

A

CTUALITÉS

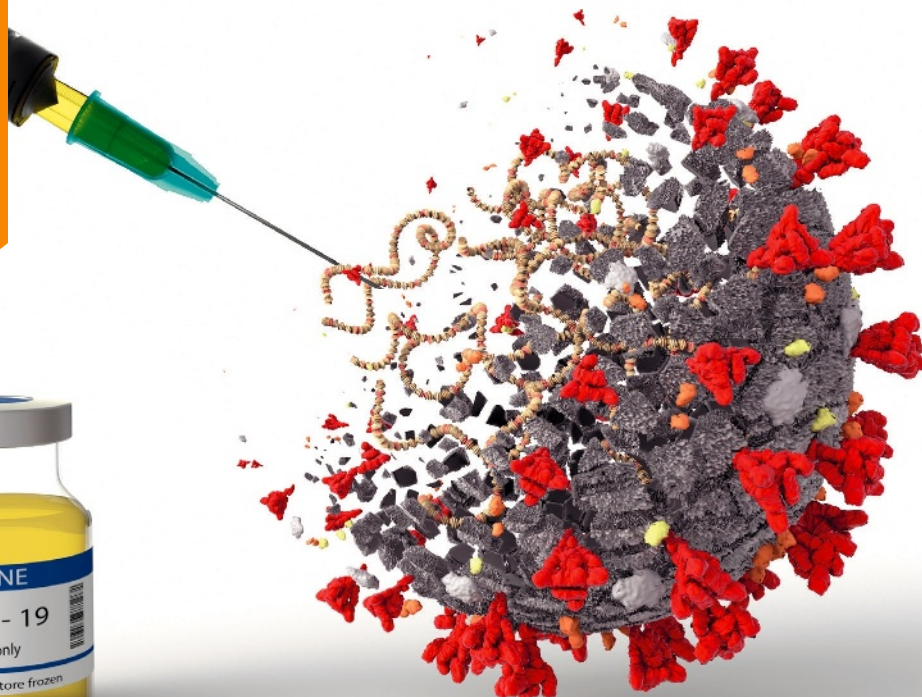
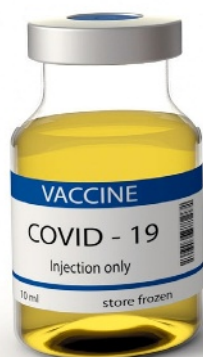
P.6 Échos des labos

P.16 Livres du mois

P.20 Homo sapiens informaticus

P.22 Questions de confiance

COVID-19 : LE POINT SUR LES VACCINS



Aujourd'hui, plusieurs centaines de candidats vaccins sont à l'étude et une dizaine sont en essai de phase III. Plusieurs seront testés par les 25 000 volontaires recrutés par l'Inserm.

Depuis son émergence sur un marché chinois, le virus SARS-CoV-2 a fait plus de 1,2 million de morts de par le monde. Pour contrer ce nouvel agent pathogène, la recherche, publique et privée, a déployé comme jamais de formidables ressources afin de mettre au point un vaccin qui pourrait libérer le monde de toute mesure de confinement. Depuis la publication de la séquence du génome viral en janvier 2020, la compétition est féroce et les annonces, plus ou moins étayées, sont nombreuses. Comment s'y retrouver ? En faisant un tour d'horizon des différents projets en lice et de leur degré d'avancement, comme s'y est notamment attelé Florian Krammer, de la faculté de médecine Icahn du mont Sinaï, à New York.

Les chercheurs ne portaient pas de rien. De fait, les coronavirus ont défrayé la chronique à l'occasion de deux épidémies, celle du SRAS en 2003 et celle du MERS en 2012. Des travaux visant à mettre au point des vaccins contre les deux agents pathogènes ont bien été lancés, mais ils ont vite été abandonnés. Néanmoins, grâce aux connaissances acquises à cette occasion et après l'obtention de la structure précise du SARS-CoV-2, la cible à privilégier pour un éventuel vaccin a vite été repérée (voir la figure page ci-contre). Il s'agit de la protéine S (pour *spike*), et plus précisément sa région RBD (*receptor binding domain*), avec laquelle le virus se fixe au récepteur (l'enzyme ACE2) des cellules qu'il va infecter.

