

de biologie de secteur libéral, puis les pharmacies et les cabinets infirmiers, ont été en capacité de répondre à la demande très forte de dépistage auprès de la population, nécessitant parfois une réorganisation majeure de leurs modes de fonctionnement.

En termes de communications, une des difficultés a été l'assimilation des données virologiques par le grand public. Les notions de RT-qPCR, de charge virale, de tests antigéniques rapides, de performances de tests (sensibilité, spécificité...), d'interprétation des résultats, de délai et traçage des résultats sur la plateforme SI-DEP... ont fait l'objet de nombreux malentendus, sans parler de la compréhension de concepts immunologiques relatifs à la réponse humorale (anticorps)

ou cellulaire, en rapport avec la protection individuelle et l'immunité de groupe.

Par ailleurs, au niveau international et notamment européen, une harmonisation des stratégies de diagnostic serait à promouvoir afin d'améliorer la clarté et la cohérence des messages à délivrer auprès des populations.

L'adaptation des stratégies de dépistage et de diagnostic au gré de la progression des connaissances de cette nouvelle pathologie est un des objectifs ambitieux et complexes pour la maîtrise de cette pandémie. À la fin de la pandémie, l'analyse des différentes étapes de gestion sera à réaliser afin d'ouvrir les perspectives en vue de la gestion de la prochaine crise sanitaire. ♥

De la fabrication des vaccins à la stratégie vaccinale

La pandémie liée au virus Sars-Cov-2 a créé une situation inédite et a provoqué, dans de nombreux domaines, des modifications radicales, et probablement durables, de nos manières de vivre, travailler, produire... Ce fut en particulier le cas de la production des vaccins, mais aussi de l'expertise vaccinale.

Conception et production de vaccins en un temps record : un exploit inédit

Dès la reconnaissance de la pandémie, il est apparu que la vaccination jouerait un rôle fondamental dans sa solution, certitude associée à un certain scepticisme, lié notamment au souvenir de la pandémie H1N1 de 2009. Pourtant, la pandémie grippale était attendue, des vaccins « maquettes » avaient été préenregistrés au niveau de l'Europe, les outils industriels permettant la production annuelle des vaccins grippaux saisonniers pouvaient aisément être reportés sur la production de vaccins pandémiques. Bien que la vaccination ait pu démarrer environ six mois après les premiers cas, son impact sur la dynamique de la pandémie s'avéra faible.

Au début de l'année 2020, la plupart des experts s'accordaient à dire qu'en l'absence de tout candidat vaccin il faudrait attendre des mois voire plusieurs années pour disposer d'un tel produit. Or, le premier vaccin anti-Covid-19 fut autorisé en Europe le 21 décembre 2019 et la campagne de vaccination a pu débiter dès la fin décembre 2021, soit moins d'un an après la déclaration de la pandémie, Israël, le Royaume-Uni et les États-Unis ayant pu débiter cette vaccination quelques semaines plus tôt. Comment ce prodige a-t-il été possible ?

De manière habituelle, l'industrie, utilisant des brevets produits par des structures de recherche académiques, procède au développement des vaccins selon des pro-

cédures standardisées et contrôlées par les agences réglementaires comportant :

- une phase préclinique avec des études chez l'animal, notamment toxicologiques ;
- un développement clinique en trois phases : les phases 1 et 2 portent sur un nombre limité de volontaires sains pour évaluer la réponse immune, choisir la dose d'antigène et le schéma vaccinal, et obtenir des données préliminaires de tolérance. Les études de phase 3, indispensables pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), impliquent plusieurs dizaines de milliers de participants, randomisés pour recevoir le vaccin en développement ou un placebo, sous le contrôle des agences réglementaires (EMA, Agence européenne des médicaments, pour l'UE). Les études de phase 3 ont pour objectif de démontrer l'efficacité et d'évaluer la tolérance ; elles durent habituellement plusieurs années. Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM), déposé lorsqu'il est complet, est examiné au sein de l'EMA par les experts du Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), ce qui permet, à l'issue de plusieurs échanges, de déboucher sur l'attribution de l'AMM par la Commission européenne.

