

INTERVIEW EXCLUSIVE DU PR STÉPHANE PAUL, MEMBRE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE DE L'AFA ET IMMUNOLOGISTE À SAINT ETIENNE

Stéphane Paul est immunologiste et chef d'équipe du Gimap (Groupe sur l'immunité des muqueuses et agents pathogènes) au centre hospitalier universitaire de Saint-Etienne. Il est depuis avril dernier membre expert du comité scientifique vaccins Covid-19 lancé par les ministères de la Santé et de la Recherche, il revient sur l'action de ce groupe chargé d'émettre un avis sur la stratégie de vaccination.



Vous êtes immunologiste, chercheur spécialisé dans les vaccins et membre du Comité scientifique vaccins Covid-19. Qu'y a-t-il derrière ce groupe de spécialistes ?

Ce comité a été créé en avril par le ministère des Solidarités et de la Santé. Il a pour objectif de conseiller l'Etat français pour l'achat de vaccins. Le but est de donner des recommandations, de juger quel est le meilleur vaccin, le plus avancé sur des bases scientifiques et techniques et de les classer par rapport à l'achat possible de doses. En ce moment, nous nous réunissons chaque semaine au fur et à mesure que les données arrivent.

En quoi consiste ces futurs vaccins contre le Sars-CoV-2 ?

Les méthodes diffèrent, mais tous les vaccins ont le même but : **apprendre au système immunitaire à reconnaître et à fabriquer ses propres défenses – en grande partie des anticorps neutralisants– spécifiquement contre le Sars-CoV-2. Ces défenses pourront ainsi neutraliser rapidement le virus lorsqu'elles le croiseront.** Le bénéfice d'un vaccin repose sur le fait que l'on immunise la personne sans l'infecter avec la maladie ciblée, qui peut être dangereuse. Il faut faire croire à l'organisme qu'il est agressé par le coronavirus alors qu'il ne l'est pas vraiment pour obtenir une réponse immunitaire contre le contenu du vaccin. Mais ce n'est pas le coronavirus en tant que tel qui déclenche la réponse immunitaire, mais un antigène – comme par exemple la protéine de spicule dite Protéine Spike, qui se trouve à sa surface. Ces stratégies de vaccins en cours de développement entendent donc pour la plupart la cibler directement.

Il existe plusieurs méthodes pour présenter cette protéine à l'organisme. Certaines sont anciennes et bien connues, d'autres sont plus novatrices.

- **Les vaccins inactivés ou vivants atténués contenant une forme inactivée ou atténuée du virus** qui ne peut pas causer de maladie mais qui entraîne tout de même une réponse immunitaire spécifique. C'est le modèle classique contre de nombreuses maladies : grippe et polio pour les vaccins inactivés ; rubéole, rougeole, fièvre jaune pour les atténués... Ces vaccins sont essentiellement développés par des industries chinoises

dont l'efficacité clinique est de 86% selon elles et pour lesquels les taux de séroconversion avoisinent les 100%.