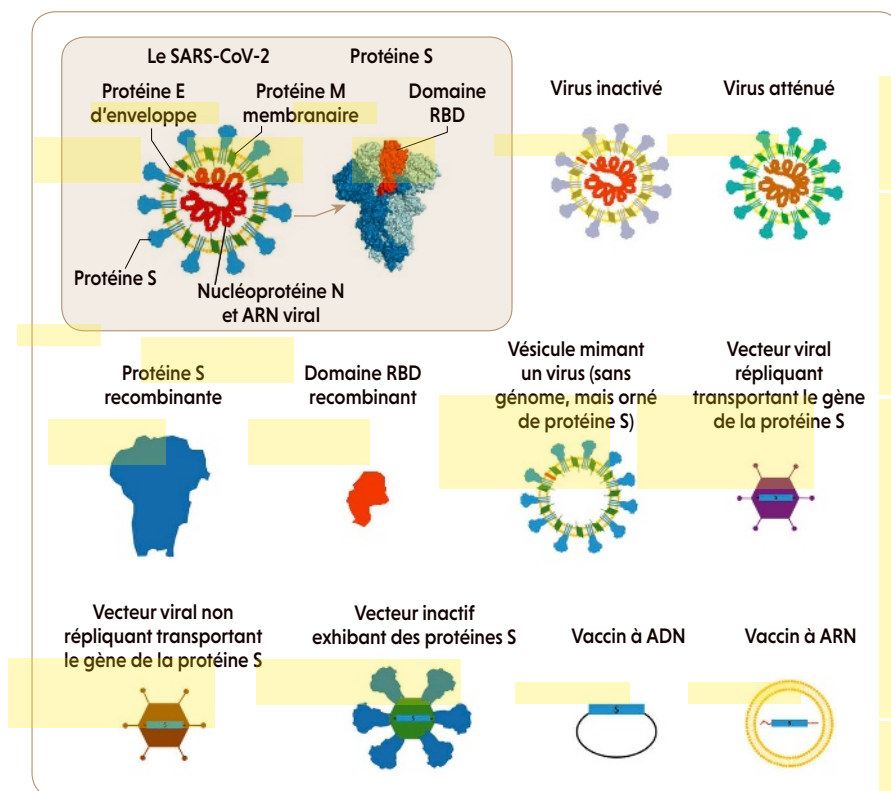
Cette identification rapide représente un gain de temps énorme dans la conception d'un vaccin, qui d'ordinaire réclame

quinze années de travaux. C'est une moyenne : celui contre les oreillons fut disponible en quatre ans, il fallut patienter trente-quatre ans pour celui contre la varicelle, et l'on attend toujours celui contre le VIH...

Contre le SARS-CoV-2, la diversité des techniques (voir la figure page ci-contre) utilisées dans l'élaboration des candidats vaccins est peut-être un facteur enjoignant à l'optimisme. À côté des méthodes traditionnelles, comme les vaccins à base de virus atténués ou inactivés, d'autres sont plus récentes et n'ont fait leurs preuves que depuis peu. C'est le cas des protéines recombinantes (fabriquées par des organismes génétiquement modifiés) et des vecteurs viraux. Enfin, les vaccins à ADN et ARN sont des méthodes qui n'ont encore jamais abouti à leur mise sur le marché.

Une course contre la montre

Quels qu'ils soient, les candidats se doivent de franchir avec succès les trois phases d'essais qui jalonnent la mise au point d'un vaccin et pendant lesquelles



Les différents types de vaccins à l'étude contre le Covid-19

on teste la toxicité, l'efficacité, le bénéfice par rapport à d'autres produits... Avec le SARS-CoV-2, on a vu à plusieurs reprises les phases des essais se chevaucher et non plus se succéder. Preuve de l'ardeur des concepteurs, le premier essai de phase I a eu lieu dès mars 2020, sous la houlette de l'Institut américain des maladies allergiques et infectieuses (le NIAID). Il est toujours en cours et les résultats sont attendus en 2022. Et à ce jour (le 6 novembre), plus de 200 candidats vaccins sont en cours de développement, à différents stades d'essai clinique (plus de 150 sont encore en phase préclinique).