Ces procédures ont été respectées dans leur intégralité mais de manière accélérée pour l'évaluation des vaccins anti-Covid-19. La procédure de *rolling review* a permis aux firmes de déposer au fil de l'eau les résultats de leurs études, examinées par le CHMP dans un délai contraint de quatorze jours. L'octroi de l'AMM a été effectué dans les 24 heures suivant l'avis du CHMP. Ainsi l'Europe a octroyé des autorisations conditionnelles d'utilisation, alors que les États-Unis et le Royaume-Uni ont appliqué des procédures d'autorisation d'urgence.

Daniel Floret

Professeur émérite, université Claude Bernard Lyon 1, vice-président de la commission technique des vaccinations, HAS



D'autres facteurs ont contribué à permettre cette performance.

- La séquence complète du génome du virus a été publiée trois jours après son isolement.
- L'émergence ou la réémergence de maladies infectieuses au cours des décennies précédentes (dengue, chikungunia, zika, Ebola, fièvre jaune) avait sensibilisé la communauté scientifique à la survenue inéluctable d'une pandémie, commençant le développement de candidats vaccins, notamment contre le coronavirus responsable d'une première pandémie (Sras) en 2002 et d'une épidémie limitée au Moyen-Orient (MERS-Cov) en 2012. Durant cette période a été élaboré le concept de plateforme vaccinale consistant à mettre en œuvre une procédure de développement d'un candidat vaccin non limité à la lutte contre un virus particulier mais applicable à d'autres agents par le simple remplacement de l'antigène. Ainsi, des plateformes initialement utilisées pour développer des vaccins contre zika, chikungunia ou autres ont pu être adaptées à la mise au point de vaccins contre le Sars-Cov-2.
- La situation épidémique a permis d'obtenir très rapidement dans les essais cliniques le nombre suffisant de personnes infectées permettant d'évaluer l'efficacité vaccinale. Avec un objectif initial d'efficacité minimale de 50 %, une centaine de cas d'infection dans les groupes de participants (bras) vaccinés et de ceux ayant reçu un placebo étaient nécessaires, ce qui a pu être obtenu en quelques mois.
- L'industrie a pris des risques en créant l'outil pour une production de masse de vaccins qui n'existaient pas et a commencé à produire des vaccins non encore autorisés. Il est vrai qu'elle a reçu plusieurs milliards d'argent public (notamment des États-Unis et de l'Europe), ce qui a pu aider.
- Enfin, l'intervention des États et la centralisation des discussions au niveau de la Commission européenne ont permis l'obtention d'accords sur les prix, le calendrier d'approvisionnement et la répartition des vaccins entre les États, situation contrastant singulièrement avec la cacophonie de 2009 pour la vaccination pandémique H1N1.

Mise au point de nouveaux vaccins : des plateformes diversifiées

Cette « course aux vaccins » a été l'opportunité de recours à des techniques très diversifiées de production, augmentant les chances de mise à disposition de produits efficaces. Tous ces vaccins ciblent la protéine Spike (S), qui permet la fixation du virus et sa pénétration dans les cellules, et par ailleurs composant antigénique majeur du virus Sars-Cov-2.

- Les techniques classiques comprennent les vaccins vivants atténués, dont aucun n'a abouti à ce jour. Des vaccins fabriqués à partir de virus entiers inactivés ont été développés en Chine et largement utilisés, notamment dans les pays en développement. Ces vaccins nécessitent l'adjonction d'un adjuvant et semblent

moins efficaces que leurs concurrents. Les vaccins protéiques recombinants sous unitaires sont constitués par la protéine S, produite dans des cellules vivantes (cellules d'insectes, levures...) par un processus de recombinaison génétique. Aucun de ces vaccins n'a actuellement abouti mais de nombreux vaccins sont en développement. Ils pourraient représenter une part importante des vaccins de deuxième génération. Une variante de cette technique est celle des vaccins à pseudo-particules virales.

