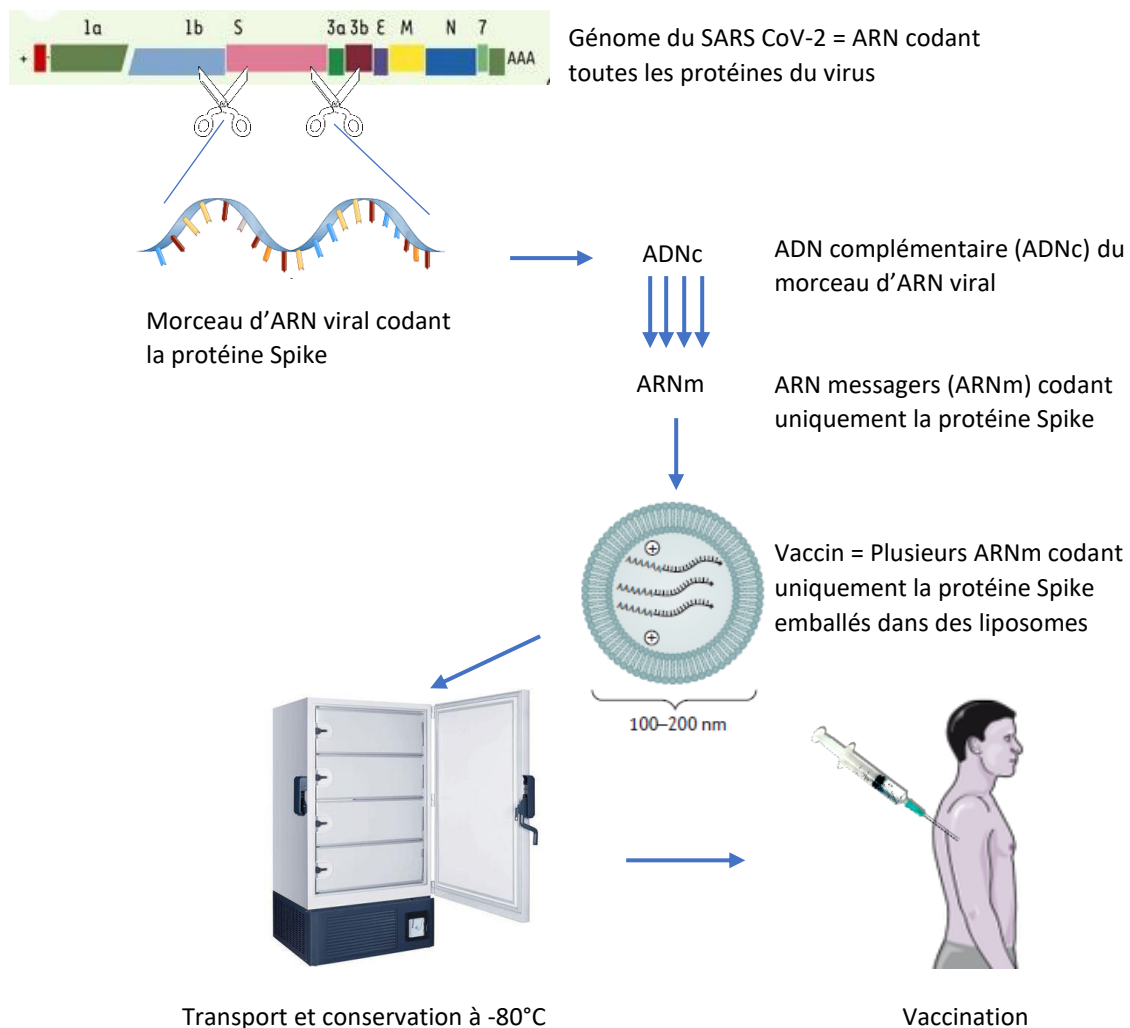
¹ Image AstraZeneca

² Dessin Yves Gaudin

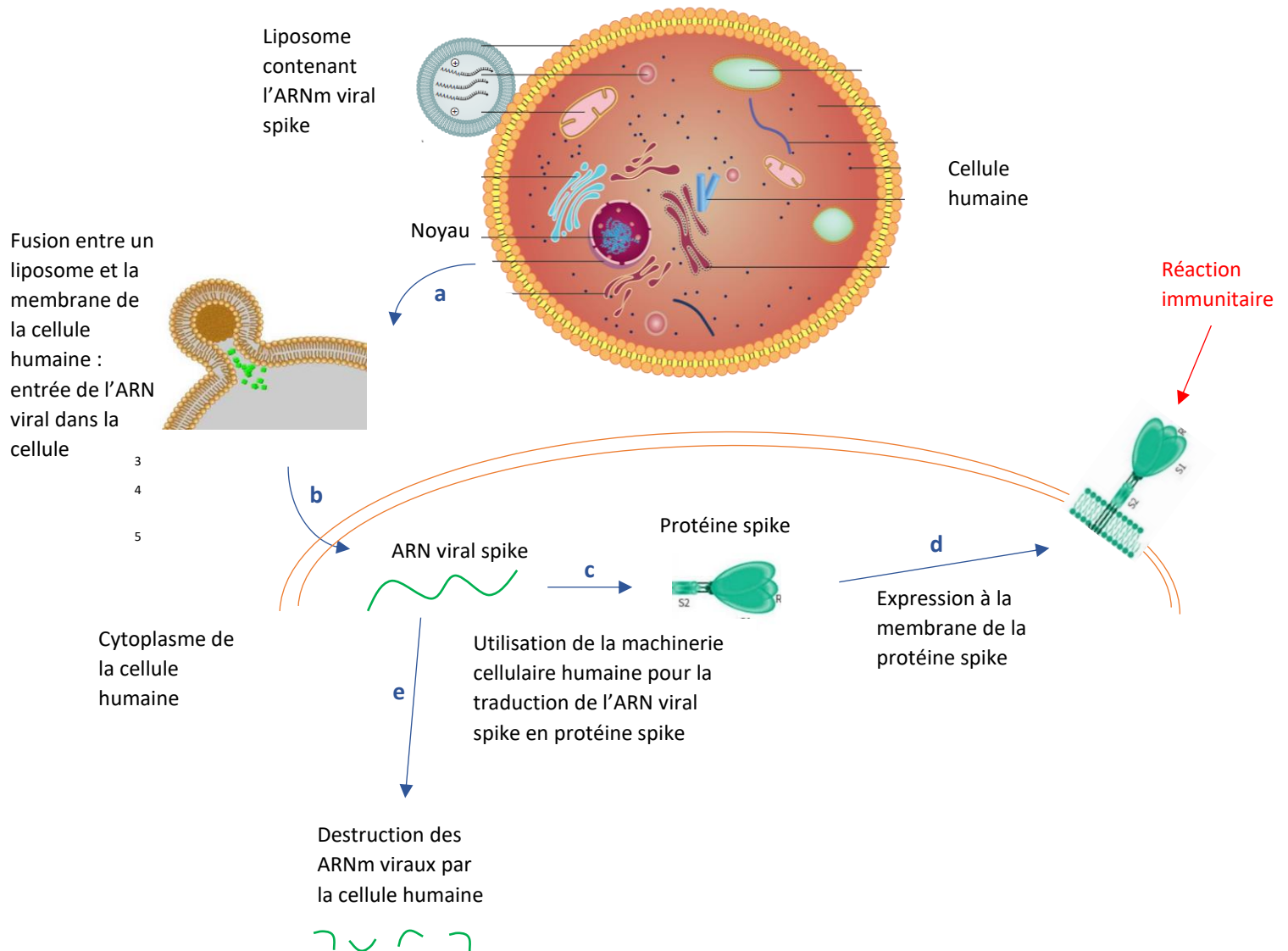
1. Le vaccin ARN (Pfizer/BioNTech et Moderna)

Contre le SARS CoV-2 responsable de la Covid-19, des chercheurs ont mis au point un vaccin dit vaccin ARN qui suscite beaucoup de questions car il s'agit pour le grand public d'un vaccin d'un type nouveau. Cependant si ce vaccin représente le premier vaccin à ARNm commercialisé pour une vaccination humaine, il n'est pas inconnu, les chercheurs travaillant sur ce type de vaccin depuis plus de dix ans, notamment pour lutter contre les tumeurs cancéreuses. Ces vaccins ARN ont été développés car les approches classiques pour fabriquer des vaccins contre le virus du SIDA (VIH), contre le virus Ebola, contre le virus Zika, contre le virus de l'Herpès simplex ...ont malheureusement échoué. De plus, ils sont faciles à développer à grande échelle et donc compatibles avec la problématique liée à une pandémie causée par un virus émergent (comme le SARS CoV-2).

