

Texte de Bernard IVANOFF du 07/01/2021

La Vaccination, un moyen de prévention contre les infections à SARS-Cov-2

Rédigé par Bernard IVANOFF, Dr Pharmacie, retraité de l'OMS, adhérent de l'UDIPRA

Le 07/01/2021

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 faisait ce qu'elle voulait et n'était intéressée que par le profit, enfin que les vaccins étaient des OGM et que leur efficacité n'était pas garantie... Bref vous verrez à la lecture de ces quelques lignes que ces affirmations sont bien souvent infondées.

La naissance d'un vaccin :

Le cas d'une situation en pandémie (épidémie mondiale) est différent car on travaille dans l'urgence. Mais d'une façon générale le développement d'un candidat 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 administrer, une innocuité démontrée, une bonne réponse immunitaire, et un prix abordable). Est alors engagé 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. Le but de la phase I est d'évaluer l'innocuité et la réponse **immunitaire**. Si l'on obtient de bonnes réponses on passe à la phase II.

- **Phase II** : sur un groupe de volontaires plus important (200 à 300) afin d'étudier l'innocuité et la réponse immunitaire sur un plus grand nombre. On établit aussi à ce stade la dose optimale à administrer (1 ou 2 doses et à quel intervalle) Si OK on passe en phase III.

- **Phase III** : sur 30.000 à 50.000 volontaires. C'est une étude qui est menée dans des pays qui connaissent **un taux d'infection important**. On recherche surtout **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 du 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 accomplis, 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 dont la population a été vaccinée. Cette phase IV peut durer de 2 à 4 ans voire beaucoup plus longtemps. 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, ainsi que la dose optimale en phase II, la phase III pour évaluer l'efficacité et la phase IV pour confirmer l'innocuité du vaccin dans son usage courant.

Quel est le temps nécessaire à la naissance d'un vaccin ? :

Il était coutume autrefois de penser qu'il fallait en moyenne 20 ans pour obtenir un vaccin. Il y a 45 ans le premier vaccin contre l'hépatite B était mis au point en 12 ans par le Dr Maupas de Tour, tous avaient chaleureusement applaudi à l'exploit ! Le vaccin en prévention des infections à HIV n'est toujours pas là. Aujourd'hui la durée moyenne pour la production d'un vaccin est d'environ 10 à 12 ans. En effet la durée de la phase préclinique est de quelques mois, celle de la Phases I de 1 an en moyenne, de la phase II, de 2 à 4 ans en moyenne, de la phase III de 3 à 5 ans en moyenne. Ajoutez à tout cela le temps mis par l'industrie pour mettre en place les chaînes de production et l'on arrive à une dizaine d'année sauf circonstances exceptionnelles comme celle que nous vivons actuellement où l'industrie a pris le pari risqué de commencer la mise en place de la production de son candidat vaccin misant sur son efficacité potentielle... **Ces différentes durées peuvent être fortement raccourcies** de plusieurs années en situation **d'urgence** comme c'est le cas actuellement pour la Covid-19. La décision de vacciner est prise en considérant le rapport risque/bénéfice. Le vaccin contre la variole a permis d'éradiquer la maladie dans le monde entier malgré les effets secondaires très graves qu'il pouvait entraîner. Le bénéfice était alors plus important que le risque encouru.

Quelle est l'incidence de ce raccourcissement sur les données de la réponse immunitaire et l'innocuité ?

- **La réponse immunitaire:** Concernant la durée raccourcie des phases évaluant les candidats vaccins il faut savoir qu'en général la réponse immunitaire (taux d'anticorps) est obtenue entre 7 et 10 jours après l'injection d'un vaccin ou son absorption par voie orale ou nasale. Dans le cas du vaccin Pfizer il faut attendre la 2^o injection (2 à 3 semaines après la première) pour obtenir une bonne réponse immunitaire notable. En juillet dernier le vaccin Pfizer a été inoculé à 20.000 volontaires, 20.000 autres ont reçu un placebo. En Février nous aurons 8 mois de recul qui permettront de répondre à la question de la persistance des anticorps. S'ils sont toujours présents, la partie est gagnée car, comme pour la grippe, il suffira de se faire vacciner chaque année si la Covid-19 prend un caractère saisonnier. La 2^o question, plus délicate, à laquelle il faut répondre est celle de l'innocuité.

- **L'innocuité:** pour certains vaccins, comme ceux à base d'ARM messenger, on injecte un produit pur, bien défini qui à priori ne devrait pas entraîner d'effets secondaires graves car il ne s'incorpore pas dans le génome de nos cellules. Son site d'activité se trouve dans le cytosol à l'extérieur du noyau dans lequel se trouve l'ADN. Il faut rappeler que s'il y a des effets secondaires graves ils apparaissent en général rapidement. Un recul de 8 mois permettra de s'en assurer. Les effets

secondaires « habituels » possibles et **non systématiques**, se résument à: une réaction au point d'injection, de la fièvre durant 24 à 48h, des maux de tête ou des nausées de courte durée. Pour ceux qui l'ont reçue souvenez-vous des réactions à la suite de l'ancienne vaccination contre la typhoïde...Le vaccin d'alors (TABDT) était un mélange d'antigènes y compris de LPS (lipopolysaccharide) qui était responsable des accès fébriles. Aujourd'hui on injecte un antigène Vi pur et bien défini sans effets secondaires. Donc il vaut mieux avoir beaucoup de recul pour être sûr de l'innocuité mais parfois la situation pousse à prendre des décisions difficiles mais nécessaires après évaluation du rapport risque/bénéfice.

