

Vaccination contre Covid-19, *unde venis ? quo vadis ?*

par Philippe Sansonetti

D’où vient, où va la vaccination anti-Covid ? Un an après, P. Sansonetti propose un bilan d’étape et des perspectives : succès indiscutable, avec des points faibles et des incertitudes qui imposent d’analyser objectivement ce qu’on peut désormais attendre des vaccins dans le contrôle de la pandémie.

Un an après le début de la vaccination anti-Covid-19, il est temps de faire un bilan d’étape, de « sortir le nez du guidon », se projeter sur les mois à venir et si possible en réévaluer les objectifs. La politique engagée début 2020, tout au moins dans les pays nantis, avait un objectif essentiel : protéger les sujets âgés ou présentant des co-morbidités, donc à risque de complications graves, voire mortelles. Par voie de conséquence, cette politique visait à protéger l’Hôpital et son personnel d’une implosion annoncée. En France et dans les pays occidentaux, cet objectif a été largement atteint. Même si des personnes très âgées et isolées et une fraction d’irréductibles anti-vaccins passent encore entre les mailles du filet, on constate que neuf personnes sur dix hospitalisées actuellement en unités de soins intensifs sont des sujets non-vaccinés. Bien qu’ayant atteint cet objectif primaire et l’ayant même très largement dépassé en offrant progressivement la vaccination aux 12-65 ans sans co-morbidités, deux vagues télescopées de variants génotypiques de SARS-CoV-2 – Delta et Omicron – remettent sous tension l’hôpital et ses personnels fortement éprouvés.

Pourquoi a-t-on rapidement dépassé les objectifs primaires de la vaccination **de protection contre la maladie** et entrepris progressivement la vaccination des tranches

d'âge plus jeunes, y compris maintenant les 5-11 ans ? Est-ce avec des objectifs de protection individuelle élargie de sujets qui s'avèrent progressivement à risque de complications graves alors que le virus, par variants interposés, accélère sa circulation en leur sein ? Ou est-ce avec l'objectif d'atteindre cette fameuse immunité collective, ce Graal de la vaccinologie qui permet d'espérer **l'élimination de la maladie** en arrêtant la circulation du virus ?

Une musique insidieuse semble monter, insinuant le doute sur l'efficacité de cette vaccination. Serait-ce parce que ses objectifs sont insuffisamment définis et ses résultats insuffisamment valorisés et expliqués ?

Soyons clairs : une politique de santé publique, surtout devant une pandémie de l'ampleur de Covid-19, ne peut reposer sur un seul outil, les mesures de protection physique restent essentielles en ralentissant la circulation virale et des traitements efficaces et abordables pourraient à terme consolider un trépied « hygiène – vaccination – thérapeutique ». Par ailleurs, un simple calcul arithmétique permet d'imaginer ce qu'aurait été la pression hospitalière si la vaccination n'avait permis de diminuer massivement l'incidence des formes graves de la maladie. La seule solution alternative eût été des confinements stricts et prolongés, c'est-à-dire une asphyxie socio-économique du pays.

Rapide flash-back

Retour sur image : il fut clair dès mars 2020 – confirmant la situation dramatique de la Chine puis de la Lombardie – que Covid-19 de par sa transmissibilité aérienne exceptionnelle était sans doute la pire pandémie planétaire connue depuis la grippe espagnole de 1918-19 qui avait causé entre 50 et 100 millions de décès. Seul un confinement massif – dont les conséquences économiques, sociales, sociologiques et mentales se font encore sentir aujourd'hui – nous sauva du chaos, illustrant à quel point, en Santé Publique, toute décision se pèse en termes de « risque-bénéfice ». Il fut tout aussi évident, dès venue la période de déconfinement à l'été 2020, que la société française et occidentale en général aurait du mal à adhérer au quotidien à l'exigence de mesures strictes de port du masque, de distanciation physique et bien sûr du fameux « tester-tracer-isoler »... Ce fut le début des vagues successives, car contrairement à certains fantasmes de l'époque, rien ne permettait de penser que le virus disparaîtrait de lui-même. Charles Nicolle, dans le « Destin des maladies

