



Anticorps se fixant sur les spicules d'un coronavirus. Image : modifiée d'après HFCM Communicatie

## COVID-19 ET VACCINS

### 12 QUESTIONS-RÉPONSES

De très nombreuses équipes publiques et privées ont travaillé dès le mois de janvier 2020 au développement d'un vaccin contre le SARS-CoV-2, responsable de la COVID-19. Que connaît-on réellement aujourd'hui sur de potentiels vaccins ? Le Leem (Les Entreprises du Médicament) a posé 12 questions à des spécialistes du secteur. Voici leurs réponses.

Près de 200 projets  
de vaccins en cours  
de développement

4 grandes voies  
technologiques  
étudiées

15 milliards de  
doses attendues  
par l'OMS

- Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN de la famille des coronaviridés et du groupe des bêtacoronavirus, comme ceux responsables du SRAS et du MERS. Ce virus est plus contagieux que ceux précédemment cités mais avec un moindre taux de mortalité.
- Les coronavirus présentent de petites protubérances, en surface de leur enveloppe, leur donnant un aspect de couronne (corona en latin).
- Les coronavirus peuvent provoquer des maladies chez l'animal et l'homme allant d'un simple rhume (certains virus saisonniers sont des coronavirus) à des pathologies plus graves comme les détresses respiratoires du MERS, du SRAS ou de la Covid-19.

## QUESTION 1 : Que doit-on savoir du virus pour pouvoir fabriquer un vaccin ?

Pour mettre au point un vaccin contre une maladie virale, il faut connaître intimement le virus qui en est à l'origine puisque le vaccin sera fabriqué à partir de certaines parties du virus qui feront réagir notre système immunitaire. Cette réponse sera mémorisée et permettra à notre organisme une réponse rapide et efficace lors de la « vraie » rencontre à venir avec le virus. Il faut donc :

- l'isoler et réussir à en obtenir une quantité suffisante en laboratoire pour l'étudier,
- connaître ses constituants (gènes, protéines, les éléments dont il a besoin pour se multiplier à l'intérieur des cellules humaines) afin de comprendre comment il infecte les cellules humaines. Ces connaissances permettront d'explorer ensuite les stratégies pour bloquer son entrée dans la cellule ou bloquer sa multiplication une fois entrée dans la cellule.

## QUESTION 2 : Quelles sont les différentes pistes de vaccins explorées aujourd'hui ?

En juillet 2020, 218 projets de vaccins sont en cours de développement. Plus le nombre de vaccins à l'étude sera important, plus les chances de développer un vaccin sûr et efficace seront importantes. En effet, le développement d'un vaccin est un processus complexe à haut risque d'échec.

189 en préclinique   14 en phase I   10 en phase I/II   2 en phase II   2 en phase II/III

Plusieurs technologies sont étudiées avec des vaccins basés sur une version atténuée ou inactivée du virus original, des vecteurs modifiés avec des parties du SARS-CoV-2 ou encore, une information génétique du virus, sous forme d'ADN ou d'ARN, qui est directement utilisée comme vaccin.

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/)

### QUESTION 3 : Quand un vaccin contre le SARS-CoV-2 sera-t-il disponible ?

En matière de lutte contre la COVID-19, tous les acteurs, publics comme privés, sont mobilisés pour aller vite, y compris les agences réglementaires dans le respect des plus stricts critères de qualité, de sécurité et d'efficacité applicables.

- Les délais d'autorisation de lancement des essais cliniques sur les vaccins ont été ramenés à une dizaine de jours dans certains cas, face à la situation d'urgence.
- L'EMA (Agence européenne du médicament) a mis sur pied un groupe de travail (ETF) pour offrir un soutien scientifique dès les premiers stades de la mise au point, afin de permettre une évaluation accélérée des données définitives après l'achèvement des essais cliniques.
- Le système réglementaire de l'Union européenne prévoit un système d'autorisation conditionnelle avec les premières données obtenues. Les titulaires sont tenus de compléter ces données par la suite. En outre, la Commission réduira le délai nécessaire pour mener à bien la procédure d'autorisation, en raccourcissant la période de consultation des États membres.
- En temps normal, l'emballage et l'étiquetage doivent être fournis dans toutes les langues de l'Union européenne. La Commission proposera aux États membres d'assouplir les exigences linguistiques et prévoit d'assurer des présentations multidoses pour les vaccins contre la COVID-19 afin de faciliter un déploiement plus rapide d'un nouveau vaccin et une répartition plus homogène des doses entre les États.