Les volontaires :

Il existe aux USA, en Angleterre et en Thaïlande 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 Kalachnikov »...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 sélectionnés. 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**. Pour cela il faut présenter à notre organisme un virus tué ou atténué ou une fraction de ce virus vis à vis desquels notre système immunitaire

va produire des anticorps et des cellules qui vont se **souvenir du profil** de l'envahisseur s'il arrivait à revenir. 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 voie buccale, ou par spray nasal. Pour éviter une saturation cérébrale nous ne citerons que l'approche génétique, surtout ARN puisque c'est la plus suivie actuellement.

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 **peut alors entrer dans la cellule** pour se multiplier et infecter d'autres cellules. Si on « coiffe » la protéine S par un anticorps anti-protéine S, le virus **ne trouvera pas le récepteur et il passera 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 protéine qui va entraîner une réaction **anticorps** de notre organisme et bloquer l'arrivée du virus pathogène à la surface de nos cellules. C'est le principe de cette vaccination : **interposer des anticorps entre la « tête chercheuse » et le récepteur.**

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 acides aminés pour la production de 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 déceler 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 protéine 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 budgétaire 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 et sa durée ?

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. Si la Covid-19 devient une infection saisonnière comme la grippe il suffira d'avoir une durée de protection de 4 à 5 mois pour que la partie soit gagnée. Or les résultats publiés montrent que les taux d'anticorps sont encore significatifs 6 mois après la vaccination par ARNm. Oui mais alors, comme il y a des variants il va falloir changer de vaccin chaque année comme pour la grippe ? Non car les Coronavirus sont connus pour subir des mutations légères peu profondes contrairement aux virus de la grippe. De ce fait on peut penser que les candidats vaccins développés actuellement auront toujours une bonne efficacité contre les variants du SARS-Cov-2. Récemment des variants ont été découverts en Angleterre et en Afrique du Sud plus contagieux mais pas plus virulents n'entraînant pas d'infections plus graves. A supposé qu'il apparaisse des variants très différents du SARS-Cov-2 , l'avantage de l'approche ARNm est que l'industrie serait en mesure de mettre au point, rapidement en 6 semaines, un vaccin contenant plusieurs ARNm provenant de souches différentes. On aurait alors comme pour la grippe un vaccin contenant plusieurs souches (4 pour la grippe).

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 50 % 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. Elles pourront l'être plus tard. Certains ont suggéré d'attendre 3 mois après l'infection pour recevoir le vaccin.

Stratégie de vaccination ? :

En situation de pandémie c'est la vaccination de masse, **au plus vite**, qui s'impose. Or on assiste actuellement à un pas de tango vis à vis de la vaccination. Une performance en France de 350 vaccinés par semaine alors que certains pays vaccinent 100 fois plus...Je ne peux pas m'empêcher d'avoir une pensée pour Charles MERIEUX, et LAPEYSSONIE (Médecin militaire connu pour sa « ceinture de la méningite » Africaine) ainsi que pour le Service de Santé Brésilien qui ont vacciné **10 millions de Brésiliens en une semaine soit 90 millions en un peu plus de 2 mois !...C'était en 1974, nous sommes en 2021...** l'épidémie de méningite A qui sévissait dans le pays a été ainsi jugulée. Je me permets de souligner que Charles Mérieux, alors patron d'industrie, avait proposé son vaccin GRACIEUSEMENT et établi un pont aérien de Lyon à Sao-Paulo. Le règlement est venu bien plus tard à un prix de production. C'était une autre époque ...A noter que la méningite de type A sévit habituellement en Afrique et qu'au Brésil on s'attendait plutôt à voir sévir un type C...

Quel vaccin accepter ?

Nous avons vu que tous les candidats vaccins passent à travers l'évaluation et les décisions de structures médico-scientifiques qui jugent de leur efficacité, de leur innocuité et de leur utilité. Rappelons-les : l'AEM (Agence Européenne du Médicament), l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament), la FDA (Food and Drug Administration). Ces administrations peuvent refuser l'homologation du vaccin ou du médicament. Par conséquent une fois homologué un vaccin est jugé utile et sûr. Le choix devient alors une question de décisions au niveau du pays. 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 on peut supposer 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. Comme nous l'avons déjà dit certains ont suggéré d'attendre 3 mois après l'infection pour recevoir le vaccin.

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. Un taux de protection de 70% serait suffisant pour protéger la population à condition qu'un nombre suffisant soit vacciné.

Vu les résultats publiés actuellement, j'attends personnellement avec impatience le moment où je pourrai me faire vacciner avec le vaccin à base d'ARNm sans aucune réticence. L'ARNm est à l'extérieur du noyau dans le cytosol en mono brin et non concerné par un risque d'insertion dans le noyau.

N'oublions pas qu'on se vaccine pour soi mais aussi pour les autres pour ceux qui nous entourent.

Bonne vaccination !

Bernard IVANOFF
Dr. Pharmacie
Retraité OMS

Bernard IVANOFF a travaillé en Afrique en tant que chercheur et directeur d'un laboratoire à Franceville au Gabon, puis à l'OMS.