La partie de l'ARN viral qui code la protéine Spike est isolée, transformée en son ADN complémentaire. Celui-ci est transcrit *in vitro* en de multiples brins d'ARN messager qui seront emballés dans des enveloppes protectrices faites de plusieurs types de lipides (graisses) que l'on appelle liposomes. L'ARN messager est très vite dégradé à température ambiante par des enzymes, d'où la nécessité de le conserver à des températures en dessous de +4°C (réfrigérateur) et pour des longues durées à -80°C ou bien d'utiliser d'autres techniques comme la lyophilisation.



Une fois injectés en intramusculaire (dans le muscle deltoïde), les liposomes s'accrochent à la membrane des cellules humaines et permettent ainsi à l'ARNm codant la protéine Spike qu'ils contiennent d'entrer dans des cellules humaines.



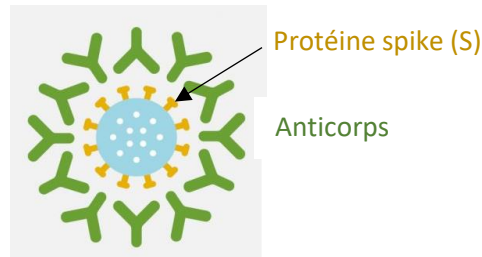
³ <https://www.gettyimages.fr/>

⁴ <https://www.youtube.com/watch?v=NmybZTQTtkY>

⁵ <https://www.rapidmicrobiology.com/news/extensive-range-of-sars-cov-2-reagents-available-from-sino-biological>

L'ARNm spike, une fois dans le cytoplasme de la cellule hôte, est traduit en protéine Spike grâce à la machinerie cellulaire (les ribosomes). Cette protéine Spike associée à des molécules HLA est exposée à la surface de cellules humaines.

La protéine Spike étant une protéine virale, est vue comme une molécule étrangère, et stimule le système immunitaire et déclenche notamment la production d'anticorps dirigés contre elle. Si le virus SARS CoV-2, cette fois-ci entier, infecte la personne vaccinée, ces anticorps seront de nouveau synthétisés, plus rapidement et efficacement. Ceci est important car lorsque les anticorps sont fixés sur la protéine Spike, le virus ne peut plus entrer dans les cellules humaines car la protéine spike n'est plus reconnaissable par le récepteur ACE2.



Non Reconnaissance de la protéine S par le récepteur ACE2 des cellules humaines (voir chap 1)

6

Questions fréquemment posées

Le vaccin ARN peut-il donner la maladie Covid ?

Non, absolument pas car ce n'est pas le virus vivant SARS CoV-2 qui est injecté mais une toute petite partie de son génome qui ne code qu'une seule de ses protéines, la protéine Spike. Il manque alors beaucoup de protéines pour faire de nouveaux virus infectieux.

Le vaccin ARNm peut-il modifier génétiquement nos cellules humaines ?

Non absolument pas, le vaccin n'affecte pas et n'interagit pas avec l'ADN de nos cellules. En effet le petit morceau d'ARN messager injecté reste dans le cytoplasme de nos cellules et ne peut pas entrer dans le noyau de nos cellules où se trouve notre ADN. Le noyau qui contient l'ADN est entouré d'une enveloppe qui régule très précisément le trafic des molécules entre le cytoplasme et le noyau. De plus, l'ARNm vaccinal étant un ARN étranger, il n'est pas reconnu par des senseurs cellulaires et les cellules « vaccinées » vont émettre des signaux indiquant au système immunitaire qu'il doit entrer en action.

Une fois dans le cytoplasme d'une cellule humaine, l'ARN messager est directement pris en charge par toute la machinerie de la cellule qui permet, à partir d'une séquence d'ARN messager, de fabriquer la protéine correspondante (ici la protéine spike). Les ARN messagers ont une durée de vie très courte dans nos cellules et sont très rapidement dégradés une fois la protéine fabriquée.

Avantages : rapide à fabriquer à grande échelle et par conséquent à refabriquer en cas de mutation importante du virus, conduit à une bonne réponse du système immunitaire.