- Les techniques innovantes comprennent :

- ◆ les vaccins nucléotidiques. Les vaccins à ARN messenger ont été les premiers à obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) alors qu'aucun vaccin n'avait été produit par cette technologie jusque-là, bien que cette technique soit développée depuis de nombreuses années [11]. Le principe consiste à administrer le matériel génétique (ARNm), qui va donner l'ordre aux cellules de l'hôte récepteur de produire la protéine S, contre laquelle on veut immuniser. Le vaccin Comirnaty (Pfizer) a obtenu une AMM conditionnelle en Europe le 21 décembre 2020 grâce à un essai clinique démontrant une efficacité de 95 % pour la prévention de la maladie Covid-19 chez les personnes âgées de 16 ans et plus, niveau d'efficacité maintenu chez les personnes présentant des comorbidités ainsi que celles âgées de plus de 65 ans. Le deuxième vaccin ARNm Spikevax (Moderna) obtenait le 6 janvier 2021 son AMM conditionnelle dans la même indication chez les personnes âgées de 18 ans et plus suite à un essai démontrant des niveaux d'efficacité comparables. Les recherches pour la mise au point de vaccins ADN (consistant à injecter directement les gènes qui codent pour la protéine antigénique) sont en cours, un vaccin de ce type semble être utilisé en Inde ;

- ◆ les vaccins à vecteur viral (déjà utilisés pour la production de vaccins contre la dengue et des vaccins contre Ebola) représentent la seconde technique innovante. Le principe consiste à modifier le génome d'un virus pour que celui-ci ne puisse se répliquer chez l'homme, et y incorporer les épitopes codant pour l'antigène contre le lequel on veut protéger, lequel sera produit par les cellules de l'hôte. À ce jour, deux vaccins utilisant des adénovirus ont obtenu une AMM en Europe. Le vaccin Vaxzevria (AstraZeneca-université d'Oxford) utilise un adénovirus de chimpanzé et a obtenu une AMM conditionnelle en Europe le 29 janvier 2021 pour l'immunisation active contre le Covid-19 chez les personnes âgées de 18 ans et plus, suite à un essai démontrant une efficacité de 62,17 %. Un deuxième vaccin anti-Covid-19, Janssen (Johnson & Johnson), a obtenu son AMM conditionnelle le 11 mars 2021 dans les mêmes indications suite à un essai clinique démontrant une efficacité de 66,9 % contre les formes symptomatiques de la maladie, y compris chez les personnes présentant des comorbidités. Ce vaccin utilisant comme vecteur l'adénovirus 26 a pour avantage de permettre un schéma vaccinal à une dose, alors que les précédents en nécessitent deux.

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 66.

Un autre vaccin adénovirus, Spoutnik V (firme russe Gamaleya), est utilisé largement dans le monde mais n'a, à ce jour, pas obtenu d'AMM en Europe. Ce vaccin comporte un schéma à deux doses utilisant un ADV 26 pour la première dose et un ADV 5 pour la seconde.

Une stratégie vaccinale évolutive

La stratégie vaccinale a été anticipée dès juillet 2020 dans une note de cadrage de la HAS [32] envisageant quatre scénarios : circulation active du virus sur le territoire national, circulation active du virus dans certaines régions ou territoires, épidémies limitées à des *clusters*, ou pas de circulation virale.

Les objectifs recherchés dépendront notamment du type d'action du/des vaccin(s) :

- réduire le poids de la maladie en prévenant les formes symptomatiques, les formes graves, les décès ;
- réduire la transmission et contrôler l'épidémie ;
- maintenir les activités essentielles du pays.

Chacune de ces situations et objectifs amèneront à choisir des populations différentes à cibler en priorité, en tenant compte des caractéristiques des vaccins et des doses prévisibles de vaccins disponibles.