infectieuses » appelait déjà cette « boîte noire » le « **génie évolutif** des maladies infectieuses ». Les pays d'Asie l'avaient cependant réalisé avec des succès indéniables, aidés par l'adhésion de populations marquées ces dernières décennies par la récurrence d'émergences infectieuses, toutes zoonotiques, comme le SRAS, la grippe aviaire et l'encéphalite à virus Nipah. En tête de ces pays « vertueux », la Chine qui encore aujourd'hui s'enorgueillit du succès de sa politique « Covid-0 » combinant contrôles stricts et quarantaines aux frontières, à des opérations éventuellement massives de diagnostic devant la survenue de cas sporadiques, suivies de quarantaines impitoyables, parfois à l'échelle de villes de plusieurs millions d'habitants. Ce modèle rendu possible par la nature du régime, l'importance des moyens mobilisés et une adhésion globale, spontanée ou forcée de la population, tenait à l'évidence de l'utopie pour la France et, en général, les pays occidentaux... Existait-il une voie intermédiaire efficace, permettant en particulier d'éviter la formation des « clusters », ces « boosters » de la dynamique de la pandémie ? Oui sans doute avec le virus chinois initial dont le R_0 était de 2 à 3. Mais...

Nous fûmes, dès lors, un certain nombre à considérer qu'il serait impossible de contrôler cette pandémie sans vaccin. Mais qui croyait sérieusement à l'été 2020 que des vaccins efficaces seraient disponibles avant la fin de cette même année ? Un vaccin dans le temps de la pandémie ? Une utopie, il faut 5 à 8 ans pour faire un vaccin ! Pourtant l'histoire récente de l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest en 2014-2015 avait montré que devant l'échec à contrôler l'extension de l'épidémie en dépit de la montée en puissance de mesures de prévention basées en particulier sur le principe de « diagnostiquer-tracer-isoler », une coalition internationale coordonnée par l'OMS avait permis en quelques mois de développer un vaccin qui participa à l'extinction de l'épidémie qui prenait une dynamique d'extension préoccupante, y compris au-delà du continent africain. Le secret tenait en quatre points : 1/ partenariat public-privé bien doté financièrement, 2/ plateforme permettant la construction et la production rapide d'un vaccin viral recombinant, 3/ télescopage des trois phases d'études cliniques et 4/ priorisation du dossier devant les agences d'enregistrement. Quand on veut, on peut, sans pour autant sacrifier la sécurité.

Un coup de maître en deux vaccins

Finalement, en moins d'un an, deux vaccins anti-Covid-19 furent mis à disposition sur le marché occidental : un vaccin adénovirus recombinant et un vaccin

ARNm (Acide Ribo-Nucléique messenger), tous deux exprimant la protéine S de spicule de SARS-CoV-2, cible dominante de la réponse immunitaire protectrice. Une extraordinaire accélération du temps scientifique : rappelons que le premier vaccin anti-grippal apparut 25 ans après la pandémie de grippe espagnole...

La vaccination ARNm, développée pour l'immunothérapie personnalisée du cancer, était une première dans le domaine des maladies infectieuses en médecine humaine. Pour un coup d'essai, ce fut un coup de maître... Une rupture technologique « ringardisant » les autres approches de mise au point de vaccins antiviraux par son potentiel de développement rapide, sa capacité de générer des titres d'anticorps IgG (immunoglobines G) du niveau de, voire supérieurs à ceux générés par l'infection naturelle, dont de solides titres d'anticorps neutralisant l'entrée du virus dans les cellules et sa versatilité enfin, c'est-à-dire la possibilité de re-synthétiser rapidement des ARNm correspondant à un variant émergent qui remettrait significativement en cause la protection induite par la première vague de vaccination.

Ces deux types de vaccins ont permis d'engager une campagne sans précédent et, bien qu'inquiétant par sa nouveauté, la vaccination ARNm s'est vite imposée par son efficacité protectrice et sa bonne tolérance globale, prenant vite le dessus sur le vaccin adénovirus recombinant, d'autant que les soucis initiaux de production de masse ont été résolus, même si demeure l'obligation de congélation qui, si elle est un obstacle logistique mineur dans nos régions, promet d'être un handicap majeur à la généralisation de la vaccination ARNm dans les zones défavorisées de la planète, particulièrement en Afrique intertropicale où le maintien de la chaîne du froid est un exercice complexe, donc coûteux dans des environnements où les systèmes sanitaires demeurent précaires. Ce n'est cependant pas en se défaussant des vaccins adénovirus recombinants commandés en grande quantité pour nos concitoyens qui n'en ont pas voulu que se réglera sur le long terme le problème de la vaccination anti-Covid des pays pauvres, nous y reviendrons.