⁶ <https://www.iavi.org/news-resources/>

Inconvénients : nécessite des conditions de transport et de stockage complexes (-70/80°C) car l'ARN messager se dégrade facilement

2. Le vaccin vivant à vecteur viral non répliquatif (AstraZeneca, Janssen et Spoutnik V)⁷

Cette approche consiste à utiliser un virus différent du virus SARS-CoV-2 soit un adénovirus humain (Spoutnik), soit un adénovirus de chimpanzé (Astra-Zeneca et Janssen) et à le modifier pour qu'il puisse être utilisé comme un vaccin afin qu'il exprime la protéine Spike du SARS-CoV-2. Deux principales modifications sont faites :

- On retire une partie du matériel génétique de l'adénovirus pour qu'il ne soit plus capable de se multiplier (il ne pourra donc pas se multiplier dans les cellules humaines de la personne vaccinée)
- On ajoute une partie du matériel génétique du virus SARS-CoV-2, à savoir la séquence génétique qui permet de produire la protéine S

On obtient ainsi un adénovirus (appelé vecteur viral), inoffensif (non répliquatif). L'adénovirus est utilisé comme véhicule capable de délivrer aux cellules un ADN codant la protéine Spike (la protéine Spike est synthétisée par la cellule humaine hôte). Une fois synthétisée la protéine Spike est exprimée à la surface cellulaire, et ainsi stimule la production d'anticorps spécifiques dirigés contre la protéine S. C'est en quelque sorte la stratégie « Cheval de Troie ».

Avantages : moins contraignant en termes de conservation que le vaccin à ARNm et peu coûteux

Inconvénients : un peu plus long à fabriquer

3. Le vaccin inactivé (CoronaVac)⁸

Cette approche consiste à injecter une version inactivée du virus SARS-CoV-2 pour stimuler le système immunitaire. Pour ce faire, on utilise des procédés d'inactivation avec des produits chimiques notamment. Le problème dans le cas du CoronaVac est que le procédé d'inactivation utilisé dénature partiellement (c'est à dire, change la structure 3D) d'une partie des protéines S. L'organisme vacciné va à la fois produire des anticorps contre la protéine Spike normale (en bleu) et d'autres anticorps contre la protéine Spike dénaturée (en marron). Seule une partie des anticorps fabriqués (ceux qui

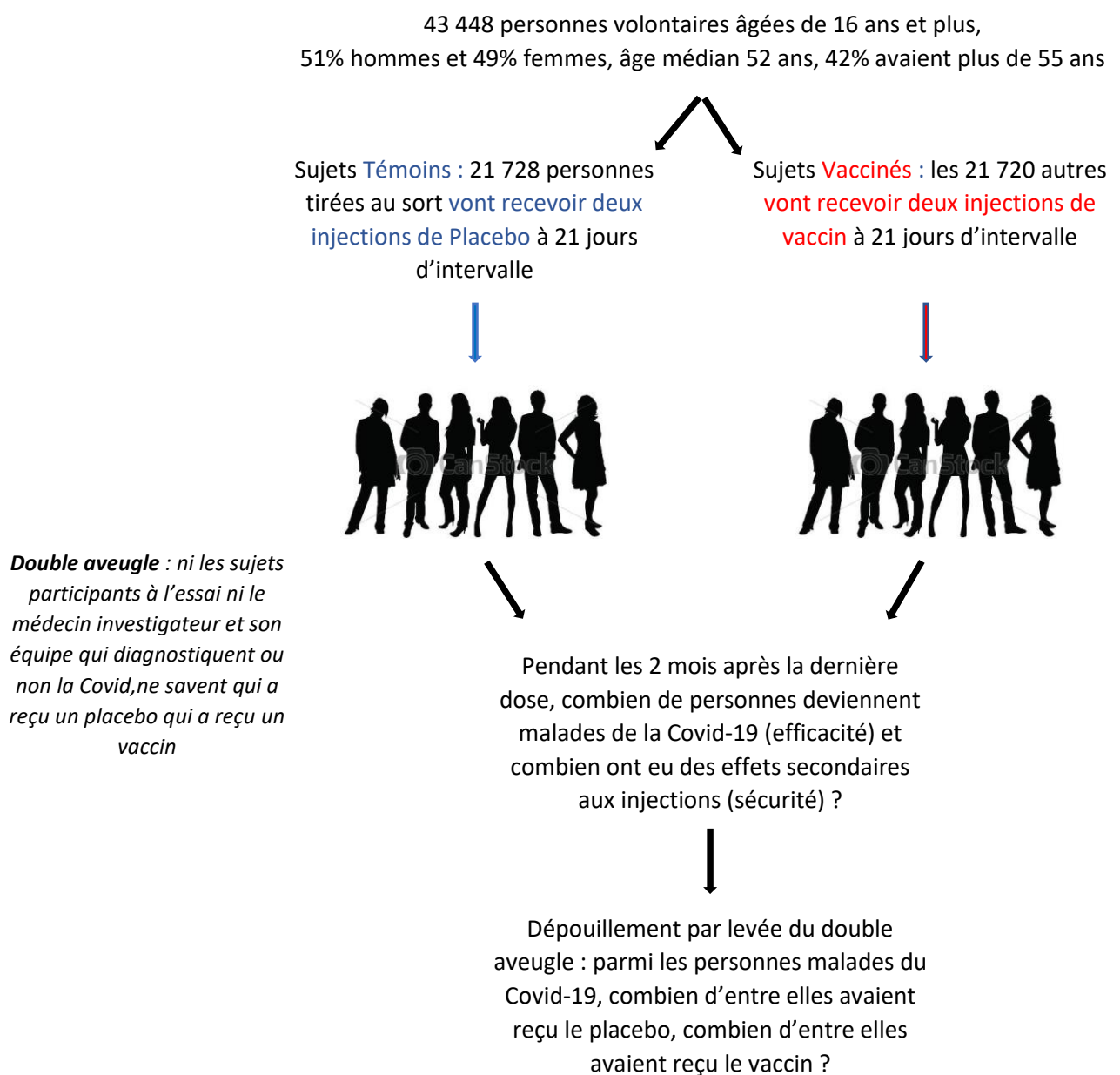
⁷ [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32623-4/fulltext?fbclid=IwAR39cr4iOmVyctpuoZ5JdxysnRdYm6lwsO24Fhb3refju1PcHLC7bTitSs](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32623-4/fulltext?fbclid=IwAR39cr4iOmVyctpuoZ5JdxysnRdYm6lwsO24Fhb3refju1PcHLC7bTitSs)