Lesquels sont les plus avancés? Trois virus inactivés sont testés en phase III par des équipes des entreprises chinoises Sinovac et Sinopharm. Également en phase III, on trouve quatre vecteurs viraux non répliquants, c'est-à-dire des virus dont on a ôté le génome pour le remplacer par le seul gène de la protéine S. Le principe est que ces vecteurs «infectent» des cellules, sans entraîner de maladie, et les obligent à produire la protéine S afin que l'organisme apprenne à la reconnaître et la neutraliser quand il y sera confronté lors d'une infection au SARS-CoV-2. Cette technique a été

choisie par la société AstraZeneca en collaboration avec l'université d'Oxford, l'Institut de biotechnologie de Pékin en association avec l'entreprise CanSino Biologics Inc., l'institut de recherche russe Gamaleya, et les laboratoires pharmaceutiques Janssen.

Deux autres candidats vaccins en phase III sont fondés sur de l'ARN. Cet acide nucléique cousin de l'ADN est aussi porteur d'une information génétique (le génome du SARS-CoV-2 est sous cette forme). Le vaccin consiste en un ARN codant la protéine S qui, introduit dans des cellules, conduirait à la synthèse de celle-ci. Cette méthode est celle retenue par la société Moderna, avec le NIAID, ainsi que par le trio Pfizer/BioNTech/Fosun.

Enfin, depuis le 24 septembre, l'entreprise américaine Novavax a lancé un essai de phase III avec un candidat vaccin fondé sur une sous-unité protéique virale. Au total, dix candidats vaccins sont donc d'ores et déjà en phase III. Précisons que l'essai du ChAdOx1nCoV-19 élaboré par AstraZeneca et l'université d'Oxford a repris après une interruption de trois jours, due à l'apparition d'une maladie inexpliquée chez l'un des sujets suivis: un

comité indépendant, l'Autorité de réglementation sanitaire des médicaments (MHRA), a confirmé que le produit ne présentait pas de danger.

Deux produits sont déjà utilisés, avant la fin de la phase III: celui de CanSino est administré dans l'armée chinoise, et celui de Gamaleya (Sputnik V), au cœur de nombreuses controverses, a été approuvé en Russie et proposé à l'intérieur du pays aux militaires et aux enseignants.

Que sait-on déjà de l'efficacité des différents candidats vaccins? L'immunogénicité, c'est-à-dire la capacité à déclencher la production d'anticorps neutralisants, varie selon les produits: plus faible pour les virus inactivés et les vecteurs viraux, elle est maximale pour les protéines recombinantes, et intermédiaire pour les ARN. La tolérance est meilleure pour les protéines recombinantes et les virus atténués.

En France, l'un des projets les plus avancés (en phases I et II) est le candidat vaccin développé par le laboratoire français Sanofi avec le britannique GlaxoSmithKline sur le principe d'une protéine S recombinante. Un autre, fondé sur le virus de la rougeole, est porté par l'institut Pasteur: un essai de phase I est en cours.

Toujours en France, des essais de phases II et III sont prévus dans les prochains mois. Impliquant des groupes d'individus plus importants, l'Inserm a lancé le 1^{er} octobre une plateforme nommée Covireivac destinée à recruter des volontaires. L'objectif de réunir 25 000 personnes a été rapidement atteint.

La grande question reste: quand un vaccin fiable sera-t-il disponible? Selon les spécialistes, c'est une affaire de mois et non pas d'années. On peut donc espérer un vaccin au mieux d'ici à mi-2021. D'autant plus que plusieurs chaînes de production sont prêtes et n'attendent que le feu vert des autorités compétentes pour fabriquer à grande échelle des doses de vaccin. C'est une bonne nouvelle, même si la prudence s'impose, tant les délais ont été considérablement raccourcis. ■

LOÏC MANGIN

F. Krammer, SARS-CoV-2 vaccines in development, *Nature*, vol. 586, pp. 516-527, 2020

Retrouvez tous nos articles
sur le Covid-19 en accès libre sur
www.pourlascience.fr