Deux points faibles

Rien n'est parfait cependant dans le monde des vaccins où rien n'est binaire. Après un an, au-delà du recul spectaculaire du risque infectieux individuel chez les vaccinés, on peut noter deux points faibles : **la durée de la protection offerte**, et un **effet insuffisant sur le contrôle de la circulation virale**.

La première limitation est due au fait que le vaccin ARNm semble avoir du mal à agir, au sein des centres germinatifs – cœur de la mécanique de la réponse immunitaire dans les ganglions lymphatiques qui drainent le site de l'injection vaccinale – sur l'équilibre qui régit la formation de lymphocytes B produisant les anticorps IgG et la génération des lymphocytes B dits « mémoire ».

La seconde limitation est due au fait que ces vaccins injectés par voie intramusculaire ne stimulent que marginalement la réponse immunitaire dite muqueuse qui protège, par exemple, notre muqueuse naso-pharyngée contre la colonisation par les pathogènes. Elle est idéalement induite par l'infection locale naturelle ou l'administration du vaccin directement à la muqueuse. Cette protection muqueuse est largement assurée par la sécrétion active à travers l'épithélium muqueux d'un autre type d'anticorps, les IgA dites « sécrétoires ». Inversement, cette immunisation muqueuse protège insuffisamment contre l'infection des organes internes comme le fait l'inoculation systémique d'un vaccin.

Il semble par ailleurs que ce que l'on appelle la réponse immunitaire cellulaire soit modestement induite par les vaccins ARNm, moins que ne le ferait une infection naturelle ou un virus vivant atténué – dit répliatif – comme le vaccin contre la rougeole ou la fièvre jaune. Cette réponse immunitaire cellulaire est due à des lymphocytes T capables, une fois activés par la reconnaissance du virus, de tuer les cellules infectées et de procurer une immunité dite stérilisante qui complète l'effet neutralisant des IgG. La mémoire T induite par les vaccins ARNm est encore mal connue, car plus difficile à mesurer expérimentalement que l'effet neutralisant des anticorps. Et puis tout va tellement vite...

Ces insuffisances, qui demeurent bien entendu relatives, ont surtout surgi à la suite de l'apparition successive des variants hypertransmissibles Delta et Omicron qui défient la réponse vaccinale en augmentant leur capacité de colonisation muqueuse, et donc la rapidité et l'intensité de leur circulation, et dont les mutations accumulées dans les séquences de leur génome codant pour la protéine S diminuent la capacité neutralisante des IgG spécifiques induites par la vaccination. Dans l'immédiat, ces faiblesses sont compensées par la répétition de doses de rappel, une première, puis bientôt une seconde trois mois plus tard, et puis, et puis... Cela sera-t-il tenable sur le plus long terme ? L'apparition de variants était attendue, car connue dans la pratique vétérinaire : la vaccination de masse, en période épidémique, contre la bronchite aiguë du poulet, causée par des coronavirus aviaires, est régulièrement émaillée de réémergences dues à la sélection de variants échappant plus ou moins à l'immunité

vaccinale, du fait du taux élevé de mutations spontanées chez ces virus ARN. Il est urgent de bénéficier de données cliniques et biologiques sur l'efficacité et la durée de protection anti-Covid-19 fournie par la première dose de rappel. Une vraie incertitude demeure et conditionne la suite.