⁸ <https://doi.org/10.1101/2020.07.31.20161216>

reconnaissent la protéine S « normale », pas dénaturée) seront capables de bloquer le virus SARS CoV-2. Cela risque de réduire l'efficacité du vaccin.

L'essai clinique du vaccin ARN de Pfizer BioNtech⁹ : un essai clinique de phase III randomisé¹⁰ en double aveugle

1. Les étapes de l'essai de phase III



⁹ Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine, Polack et al, The New England Journal of Medicine, december 10, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2034577

¹⁰ Les personnes qui reçoivent le placebo ou ici le vaccin sont tirées au hasard parmi des personnes volontaires

Au cours de l'essai, pour différentes raisons, des personnes, bien qu'ayant été tirées au sort, n'ont pas suivi le protocole complet de deux injections et de deux mois de suivi¹¹. De ce fait, l'essai porte sur finalement 18 325 sujets témoins et 18 198 sujets vaccinés (au lieu des 21728 et 21720 sujets de départ).

2. Résultats sur la sécurité du vaccin

La sécurité a été évaluée sur deux temps, un temps court de 7 jours après l'injection et un temps plus long de deux mois après l'injection. Il s'agit de dépister des effets secondaires à la fois locaux et systémiques.

Effets locaux (au site d'injection)

Les sujets vaccinés ont présenté plus de réactions locales que les sujets témoins. Les sujets vaccinés font part d'une douleur faible à modérée au niveau du site d'injection pendant les premiers jours après chaque dose de vaccin injectée et moins de 1% d'entre eux font part d'une douleur sévère. Les sujets vaccinés plus âgés (>55 ans) ressentent moins de douleur que les sujets plus jeunes. En général les réactions locales étaient plutôt faibles à modérées et ont disparu en 1 à 2 jours.

Effets systémiques

Les effets systémiques de la vaccination les plus courants ont été la fatigue (59%) et la migraine (52%) après la deuxième dose, les sujets les moins atteints étant les sujets plus âgés. Cependant fatigue (23%) et migraine (24%) ont aussi été observées chez des sujets témoins. Des cas de fièvre (38.9 à 40°C) ont été aussi rapportés chez 0.2% des sujets vaccinés et 0.1% des sujets témoins après la première dose. Ces effets systémiques ont été observés entre 1 et 2 jours après la vaccination et se sont atténués peu de temps après.

Effets indésirables graves

Quatre effets indésirables graves ont été signalés chez les volontaires ayant reçu le vaccin candidat (blessure à l'épaule liée à l'administration du vaccin, lymphadénopathie¹² axillaire droite, arythmie ventriculaire paroxystique ou paresthésie de la jambe droite).

