

## **Pourquoi est-il compliqué de développer un vaccin contre le COVID-19 ?**

Le développement d'un vaccin qui soit démontré sûr et efficace avant son administration à des millions ou des milliards de personnes est toujours complexe – et donc lent.

**Mais des défis particuliers sont liés au COVID-19 :**

### **1. Le virus lui-même.**

Certains vaccins sont particulièrement difficiles à développer, et c'est le cas pour les vaccins contre les coronavirus... Quatre souches de coronavirus circulent de manière endémique chez l'humain, provoquant des infections respiratoires bénignes. Deux souches se sont montrées beaucoup plus virulentes, provoquant des pneumonies et des insuffisances respiratoires sévères, voire mortelles : le SARS-CoV-1 en 2002-2004 et le MERS-CoV en 2012. Le virus responsable du COVID-19 (le SARS-CoV-2) appartient à ce deuxième groupe.

Il n'existe encore aucun vaccin commercialisé contre aucun coronavirus.

Une des particularités des coronavirus est d'infecter en premier les muqueuses du nez et de la gorge... Parfois, les défenses immunitaires innées permettent de les stopper là. C'est ainsi que la plupart des malades du COVID-19 n'ont que des symptômes ORL - plus ou moins marqués. Mais si les coronavirus ne sont pas stoppés dans la sphère ORL, ils peuvent passer dans les poumons et dans le sang – et diffuser vers d'autres organes dont les cellules expriment les récepteurs aux virus (le cœur, les reins et les vaisseaux sanguins du corps entier, y compris du cerveau. C'est malheureusement le cas du virus responsable du COVID-19.

Pour protéger contre toutes les formes de COVID-19, et donc aussi contre le risque de transmission, il faudrait des vaccins capables d'induire et de maintenir des réponses immunitaires assez fortes pour protéger en permanence les muqueuses du nez et de la gorge. Or induire une immunité totale (dite « stérilisante ») n'a encore jamais été réussi par aucun vaccin.

Peut-être faudra-t-il donc se contenter de vaccins capables de **protéger contre les complications du COVID-19**, c'est-à-dire de freiner la multiplication et la dissémination du virus aux autres organes. C'est bien sûr très important ! Mais cela impliquerait un vaccin a priori inutile pour 8/10 personnes sans complications – exigeant une excellente sécurité vaccinale - et le risque de ne pas interrompre la contagion si les virus sont libres de se multiplier dans nez et gorge.

### **2. Le choix des antigènes à inclure dans les vaccins.**

Cela semble relativement simple : les spicules de la surface des coronavirus (protéine S ou Spike) sont celles par lesquelles les virus s'attachent aux récepteurs, les clefs qui leur ouvrent la porte des cellules. Heureusement, ces protéines sont bien reconnues par le système immunitaire humain – qui y réagit en induisant des lymphocytes B producteurs d'anticorps et des lymphocytes T capables de détruire les cellules infectées. Ceci est vrai pour toutes les

souches de coronavirus, y compris le SARS-CoV-1, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2 responsable du COVID-19.

Ces antigènes vaccinaux vont donc se trouver, d'une façon ou d'une autre, dans tous les candidats vaccins (vivants atténués, inactivés, portés par des vecteurs viraux ou codés par leur ARN).

### **3. Le choix des défenses immunitaires à induire.**

Les modèles animaux de vaccination ont montré que la protection après vaccin contre le SARS-Cov-1 corrélait au mieux avec le taux d'anticorps neutralisants (capable de neutraliser l'entrée des virus dans les cellules) dirigés contre la protéine S – même si des anticorps contre d'autres antigènes peuvent aussi y parvenir. Ainsi, induire des taux élevés d'anticorps neutralisants semble une bonne stratégie – visée par de nombreux candidats vaccins.

Malheureusement, il est difficile (impossible ?) d'induire seulement des anticorps neutralisants. Or les anticorps se fixant aux virus sans pour autant les neutraliser peuvent être dangereux (voir ci-dessous). Le rapport entre les anticorps neutralisants / non neutralisants pourrait donc être essentiel.

Certaines études chez l'animal ont montré que la protection contre le SARS-Cov-1 (ou le COVID-19) pouvait aussi être atteinte par des vaccins induisant essentiellement des lymphocytes tueurs contre les protéines internes du virus. Il est probable que ces vaccins agissent essentiellement contre les complications. Ainsi, certains candidats vaccins visent essentiellement la production de réponses lymphocytaires T... même si à ce jour aucun des vaccins que utilisés contre des virus ne protège essentiellement grâce à ces réponses cellulaires.

### **4. La difficulté d'induire de bonnes réponses vaccinales chez les personnes vulnérables.**

Induire des réponses vaccinales protectrices chez de jeunes volontaires en bonne santé est déjà un défi.

Mais induire ces réponses chez des personnes fragilisées par le grand âge, l'obésité, la maladie ou les traitements qui freinent les défenses immunitaires est bien plus difficile. Le vaccin contre la grippe nous le rappelle chaque année... et des vaccins avec des adjuvants particulièrement efficaces sont souvent nécessaires pour protéger ces populations.

### **5. Le risque d'un vaccin qui augmenterait la sévérité du COVID-19.**

Le COVID-19 est encore mal connu, mais sa sévérité provient clairement de réponses immunitaires inappropriées, excessives et/ou inadéquates. Ainsi, de nombreux traitements visent actuellement à freiner plutôt qu'à stimuler les réponses immunitaires / inflammatoires.

Un risque particulier est celui d'induire des anticorps capables de se fixer sur les coronavirus – mais pas à l'endroit qui bloque leur capacité à infecter des cellules (anticorps non neutralisants). Or ces anticorps peuvent faciliter l'entrée du virus dans les cellules / leur infection au lieu de la bloquer (antibody-dependent enhancement). Ce phénomène a été observé avec le SARS-Cov-1 et le MERS-CoV. Il est malheureusement suspecté qu'il pourrait donc survenir avec le COVID-19 – obligeant à beaucoup de prudence.

Or les modèles animaux permettant de suspecter / infirmer ce risque sont complexes. Et les études de vaccination classique, qui consistent à vérifier que les vaccins soient bien tolérés en suivant des volontaires pendant quelques semaines ou mois, ne pourront pas répondre à cette question : il faudra soit attendre que ces volontaires vaccinés aient été exposés au SARS-Cov-2 – soit les y exposer volontairement – ce qui n'est pas envisageable en l'absence de traitement efficace !

#### **6. La nécessité d'une production de masse, rapide... et à prix abordable pour le monde entier.**

La production de vaccins à large échelle nécessite une technologie complexe et souvent de construire des usines. C'est la raison pour laquelle l'urgence du COVID-19 pousse les sociétés à commencer la production de masse de leur candidat vaccin avant même de savoir s'il sera efficace et bien toléré...

#### **Quand peut-on donc espérer disposer d'un vaccin contre le COVID-19 ?**

A moins de renoncer aux études ayant pour but de démontrer la sécurité et l'efficacité d'un vaccin sur un nombre suffisants de personnes, le délai souvent mentionné de 12-18 mois (soit en 2021) avant un vaccin qui pourrait être utilisé en utilisant une clause d'urgence – soit avant son approbation officielle par les autorités réglementaires – semble minimum.

Rappelons qu'habituellement ce temps est d'au moins 10 ans, si ce n'est plus...