



# 10 QUESTIONS SUR LA VACCINATION

## COVID-19



Une cellule de veille et de pilotage sur la vaccination Covid 19 s'est mise en place avec pour objectif de réaliser un travail bibliographique sur le sujet en question. Constitué des Docteurs A. GREDER, M-A. DOMMERGUE, C. NEULIER, F. SAMDJEE, V. HENTGEN, R. AZARIAN, F. BRUNEEL, S. MARQUE-JUILLET, D. ROMAIN, M. BOUCHARLAT, A. BUONACCORSI, AC. De REBOUL et M. VANDERSCHOOTEN, le groupe a réalisé ce document visant à répondre aux principales questions sur le sujet en l'état des connaissances à ce stade.

## 1. DOIT-ON SE REJOUIR D'AVOIR UN VACCIN ANTI-COVID19 AUSSI RAPIDEMENT ?

Oui, c'est une bonne nouvelle car c'est actuellement le seul espoir de contrôle de cette pandémie. Ces vaccins ont été développés très rapidement, en conduisant en parallèle toutes les phases de développement au lieu de les faire se succéder les unes après les autres – mais sans renoncer aux contrôles de qualité à chaque étape. Ils ne seront commercialisés en France que lorsque les autorités indépendantes auront confirmé leur qualité, leur sécurité et leur efficacité. L'agence européenne est en train d'étudier le dossier d'enregistrement du vaccin à ARN commercialisé par Pfizer/BioNTec : sa décision pour une Autorisation de Mise sur le Marché est attendue pour fin décembre.

## 2. QUELS SONT LES DIFFERENTS TYPES DE VACCIN ANTI-COVID19 EN COURS DE DEVELOPPEMENT ?

Ils reposent sur des approches différentes : vaccins vivants atténués, vaccins inactivés, vaccins sous-unitaires/purifiés, vaccins à vecteur, vaccins à cellules recombinantes, vaccins génétiques (ADN, ARN), cellules dendritiques porteuse d'Ag du SRAS-CoV-2.

Voie explorée	Principe	Nombre de projets
À partir de virus atténués ou inactivés	Les vaccins contiennent des agents infectieux tués grâce à un produit chimique ou par la chaleur. Ils sont donc totalement inoffensifs, mais restent capables de susciter une réponse du système immunitaire. Ce type de vaccin demande de grandes quantités de virus.	17 projets
À partir de protéines virales	Le coronavirus possède à sa surface des pointes « spicules » 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 peuvent être fabriquées et injectées pour faire réagir le système immunitaire à ces molécules étrangères.	66 projets
À partir d'ADN ou d'ARNm viral	Une séquence génétique du virus (ADN ou ARNm) est injectée et entre à l'intérieur de la cellule humaine. Celle-ci va l'utiliser pour produire la protéine virale associée qui va faire réagir le système immunitaire.	42 projets
À partir de vecteurs viraux	Un virus atténué spécialisé (= vecteur) est utilisé pour véhiculer les éléments nécessaires à la future protection (la ou les protéine(s) d'intérêt et/ou sa ou leurs séquence(s) génétique(s)) jusqu'à nos cellules et ainsi les exposer à notre système immunitaire.	45 projets
Autres		48 projets

Source pour les chiffres : London School of Hygiene & Tropical Medicine, 15 juillet 2020.  
[https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov\\_vaccine\\_landscape/](https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/)

De nombreux candidats vaccins sont actuellement évalués en laboratoire, d'abord sur des animaux et, pour certains, sur des êtres humains volontaires.

Citons les 4 premiers dont les travaux semblent les plus avancés :

ENTREPRISE	PARTENARIAT	TYPE DE VACCIN
PFIZER	BioNTech	ARNm
MODERNA	NIH (essais) - BARDA	ARNm
ASTRAZENECA	Oxford University - BARDA	Vecteur viral
GSK	Clover Biopharmaceuticals	Protéine recombinante

Avant d'être autorisés, ces candidats vaccins doivent passer par différentes étapes.

Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV
Sécurité <u>Immunogénicité</u>	<u>Immunogénicité</u> Sécurité +/- challenge	Efficacité Sécurité	Pharmaco- épidémiologie
1ere administration chez l'homme	Définition de dose et du calendrier	Études « pivot » pour le dossier d'enregistrement	Etudes Post-AMM
N = dizaines	N = centaines	N = milliers	N > 10 000

Le contrôle qualité occupe 70 % du temps de production d'un vaccin. Les industriels réalisent à chaque étape de fabrication de nombreux contrôles relatifs à la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit (présence de la substance active dans les quantités attendues, pureté, vérification de l'élimination des produits intervenant dans la fabrication, etc...). Les conditions de mise sur le marché des vaccins sont renforcées par rapport à celles des autres médicaments via une procédure de libération des lots par l'ANSM. Cette procédure est imposée par la réglementation européenne qui exige un contrôle qualité de 100 % des lots de vaccins avant leur mise sur le marché européen par le laboratoire officiel qui en est chargé. Le futur vaccin COVID-19 sera donc soumis à l'ensemble de ces contrôles.

### 3. POURQUOI LA FRANCE N'A-T-ELLE PAS CHOISI UN AUTRE VACCIN ANTI-COVID19 BASE SUR UNE TECHNOLOGIE AYANT DÉJÀ FAIT SES PREUVES, COMME LE VACCIN UTILISÉ EN CHINE ?

Plusieurs vaccins contenant le SARS-CoV-2 entier sous forme inactivée sont en développement clinique (phases 1, 2 ou 3). Le vaccin utilisé en Chine est un vaccin inactivé contenant un adjuvant (sels d'aluminium). Les données d'efficacité et de tolérance de ce vaccin ne sont pas disponibles : pas de publications scientifiques. Il n'est donc pas possible, à l'heure actuelle, de l'utiliser. Rien ne permet de prédire une meilleure efficacité et/ou tolérance de ce type de vaccin anti-Covid19.

## 4. COMMENT FONCTIONNE UN VACCIN A ARN MESSAGER(ARNm) ANTI-COVID ?

La technologie des vaccins à ARNm est connue depuis une dizaine d'années mais, malgré son attrait (simplicité du concept, rapidité de développement et facilité de production), elle n'a pas pu bénéficier des investissements nécessaires avant la mobilisation résultant de la pandémie de COVID-19. Si ces vaccins à ARNm tiennent leurs promesses, cette technologie simple pourrait être adoptée à l'avenir pour de nombreux autres vaccins – y compris contre la grippe. Le développement de ces nouveaux vaccins n'est donc pas "parti de rien".

Les vaccins à ARNm contiennent un enchaînement de nucléotides exprimant la protéine de surface du SARS-CoV-2, encapsulés dans des nanoparticules (taille 80 nm). Ces nanoparticules sont composées de divers lipides. Deux doses vaccinales sont nécessaires.