3. Résultats sur l'efficacité du vaccin

Parmi les 36 523 participants qui sont allés jusqu'au bout de l'essai et qui n'avaient pas d'infection au SARS-CoV-2 existante ou antérieure à l'entrée dans l'essai, il a été observé 162 cas de Covid au moins 7 jours après la 2^{ème} dose chez les témoins et seulement 8 cas chez les vaccinés, soit 90% d'écart entre le nombre de malades dans les groupes non vaccinés et vaccinés.

¹¹ Consentements retirés, critères d'exclusion, abandons, perdus de vue....etc.

¹² Lymphadénopathie : atteinte d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques qui augmentent de volume, peuvent devenir douloureux et changer de consistance.

	Placebo	Vaccin	Efficacité
Nombre de sujets	18 325 témoins	18 198 vaccinés	
Cas de Covid-19 apparus au moins 7 jours après la 2 ^{ème} dose	162	8	95%

L'efficacité d'un vaccin se calcule en pourcentage (%). Elle correspond ici à la réduction de la probabilité de développer la maladie après les deux doses du vaccin. Elle se calcule en comparant les taux d'attaque de la maladie entre la population vaccinée et la population non-vaccinée d'une même communauté. Le taux d'attaque correspond à la proportion d'individus ayant été infectée au cours de l'épidémie au sein de la population concernée.

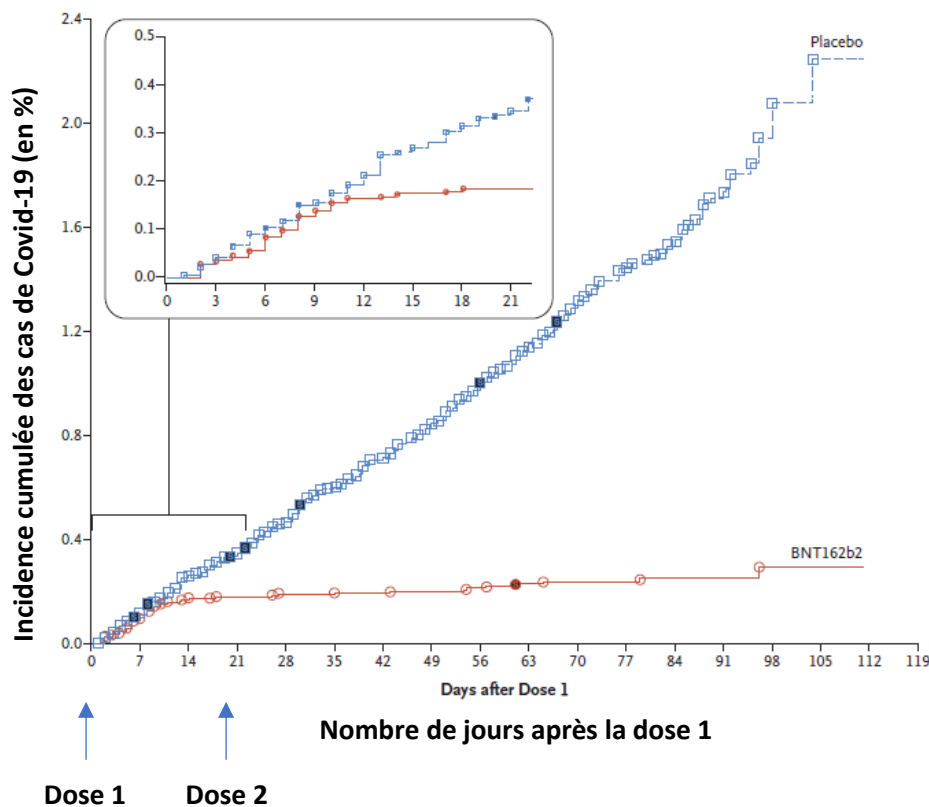
L'efficacité vaccinale (EV) se calcule comme suit :

$$EV = (1 - (\text{taux d'attaque chez vaccinés} / \text{taux d'attaque chez non-vaccinés})) \times 100$$

$$EV = (1 - ((8 / 18198) / (162 / 18325))) \times 100 = 95.03 \%$$

Ainsi, le vaccin Pfizer a une efficacité de 95%.