### QUESTION 4 : Quels sont les défis spécifiques du développement d'un vaccin contre le SARS-CoV-2 ?

**Défi 1 :** Pour se protéger contre toutes les formes de la COVID-19, et donc aussi contre le risque de transmission, il faudrait disposer de vaccins capables d'induire et de maintenir des réponses immunitaires assez fortes et durables au niveau des voies d'entrée du virus (muqueuses du nez et de la gorge).

**Défi 2 :** Induire des réponses vaccinales protectrices chez de jeunes volontaires en bonne santé est déjà un défi. Mais il est encore plus difficile d'induire ces réponses chez des personnes fragilisées par le grand âge, l'obésité, la maladie ou les traitements médicaux qui freinent les défenses immunitaires. Pour certains vaccins, des adjuvants particulièrement efficaces sont souvent nécessaires pour protéger ces populations vulnérables.

**Défi 3 :** Malgré l'urgence, mettre en place des essais cliniques générant des données de qualité et robustes sur la tolérance et la sécurité des vaccins dans un temps très court - ces étapes de développement prennent habituellement plusieurs années - et avec une pandémie qui évolue rapidement dans le temps et d'un continent à l'autre (ce qui complexifie le recrutement des patients pour les essais). Il est indispensable de disposer d'un niveau de connaissance important avant d'immuniser potentiellement l'ensemble de la population mondiale.

**Défi 4 :** La production de vaccins à grande échelle nécessite des usines high-techs qu'il faut construire et faire certifier, ainsi que des équipes formées et disposant de la bonne expertise. C'est la raison pour laquelle l'urgence de la COVID-19 pousse les entreprises à conclure des partenariats (production par des tiers ou façonniers) ou à commencer à construire les chaînes de production avant même de savoir si leur vaccin sera efficace et bien toléré.

## QUESTION 5. Qui lance et finance les essais cliniques ?

De grandes entreprises du médicament et de grandes biotechs ou centres de recherche se sont positionnés dans la course au vaccin contre la COVID-19. De nombreuses alliances se sont formées, notamment entre acteurs publics et acteurs privés.

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

On estime qu'en temps normal le développement d'un vaccin, de sa découverte jusqu'à sa mise à disposition, peut durer au minimum dix ans et demander un investissement de plus d'un milliard de dollars avec un risque global d'échec de 94 %.<sup>1</sup>

## QUESTION 6. Même si un vaccin montre son efficacité, quel temps faudra-t-il pour le produire en grande quantité ?

Le délai de 18 à 24 mois annoncé est une vraie performance et nécessite que soient menés de front les essais cliniques, les investissements dans la capacité de production et la sécurisation de l'approvisionnement en matières premières pour que la production puisse débuter dès la fin de ces essais, voire avant. La date de disponibilité d'un vaccin variera en fonction des succès ou des échecs de développement des différents candidats vaccins en lice, des procédés existants et de la construction, en parallèle des phases d'essais, des chaînes nécessaires à la production du vaccin. En temps normal, l'enregistrement et la validation d'un site de production répondant aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF ou GMP en américain) peut prendre jusqu'à trois ans. L'accélération de la production du nouveau vaccin COVID-19 dépend donc étroitement du procédé technologique choisi, des connaissances déjà existantes pour la future production de ce vaccin et des possibilités d'accélérer les procédures réglementaires.

<sup>1</sup> Nature Reviews. Drug Discovery. Volume 19. May 2020. 305.

### **QUESTION 7. Comment la qualité de la production et de la distribution d'un vaccin est-elle surveillée ?**

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.

Les contrôles sont effectués en routine sur des échantillons de produits finis, mais également sur des produits en cours de fabrication, avec quatre éléments testés :

- son identité, c'est-à-dire l'adéquation du produit fini avec ce qui est attendu,
- son activité en laboratoire ou chez l'animal,
- la stabilité de ses composants,
- l'absence de contamination par des micro-organismes étrangers.