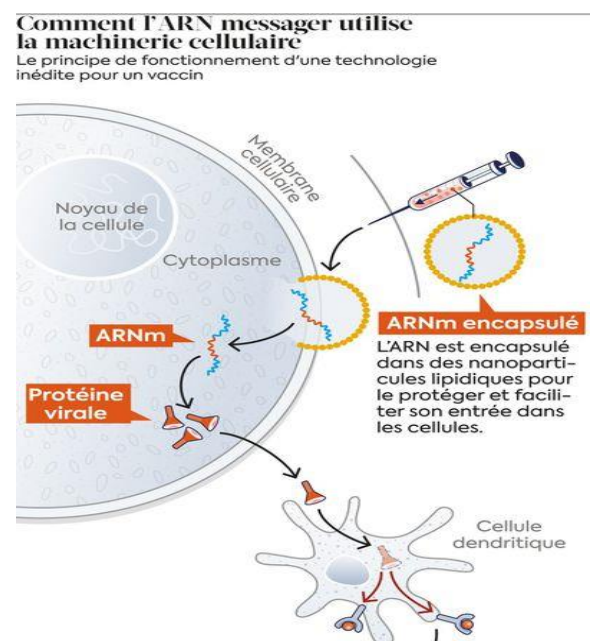
Il s'agit du vaccin dont le mécanisme d'action ressemble le plus à celui du virus naturel : c'est un morceau de code génétique à traduire en protéine, entouré d'une capsule de lipides permettant d'entrer dans les cellules humaines. Mais, à la différence du virus complet, ce type de vaccin contient UNIQUEMENT l'ARNm qui code pour la protéine de surface du virus (Spike) – il ne contient pas le matériel génétique nécessaire pour fabriquer un virus complet capable ensuite de se multiplier et de provoquer une COVID-19.

### Et les nanoparticules lipidiques ?

On appelle « nanoparticules » toutes les particules de taille comprise entre 1 et 100 nanomètres – c'est l'échelle de grandeur de nombreux virus. La tolérance aux nanoparticules dépend largement de leur composition. Certaines sont très toxiques, comme celles issues de la fumée de tabac ou des moteurs diesel. Les nanoparticules de lipides utilisées dans les vaccins à ARNm mesurent environ 80 nanomètres et sont constituées de lipides similaires à ceux que l'on trouve dans le corps humain; elles ne contiennent pas de métaux (argent, titane, or, etc.). Elles sont déjà utilisées dans plusieurs médicaments, notamment dans le traitement du cancer.

### Y a-t-il des adjuvants ajoutés dans les vaccins à ARNm ?

Non. L'activation du système immunitaire, dirigée contre la protéine de surface du virus (Spike), est directement soutenue par l'ARNm codant pour cette protéine de surface et les lipides qui l'entourent.



## 5. L'ARNM CONTENU DANS LES VACCINS A ARN PEUT-IL MODIFIER NOTRE GENOME ?

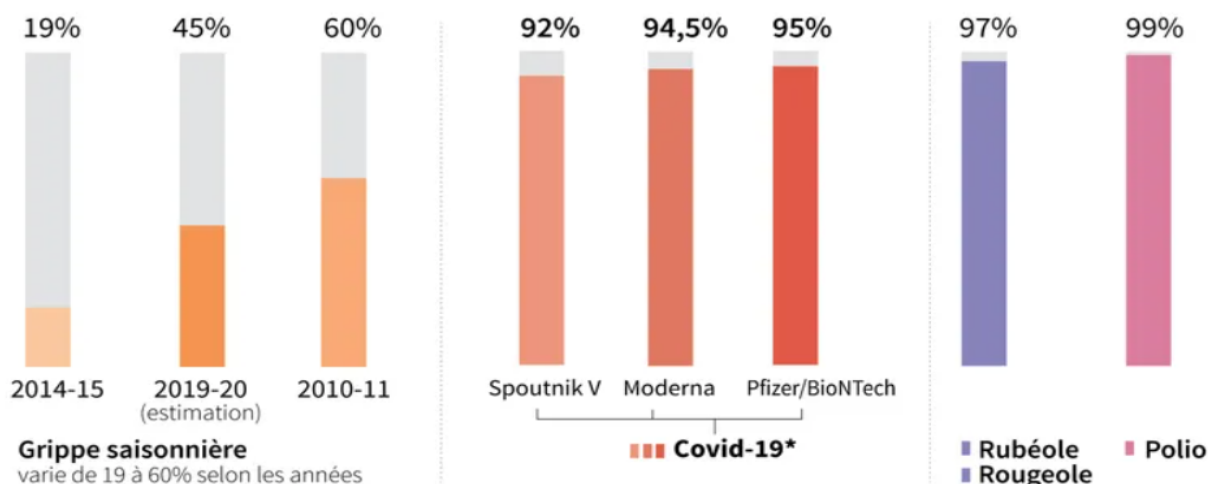
Non, les vaccins à ARNm ne peuvent pas entrer dans le noyau des cellules qui contient notre code génétique sous forme d'ADN. Les ARNm ne sont pas transcrits en ADN; ils sont directement lus et transcrits en protéines par les ribosomes dans le cytoplasme des cellules humaines qui les prennent en charge. De plus, chaque cellule de notre organisme contient de nombreuses enzymes qui dégradent rapidement les ARNm. Il est actuellement estimé que l'ARNm viral ne persiste pas plus de 1-2 jours après l'injection: il est découpé en nucléotides qui sont ensuite éliminés par la « machinerie » cellulaire.