La première dose seule est-elle efficace ? Douze jours après la première injection et c'est-à-dire 9 jours avant la deuxième injection, il a été observé 39 cas de Covid chez les vaccinés contre 82 cas chez les témoins, ce qui correspond à une efficacité de la dose unique de vaccin de seulement 52% (réduction de 43 cas sur 82 cas totaux soit une réduction de 52 pour 100). Ceci explique pourquoi ce vaccin est administré en deux doses pour atteindre une bien meilleure efficacité.



Le diagramme central montre les cas de covid-19 chez les sujets témoins (carrés bleus) et les sujets vaccinés (ronds rouges) suivant les jours après la première injection (dose 1). Les symboles en gras indiquent les cas sérieux de Covid. Certains des carrés bleus représentent plus d'un cas du fait du nombre de cas par jour qui peut être supérieur à 1.

L'encart est un agrandissement des premiers jours après la dose 1 qui montre que le nombre de cas de Covid dans les deux populations (sujets témoins et sujets vaccinés) diffèrent à partir du 12^{ème} jour après la dose 1. Ceci montre qu'une seule dose commence à avoir une certaine efficacité seulement 12 jours après. Ceci est cohérent sachant que la réponse immunitaire adaptative (production d'anticorps) met en général 10 jours à se mettre en place.

4. Différence entre l'efficacité mesurée dans un essai et l'efficacité réelle lors d'une vaccination de masse

C'est ce que les anglais appellent « efficacy » et « effectiveness ». Lors d'une vaccination de masse, l'hétérogénéité des personnes vaccinées est beaucoup plus importante que dans un essai clinique. Ainsi l'efficacité peut varier avec l'âge des individus, leur origine ethnique, des facteurs génétiques, les autres pathologies de la personne, le temps, etc., ce qui fait qu'en général l'efficacité (efficacy) surestime le pouvoir réel de protection du vaccin dans des conditions réelles de son utilisation en routine (effectiveness).

5. Discussion critique par les auteurs de l'étude

Efficacité du vaccin : remarquable (95%)

Détection des effets secondaires sérieux : la population vaccinée d'environ 20 000 personnes et leur suivi de deux mois en moyenne après la dose 2 ne permet de détecter un effet secondaire grave que si l'incidence de celui-ci est de 0.01% mais ne permet pas de détecter des effets secondaires graves qui seraient beaucoup plus rares. De même des effets secondaires graves qui auraient lieu longtemps après la vaccination ne peuvent être détectés dans cette étude. Toutefois, la pharmacovigilance qui existe notamment en Europe, prendra le relais, comme pour tout médicament, dans le suivi des effets secondaires rares à très rares ainsi que ceux à long terme.

Durée de la protection par le vaccin : le suivi pendant 2 mois en moyenne ne permet pas de connaître la durée de la protection vaccinale au-delà de ce temps. Cependant, le suivi des patients lors des essais cliniques de phase 1 et 2 a permis de démontrer que l'immunité persistait au moins 6 mois.

Problème des sujets témoins : l'observation des participants devait se faire pendant deux ans après les injections de placebo ou de vaccin. Cependant, du fait de la forte protection contre la covid-19 par la vaccination, il semble impossible de ne pas vacciner avant deux ans les sujets témoins qui le demandent dès que les autorités de santé auront donné leur accord pour ce vaccin. Il est impossible d'obliger les témoins à prendre le risque d'une maladie contre laquelle ils peuvent être efficacement protégés.

Cas des enfants (moins de 12 ans), des jeunes adolescents (12-15 ans) et des femmes enceintes :
aucune donnée sur ces populations car elles n'ont pas encore été testées ou sont en cours de test.

Auteures : Constance Hammond, Marion Mathieu et Annick Guimezanes.

Pour en savoir plus

Moderna vaccine phase 3 completed : <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>

CoronaVac phase 1/2 : [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4)

mRNA vaccines, a new era in vaccinology : <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>

Phases d'un essai clinique : <https://www.asl-hsp-france.org/images/pdf/phases-essai-clinique.pdf>

En allemand : <https://www.spektrum.de/news/acht-wege-zum-corona-impfstoff/1729652>

En anglais : <https://www.ozbiosciences.com/vaccine-mrna/87-vaccine-mrna.html>

En français : <https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/12/14/laventure-scientifique-des-vaccins-a-arn-messenger/>

En français : Cours Etienne Decroly http://université-populaire-de-marseille.net/covid-19_2020/index.html