Il est par ailleurs urgent de prendre une décision claire sur la vaccination des 5-11 ans. Elle est pour l'instant proposée sous réserve de l'acceptation des parents. Jusqu'ici, pas de problème. On voit cependant qu'elle plafonne en France aux alentours de 5% des enfants éligibles. C'était prévisible à partir de quelques sondages. Si cette hésitation est parfaitement compréhensible dans la cacophonie ambiante, elle ne doit pas escamoter un travail d'information expliquant objectivement les raisons qui la justifient. Deux points dominant dans un contexte dans lequel, contrairement aux vagues précédentes, SARS-CoV-2, particulièrement Omicron, circule intensivement chez les enfants en âge scolaire. L'intérêt est individuel. Même si l'incidence de formes graves chez l'enfant – particulièrement les syndromes inflammatoires multi-systémiques (PIMS) – demeure faible, elle a crû récemment jusqu'à atteindre quatre fois celle observée au pic pandémique du printemps 2020. L'intérêt est aussi collectif, considérant le chaos causé par la vague actuelle sur le fonctionnement de l'école primaire. N'est-il déjà pas trop tard dans le contexte de début imminent de décrue de la vague Omicron ? Il n'est jamais trop tard pour combattre une pandémie, mais le temps presse et l'on voit déjà poindre des complications sévères sporadiques, à type de bronchiolite chez des nourrissons contaminés en milieu familial...

À l'issue de ce bilan, parfois en demi-teinte, la vaccination émerge néanmoins comme un **succès indiscutable, en regard des milliers de vies qu'elle a contribué à sauver, des séquelles indélébiles de séjours prolongés en réanimation qu'elle a évitées, de la protection qu'elle a apportée contre l'implosion de notre système de soin, et contre le désastre social, économique et mental qu'aurait représenté la prolongation ou la répétition de confinements rigoureux.** Tout ceci ne vaut-il pas un moment de réflexion dépassionnée de la part des anti-vaccins ? Ici aussi il n'est pas trop tard...

Pour un second souffle

Afin de garder toute la crédibilité dont elle a besoin de la part de nos concitoyens, il semble être temps de se projeter dans l'avenir et de proposer des éléments de rationalité scientifique soutenant un plan à long terme. Un « second souffle » de cette campagne vaccinale sans précédent.

Veut-on se contenter d'une protection contre la maladie, éviter les formes graves, en un mot « apprendre à vivre avec le virus » ? Pourquoi pas ? Mais il faut être bien conscient que sur la base des vaccins actuels, la circulation virale persistera avec deux risques principaux : un passage à terme de la phase pandémique à une phase endémique, éventuellement saisonnière comme la grippe, et le risque permanent d'émergence de variants de SARS-CoV-2 dont la transmissibilité et la virulence demeurent imprévisibles. La situation actuelle semble montrer que l'évolution naturelle du virus se fait vers des modèles de type « transmissibilité croissante / virulence décroissante » traduisant une rapide co-adaptation de l'homme et de son virus. Si cette tendance se confirmait, elle pourrait enclencher un cercle vertueux dans lequel la combinaison d'une immunité systémique protégeant des formes graves, obtenue par un fort taux de couverture vaccinale et d'une immunité muqueuse nasopharyngée induite par l'infection naturelle d'un large pourcentage de la population, contrôlant la circulation virale, permettrait d'atteindre enfin ce Graal de l'immunité collective. Ce scénario n'est pas extravagant... d'éminents collègues en parlent. Après tout, la pandémie de grippe espagnole s'est fort probablement arrêtée d'elle-même, le virus influenza H1N1 ayant touché sans doute plus de la moitié de la population mondiale – alors de 1,5 milliard – sans exception géographique, mais ce serait compter sans la capacité exceptionnelle de génération de géotypes variants de SARS-CoV-2. Gardons-nous cependant d'un excès d'optimisme à ce stade, en tout cas, ne baissons pas la garde.

Quoi qu'il advienne, il conviendrait de surveiller la population pédiatrique « comme le lait sur le feu ». Par ailleurs, n'oublions surtout pas que par l'égoïsme des nations nanties (nous...), seulement 5% de la population des régions défavorisée, en particulier nos voisins africains, sont vaccinés. Cette inéquité inacceptable maintient un énorme réservoir viral au sein duquel de nouveaux variants émergeront inexorablement, et comme la « forteresse Europe » n'est pas la « muraille de Chine », le retour de variants ayant éventuellement largement dérivé antigéniquement nous ramènerait impitoyablement à la « case départ ». Il faut donc se préparer à réajuster