Cette stratégie a été précisée dans un avis de la HAS du 27 novembre 2020 [31], dans un contexte de circulation active du virus sur la totalité du territoire et d'une efficacité démontrée des premiers vaccins limitée à la prévention des formes symptomatiques de Covid-19 sans données probantes sur la prévention de l'infection et la transmission. La stratégie initiale a donc visé à prévenir les formes graves, les hospitalisations et les décès, à maintenir le fonctionnement des activités essentielles du pays et notamment de son système de santé, en prenant en compte une allocation progressive et limitée des doses de vaccin. Cela imposait une priorisation concernant :

- les personnes les plus à risque de formes graves et de décès. L'âge est le facteur majorant essentiel, avec un risque qui augmente de manière exponentielle après 50 ans. Les comorbidités, autres facteurs de risque, ont été classées après une revue exhaustive de la littérature ;
- les personnes les plus exposées. Les personnes résidant dans des structures d'hébergement en collectivité (Ehpad et unités de soins de longue durée, USLD) cumulent promiscuité, difficulté à appliquer les mesures de distanciation, comorbidités et âge. Sont également concernés les professionnels de santé, les brancardiers, les travailleurs sociaux et professionnels du secteur des services à la personne.

Un phasage en cinq stades a ainsi été proposé, partant des résidents des établissements accueillant des personnes âgées (Ehpad et USLD) et des personnels les plus à risque de ces établissements. Les phases suivantes voyaient se succéder les classes d'âge décroissantes (plus de 75 ans, puis 65-74 ans, puis 50-65 ans), avec priorisation des personnes atteintes de comorbidités. Les personnels de santé et du médico-social âgés de

plus de 50 ans apparaissaient à la phase 2 avec généralisation à la phase 3, ainsi que les opérateurs essentiels en contact avec le public ou indispensables aux activités économiques du pays. La phase 4, supposant la fourniture de doses suffisantes de vaccins, permettait d'inclure les personnes vulnérables et précaires du fait de leur mode de vie (SDF, en foyer, en prison...) et les personnels les prenant en charge, ainsi que les personnes particulièrement exposées du fait de leurs conditions de travail (abattoirs, ouvriers du bâtiment...). À la phase 5, la vaccination est généralisée à toutes les personnes de 18 ans et plus.

Si dans l'esprit ce phasage a été globalement respecté, il ne l'a pas été dans les détails. Les enquêtes faisant état d'une forte réticence de la population vis-à-vis de cette vaccination ont probablement été à l'origine d'une prudence excessive, notamment pour les professionnels de santé. Les difficultés logistiques soulevées par la vaccination dans les Ehpad ont amené les autorités de santé à un télescopage des phases sans prendre en compte le niveau de couverture vaccinale obtenu pour le passage à la phase suivante, toutes mesures ayant eu finalement un impact positif sur la dynamique de la campagne, commencée dans les derniers jours de l'année 2000.

Cette stratégie n'a pas cessé d'évoluer en fonction de l'épidémiologie, de l'apparition des variants (amenant notamment à recommander une priorisation de l'administration de la première dose en allongeant les délais entre deux doses), de l'octroi séquentiel d'AMM pour les différents vaccins, ainsi qu'en fonction des remontées d'effets indésirables graves de certains vaccins (limitation de l'utilisation du vaccin Vaxzevria aux personnes âgées de plus de 55 ans du fait de la survenue de cas graves de thrombose avec thrombocytopenie chez les personnes les plus jeunes). L'obtention de données concordantes sur l'efficacité des vaccins sur l'infection a amené au recentrage des objectifs, étendus à la limitation de la circulation du virus. Ainsi, la vaccination a pu cibler plus rapidement que prévu les personnes jeunes, moins affectées par les formes graves de la maladie. Dans cet esprit, la vaccination a été étendue aux adolescents de 12 à 17 ans dès que les vaccins ARNm ont obtenu une extension de leur AMM dans cette tranche d'âge.

L'obligation vaccinale des soignants fut (logiquement) une décision politique, dont la HAS avait évoqué le bien-fondé dès lors que l'efficacité vaccinale vis-à-vis de l'infection et de la transmission était établie. Dernière en date [30], la recommandation de la pratique de rappels s'est imposée dès lors que les études mettaient en évidence une baisse de la protection avec le temps, probablement majorée par l'émergence du variant Delta, échappant partiellement à l'immunité vaccinale.

D'autres chantiers se profilent avec l'arrivée de nouveaux vaccins, la problématique de l'immunité de groupe et la vaccination des enfants, l'arrivée de nouveaux variants, et l'évolution à long terme de cette pandémie hors du commun. Le bout du tunnel est-il réellement en vue ?