## 6. QUEL EST L'EFFICACITE DU VACCIN A ARNM COMMERCIALISE PAR PFIZER/BIONTECH, BIENTOT DISPONIBLE EN EUROPE ?

Les données publiées de l'essai clinique évaluant l'efficacité de ce vaccin *versus* placebo rapportent une excellente efficacité sur la prévention de la maladie Covid-19 : baisse de 95% dans le groupe vacciné, avec un schéma à 2 doses espacées de 3 semaines.

### L'efficacité des vaccins

Comparaison entre quelques vaccins couramment employés et trois vaccins contre le Covid-19 en cours de tests cliniques



Sources : CDC, Moderna, Pfizer, autorités russes

\*Efficacité selon les 1<sup>er</sup> résultats d'essais cliniques communiqués

Tableau comparatif sur l'efficacité vaccinale • Crédits : LAURENCE SAUBADU, ALAIN BOMMENEL - AFP

AFP

## 7. QUELLE EST LA DUREE DE PROTECTION DES VACCINS A ARN ?

On ne sait pas encore. En effet, il est possible que l'efficacité des vaccins à ARNm reste très élevée (95%) pendant des années, ou qu'elle diminue après 3-4 mois pour se stabiliser ensuite, ou encore qu'elle diminue de manière continue. Ainsi, on ne peut pas encore exclure qu'une vaccination périodique (annuelle ?) soit nécessaire pour les personnes à risques, comme c'est le cas avec la grippe.

### Quel est son effet sur le portage du virus ?

Alors que l'efficacité sur la maladie est démontrée, on ne sait pas encore si les vaccins à ARNm empêchent le portage (infection sans symptômes) et donc la transmission du virus.

### Que se passera-t-il si le virus mute étant donné que les vaccins à ARNm sont basés sur la protéine de surface ("Spike") du virus, qui peut se modifier...?

Les mutations dans la séquence de la protéine Spike surviennent constamment, mais elles ne modifient pas fondamentalement les caractéristiques du virus. Si cela devait être le cas un jour – au point de rendre les vaccins basés sur la séquence actuelle inefficaces – il faudrait adapter les vaccins, par exemple en changeant simplement la molécule d'ARNm afin qu'elle code pour la protéine mutée. Cette adaptation serait bien plus facile à réaliser que les modifications nécessaires pour adapter chaque année les vaccins contre la grippe.

## 8. QUELS SONT LES EFFETS SECONDAIRES DU VACCIN A ARNM COMMERCIALISE PAR PFIZER, BIENTOT DISPONIBLE EN EUROPE ?

### A court terme

Les effets secondaires observés avec les vaccins à ARNm ne sont pas différents de ceux observés dans le cadre des vaccinations habituelles. Il s'agit des réactions inflammatoires liées à la réponse normale de notre système immunitaire face à un « corps étranger ». Ce sont les réactions locales (douleur/rougeur/tension) au point d'injection et/ou générales (fièvre, fatigue, maux de tête, courbatures, etc.). Elles surviennent dans les 48 heures suivant l'injection et sont transitoires comme pour la plupart des vaccins (durée médiane de 1 jour). La fréquence des réactions locales est similaire à celle des vaccins anti-grippaux. En revanche, la fréquence des réactions générales est plus élevée (essentiellement fatigue, maux de tête et courbatures, ces symptômes étant majoritairement d'intensité faible à modérée). Leur fréquence dépend de l'âge, avec moins de réactions secondaires après l'âge de 55 ans.