les vaccins afin « de remettre les pendules à l'heure » en cas de dérive antigénique menaçant clairement leur efficacité. Les firmes pharmaceutiques s'y préparent déjà, là encore la flexibilité et la rapidité de la technologie ARNm seront un atout de poids, mais il faut se garder de mettre tous ses œufs dans le même panier... Il est urgentissime de vacciner les populations des régions défavorisées de la planète, et donc essentiel de bâtir avec les autorités sanitaires des pays du Sud un plan vaccinal exceptionnel que l'OMS demande depuis des mois. Équité et sécurité sanitaire vont de pair à l'intérieur et à l'extérieur des frontières. « *La connaissance des maladies infectieuses enseigne aux hommes qu'ils sont frères et solidaires. Nous sommes frères parce que le même danger nous menace, solidaires parce que la contagion nous vient le plus souvent de nos semblables* » écrivait encore Charles Nicolle.

Peut-on éliminer le virus ?

Veut-on tenter d'aller plus loin et éliminer Covid-19 ?

Le cahier des charges est complexe. Ceci nécessiterait d'obtenir et de maintenir une immunité collective à l'échelle de la population de la planète. La variole a été éliminée et son virus déclaré éradiqué par l'OMS en 1979, après des efforts acharnés dans les 10 années précédentes. Un certain nombre de paramètres furent essentiels pour assurer ce succès : un vaccin très efficace et produisant une immunité stérilisante durable après une seule injection ; une maladie toujours symptomatique, ce qui facilita la fin de la campagne d'éradication en pratiquant la vaccination des cas contacts entourant les patients détectés ; l'absence de réservoir animal du Pox virus de la variole et la faible variabilité génétique de ce virus. Il est à noter qu'au-delà du réservoir primaire de Beta-coronavirus que sont les chauves-souris, émerge actuellement la présomption de la constitution d'un réservoir murin et mustélide dont pourraient resurgir l'épidémie par de nouveaux variants, un modèle écomicrobiologique à surveiller et soulignant la nécessité d'adhérer au concept « one health », c'est-à-dire une seule santé humaine et animale dans un écosystème partagé.

Sur ces bases théoriques, il est clair que l'éradication de Covid-19 est impossible et que l'élimination globale sera difficile et demandera des moyens d'une dimension exceptionnelle.

Tant que le virus circulera, faisant des cavités nasales humaines de l'ensemble de la planète un immense réservoir global, l'immunité collective restera un horizon par définition fuyant, et de nouveaux géotypes variant apparaîtront au sein de ce gigantesque « fermenteur » de virus. La rougeole est un modèle exemplaire à cet égard. Sa transmission est aérienne, son R_0 est égal ou supérieur à 12 – celui du variant Omicron est environ de 10 – l'application de la règle simple de calcul de la couverture vaccinale nécessaire à obtenir l'immunité collective, soit $1-1/R_0$, prescrit une couverture vaccinale d'au moins 95%. Les flambées de rougeoles observées ces dernières années en Europe et aux USA étaient dues à la combinaison de « poches » de non-vaccination assurant la pérennité du virus sur les territoires et une couverture vaccinale insuffisante – pas de beaucoup : 85% – mais c'est comme ça... Ceci justifia en France l'obligation vaccinale chez l'enfant en 2018, mais cet équilibre reste fragile. Dans le cas de SARS-CoV-2, la forte transmissibilité et l'apparition de variants mettent sous tension certains paramètres clés de l'équation. Par ailleurs, comme déjà largement mentionné, les vaccins actuels – en particulier ARNm – ont une forte capacité protectrice contre les complications systémiques graves, mais une moindre capacité de protection contre la colonisation naso-pharyngée, une relativement courte mémoire B et sans doute une réponse T stérilisante moins efficace qu'un vaccin répliatif comme celui de la rougeole.

Pour ces raisons, sans parler du retard vaccinal abyssal d'une grande partie de la planète, l'immunité collective éliminant la pandémie est actuellement un leurre.

Il est clair que l'élimination serait quoi qu'il en soit un objectif, certes ambitieux et exigeant, mais pertinent au regard des dégâts directs et collatéraux infligés par Covid-19.

Comment améliorer la vaccination ?