- **Les vaccins à base de protéines recombinantes, qui contiennent des fragments inoffensifs de protéines qui imitent le virus Sars-Cov-2** pour entraîner une réponse immunitaire en toute sécurité. Elle consiste à introduire dans l'organisme l'antigène et à l'associer avec un adjuvant qui enverra un signal au système immunitaire pour considérer la protéine comme « dangereuse ». Cette méthode est déjà utilisée pour le vaccin contre l'hépatite B. Ce type de vaccins est développé entre autres par Sanofi-GSK, qui, fait assez rare, se sont associés pour le mettre au point.
- **Les vaccins à vecteurs viraux, qui contiennent un virus génétiquement modifié de façon à ne pas causer de maladie.** En fait, on utilise ce virus peu agressif pour l'homme comme vecteur ou cargo, dans lequel on va mettre une séquence du Spike. Ces vecteurs adénoviraux humains sont souvent associés à des rhumes et ont le désavantage du coup d'être reconnus par l'organisme et déclenche moins bien la réaction immunitaire. Le plus efficace est donc d'administrer des vecteurs adénoviraux de singes notamment ou des adénovirus moins fréquents chez l'homme. Janssen, mais aussi Astra Zeneca développent ce type de vaccin. L'efficacité serait de 70% chez le vaccin développé par Astra Zeneca. L'avantage majeur de ces vecteurs adénoviraux c'est leur cout de fabrication et les capacités de production existantes. L'institut Pasteur travaille à partir de virus de rougeole, mais ce développement est encore peu avancé. MSD travaille également sur un vecteur basé sur le virus VSV.
- **Des vaccins à ARN messenger, permettant à l'organisme de produire lui-même la protéine Spike.** L'ARN génétiquement modifié est enveloppé dans des billes de lipides qui aura tous les attributs d'un virus sans en être un. Une fois rentré dans le cytoplasme des cellules du patient, ces dernières produisent pendant environ 48h la protéine Spike, ce qui entraîne la réponse immunitaire. Cette technologie est nouvelle sans l'être. Elle a été utilisée dans différents vaccins, ou médicaments chez des patients immunodéprimés, notamment en oncologie, sans avoir eu d'alerte au moins dans des essais de phase 1 et 2. Cette technologie est simple et facile à fabriquer à partir du moment où on a la séquence du virus. Pfizer et Moderna par ex., ont pu en un mois à partir du moment où ils avaient la séquence du virus, injecté ce vaccin chez l'animal. La capacité de fabrication et de production est donc très rapide, d'où cette temporalité accélérée. A noter, l'ARN ne va jamais dans le noyau de la cellule, il reste dans le cytoplasme, il n'y a aucun risque de recombinaison génétique. L'ARN reste en moyenne 48h et disparaît.

Quand on parle d'efficacité de ces vaccins, de quoi parle-t-on : éviter la maladie ou éviter les formes graves de la maladie ?

Dans tous les essais cliniques il y a deux groupes de personnes : les personnes vaccinées et le groupe placebo à qui il n'est pas injecté de principe actif. On compte les cas de COVID avérés après vaccination dans chaque groupe. Au terme de ces

résultats, il est démontré que tous les vaccins à l'essai protègent de la maladie mais également des formes sévères. Une proportion infinitésimale fait une forme sévère malgré la vaccination. Dans les données de Pfizer on se rend compte par exemple qu'après une injection déjà plus de 50% des personnes vaccinés ne feront pas de COVID-19. Par ailleurs les données cliniques indiquent qu'on ne fait pas de COVID au moins pendant 3 mois. Les anticorps contre la maladie sont à leur maximum dans les 3 mois et puis ce taux descend et se stabilise en plateau. Reste à savoir combien de temps ce plateau protège. Nous n'avons pas assez de recul pour le savoir encore.

Autre chose qu'on ne sait pas encore, c'est si les gens vaccinés peuvent avoir encore du virus dans la sphère respiratoire supérieure (nez, bouche par exemple) qu'ils peuvent transmettre. C'est la raison pour laquelle la stratégie de vaccination est de vacciner les gens qui ont un vrai risque de faire des maladies graves pour éviter la mortalité. En revanche, vacciner les jeunes n'est pas d'actualité car nous ne savons pas encore actuellement si elle pourra casser la chaîne de transmission. Des études sont en cours pour mieux connaître ce phénomène. Ces données arrivent au fur et à mesure. Notre Comité scientifique étudie au fur et à mesure ce qui arrive pour orienter les recommandations HAS.

Peut-on dire si ces vaccins sont compatibles avec une MICI ? Quels conseils aux patients atteints de MICI ?

Pour les vaccins inactivés, on a des données pour d'autres types de vaccins qui permettent de dire que ce sera possible. On sait également que certains vaccins à ARN messager ont été utilisés dans le cancer etc. Mais dans tous les cas nous avons trop peu de données concernant les vaccins SARS CoV-2 qui peuvent nous permettre à l'heure actuelle de répondre à cette question. Les personnes immunodéprimées font partie des essais cliniques, mais en nombre insuffisant pour nous permettre de conclure. Il va falloir attendre les études que l'on réalisera après l'autorisation de mise sur le marché, et pour l'instant il n'y a pas de recommandations pour vacciner les malades immunodéprimés dans un premier temps.

Interview du 16 décembre 2020.