### **QUESTION 8. Où seront produits les vaccins ?**

L'Europe est leader de la production de vaccins, avec 27 sites de production répartis dans 11 pays de l'UE. L'Europe produit chaque année 1,7 milliard de doses de vaccins, soit 76 % de la production mondiale. Le choix des usines de production du vaccin COVID-19 va dépendre du type de vaccin à produire et du procédé technologique employé. La pression est extrêmement forte sur les producteurs de vaccins pour anticiper la production de vaccins contre la COVID-19, sans attendre les résultats des recherches en cours, tout en assurant la production normale d'autres vaccins. La Fondation Bill and Melinda Gates a annoncé qu'elle s'engageait à construire des usines pour 7 vaccins contre la COVID.

Pour autant, la localisation d'un site industriel sur une zone géographique donnée ne signifie pas que la production de ce site sera entièrement dédiée à cette zone :

- des sites de production peuvent produire pour approvisionner tous les continents,
- les différentes phases de production d'un vaccin peuvent être réalisées sur plusieurs sites différents (production de l'antigène, remplissage et lyophilisation, conditionnement).

Les vaccins qui seraient in fine distribués en France pourront donc être produits sur plusieurs continents.

### **QUESTION 9. Comment les vaccins COVID-19 seront-ils distribués ? Y aura-t-il une répartition au niveau mondial ?**

Compte tenu de l'urgence de la situation, que ce soit dans les pays à hauts revenus ou les pays à plus faibles ressources, il sera nécessaire de travailler très étroitement entre gouvernements, organisations supranationales (Union européenne) et organisations internationales (OMS entre autres). Les entreprises du médicament s'engagent tout particulièrement à ce que les vaccins développés soient mis à disposition de tous, partout dans le monde, sous réserve bien entendu qu'ils franchissent avec succès les différentes étapes de développement.

## QUESTION 10. Le vaccin contiendra-t-il des adjuvants ?

Pas forcément, puisque les vaccins vivants (englobant aussi les vaccins vectorisés) sont suffisamment immunogènes, parfois avec une dose seulement, et ne nécessitent pas d'adjuvant tandis que la plupart des vaccins inactivés nécessitent l'ajout d'un adjuvant. Généralement, l'intérêt d'un adjuvant, qui augmente la réponse immunitaire, est de :

- réduire la quantité d'antigène par dose : c'est notamment intéressant en cas de pandémie où la fabrication d'un nombre suffisant de doses de vaccin peut être un facteur limitant la vaccination,
- réduire le nombre de doses nécessaires pour assurer une bonne immunisation,
- renforcer la réponse immunitaire chez des personnes « faibles répondeurs » ou avec un certain degré d'immunosuppression (notamment les personnes âgées).

Le développement des vaccins SARS-CoV-2 étant encore à des stades très précoces, il est encore trop tôt pour identifier ceux nécessitant des adjuvants et le type d'adjuvant à utiliser.

## QUESTION 11. Combien de doses y aura-t-il pour le(s) vaccin(s) COVID ? Qui sera prioritaire ?

Il est encore difficile de répondre à cette question puisque les schémas vaccinaux pourraient varier d'un vaccin à l'autre et seuls les développements cliniques permettront de déterminer précisément le nombre de doses nécessaires. L'OMS estime que la population mondiale devra être vaccinée avec deux doses de vaccins<sup>2</sup>, ce qui représente 15 milliards de doses de vaccins. Toujours selon l'OMS, 3 groupes de personnes devraient être prioritairement vaccinés :

- les travailleurs en première ligne comme les médecins, le personnel soignant ...,
- les personnes les plus vulnérables comme les personnes âgées
- les personnes vivant dans un environnement à transmission élevée (maisons de santé, EHPAD, bidonvilles urbains...

## QUESTION 12. Quelles leçons tirer de la pandémie de 2019-2020 ?

La Covid-19 a montré l'importance d'avoir un bon système de santé publique et une base industrielle capable d'assurer la recherche et la production de vaccins. La plupart des pays ont sous-estimé l'ampleur et la vitesse avec lesquelles le virus pouvait se répandre. La crise a révélé certaines lacunes dans l'anticipation et la préparation de la France à lutter contre cette pandémie comme la presque totalité des pays occidentaux. Des investissements importants doivent ainsi être réalisés dans les infrastructures scientifiques, médicales, industrielles et de santé publique pour prévenir, détecter et répondre avec efficacité et rapidité à la prochaine menace de santé publique.

---

<sup>2</sup> Dépêche AFP du 18 juin 2020.