### A long terme

Les effets secondaires surviennent dans les jours, les semaines et les 2 à 3 mois qui suivent une vaccination, pendant que le système immunitaire est activé. Ainsi, un recul de 6 mois est suffisant pour les identifier. Les inclusions des patients dans les études pour les 2 vaccins à ARNm ont commencé en mai et août 2020. L'autre facteur important pour estimer la sécurité d'un vaccin est le nombre de personnes déjà vaccinées sans signal d'alerte. Le nombre de patients vaccinés avec un vaccin à ARNm,

inclus dans les études (Pfizer et Moderna) est d'environ 35 000 (l'autre moitié des patients inclus ayant reçu un placebo). Il n'y a pas eu d'effet indésirable grave (EIG). Si un EIG inattendu mais rare (de l'ordre de 1 cas pour 100 000 personnes vaccinées par exemple) n'a pas encore été mis en évidence, il sera rapidement identifié : le nombre de personnes vaccinées dans le monde va rapidement augmenter. En Grande-Bretagne, l'agence compétente (NHS) a homologué ce vaccin et la vaccination a débuté. Nous pourrions « bénéficier » de l'expérience de ce pays. Il existe un suivi strict sur le long terme, qui s'applique aux vaccins comme à tous les médicaments.

### Y a-t-il un risque à se faire vacciner en cas de terrain allergique ?

Deux réactions allergiques sévères ont été signalées en Grande Bretagne, peu après le début de la campagne de vaccination avec le vaccin ARN de Pfizer. Ce vaccin est maintenant contre-indiqué en cas d'ATCD de réaction anaphylactique sévère et chez les sujets ayant une prescription d'adrénaline injectable en Angleterre.

### Quelles sont les autres contre-indications des vaccins à ARN anti-Covid19 ?

La grossesse et la population pédiatrique, faute de données à l'heure actuelle. En cas d'affection aiguë (fièvre, etc.), il est conseillé de repousser la vaccination jusqu'à sa résolution.

## 9. QUELLES PERSONNES POURRONT ETRE VACCINEES EN PRIORITE ?

La haute Autorité de Santé a établi la liste des priorités.

[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3197104/fr/strategie-vaccinale-contre-le-sars-cov-2](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3197104/fr/strategie-vaccinale-contre-le-sars-cov-2)

Le but premier de la vaccination n'est pas d'éliminer le virus SARS-CoV-2 (comme celui de la polio ou de la rougeole), mais de protéger les personnes à risques élevés de complications. L'objectif est donc d'atteindre un taux de vaccination élevé parmi les personnes âgées ou avec des facteurs de risque prédisposant aux formes graves de Covid-19 (diabète, hypertension, etc.) et chez leurs proches, que ce soit à titre privé ou professionnel. Lorsque suffisamment de vaccins seront disponibles, les adultes en bonne santé qui souhaitent éviter la COVID-19 pourront également être vaccinés.

## 10. PEUT-ON SE FAIRE VACCINER SI L'ON A DEJA ETE INFECTE PAR LE SARS-COV-2 ?

Il ne semble pas y avoir de risque à vacciner une personne ayant déjà été infectée. En effet, dans les essais cliniques du vaccin Pfizer, certains sujets avaient un ATCD de Covid-19.

La proposition d'une sérologie pré-vaccinale ne fait pas partie à ce jour des recommandations.



**CENTRE HOSPITALIER  
DE VERSAILLES**