N'ayant pas encore à disposition de médicaments et surtout de combinaisons de molécules antivirales efficaces, sûres et financièrement abordables afin d'en faire profiter l'ensemble des populations, on ne peut espérer y voir à court terme une alternative ou un complément à la vaccination. L'exemple du SIDA et de l'hépatite C qui ne disposent pas de vaccins, mais de polythérapies efficaces, montre les difficultés de contrôle durable dans les régions défavorisées.

Il existe par contre des pistes pour **améliorer les performances de la vaccination, en particulier en renforçant la réponse muqueuse naso-pharyngée**, afin de neutraliser efficacement la colonisation virale et ainsi bloquer la circulation de SARS-CoV-2. Cela ne peut passer que par une modification de l'approche vaccinale susceptible au minimum d'apporter des anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 au sein des sécrétions nasales. Il y a pour cela **deux options**.

La **première option** est le développement d'un vaccin systémique induisant un très fort titre d'IgG neutralisantes, supérieur à celui des vaccins actuels, dirigés contre la protéine S – et éventuellement d'autres protéines virales associées. Ces performances peuvent être attendues de vaccins plus « classiques » associant par exemple, protéine S purifiée et un puissant adjuvant. Ils commencent à être disponibles et pourront être utilisés en rappel des vaccins actuellement utilisés. Les essais cliniques doivent maintenant prendre en compte la neutralisation virale muqueuse parmi les paramètres de suivi biologique des volontaires vaccinés. De très hauts titres d'IgG sériques permettent le passage d'un titre significatif d'IgG du sang vers les sécrétions muqueuses par transsudation. C'est grâce à ces propriétés que les vaccins conjugués polyosidiques (associant sucres constituant la capsule bactérienne à une protéine porteuse très immunogène), dirigés contre les méningocoques ou *Haemophilus influenzae* b transmis par voie aérienne, protègent non seulement contre les infections d'organes gravissimes comme la méningite cérébrospinale, mais aussi contre la colonisation par ces pathogènes des voies aériennes supérieures, point de départ de ces infections. Leur extrême efficacité vient largement de cette double capacité.

La **seconde option** est le développement de « vaccins muqueux », c'est-à-dire délivrés directement au niveau de la muqueuse naso-pharyngée, par exemple par spray nasal. Ces vaccins induisent une réponse au niveau du système immunitaire associé à la muqueuse naso-pharyngée avec la production d'IgA spécifiques. Ces anticorps dimériques sont sécrétés à travers l'épithélium dans le mucus nasopharyngé et sont très résistants aux enzymes protéolytiques présentes dans ces milieux. Il peut s'agir de vaccins particuliers délivrés sous forme de nanoparticules ou de vaccins viraux recombinants comme les vaccins adénovirus. Plusieurs de ces vaccins sont en cours d'essais cliniques. Ce n'est pas une première : il existe un vaccin nasal contre la grippe. Les premiers résultats ne montrent pas une réponse protectrice suffisante, lorsqu'utilisés seuls, contre les symptômes d'infection systémique. Il serait cependant dommage de les négliger pour cette raison, car ce que l'on en attendrait ici serait une

synergie protectrice systémique et muqueuse obtenue par la co-administration de ces deux types de vaccins.

Conclusion

La vaccination s'est avérée un outil indispensable de contrôle de la pandémie de Covid-19, et l'on peut sans exagérer affirmer qu'elle a sauvé, au-delà d'innombrables vies humaines, l'équilibre socio-économique et mental de nos sociétés. Il paraît néanmoins irréaliste de demander aux vaccins actuels, en regard de la complexité inédite de cette pandémie dominée par l'imprévisibilité d'évolution du virus responsable, ce qu'ils ne peuvent pas (encore) nous offrir.

Il convient clairement de s'interroger, à ce stade crucial d'évolution pandémique, sur ce que l'on attend vraiment d'eux. Quels objectifs ? Quelle politique sanitaire ? Comment au mieux, sur ces bases, les faire évoluer et optimiser leur intégration ?

Cet essai a tenté modestement de stimuler cette réflexion indispensable, de proposer des pistes, une feuille de route et une boussole.

Publié dans lavedesidees.fr, le 25 janvier 2022.