

# Les vaccins contre le coronavirus (Mise à jour 1/11/2021)

## 1. LE CONTEXTE

Dans le monde, selon les chiffres de l'OMS, à ce jour 244 116 050, dont 39 911 434 en Europe cas confirmés d'infection par la COVID19 ont été recensés ce qui a entraîné 4 955 765 décès (2.2 %) dont 794 808 en Europe.

En France au 1/11/2021, il y a eu 7 168 743 cas confirmés entraînant 117 689 décès (1.7 %).

Des institutions publiques et privées ont testé 128 vaccins de types différents. Actuellement, 457 études cliniques chez l'homme sont en cours, dans 65 pays dont 33 ciblent des personnes de moins de 18 ans.

À travers le monde, 15 vaccins différents ont été approuvés pour une utilisation d'urgence, provisoire, temporaire, conditionnelle ou permanente dans 183 pays.

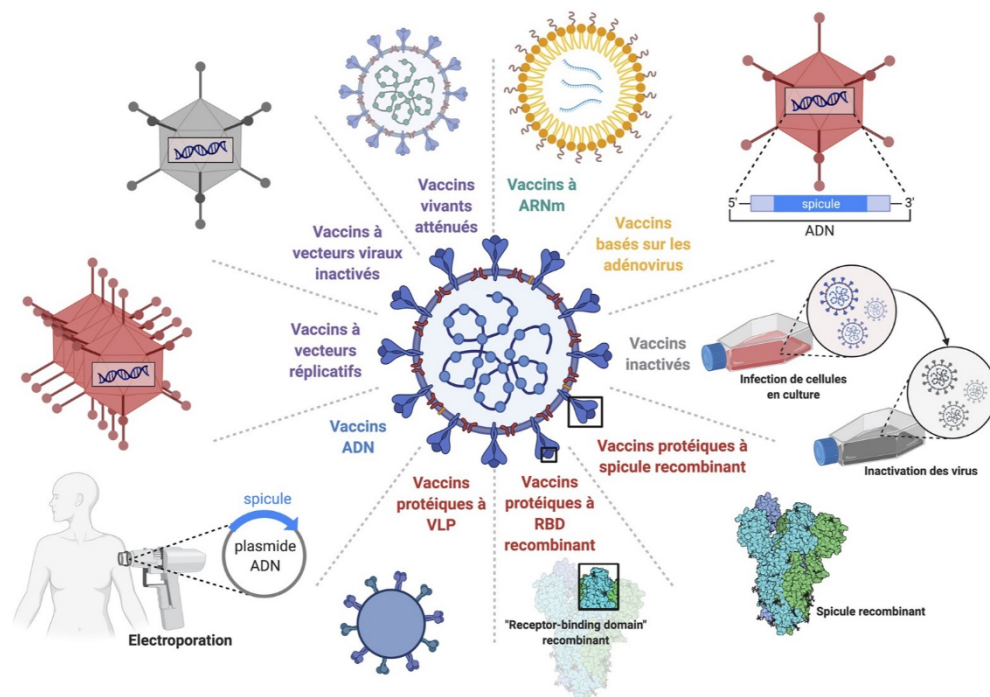
A cette date, 51 234 377 personnes ont reçu au moins une injection (76 % de la population) et 50 053 194 personnes ont désormais un schéma vaccinal complet (74,2 % de la population).

## 2. LE PRINCIPE DES VACCINS ANTI-COVID : CIBLER LA PROTEINE « S »

Aujourd'hui, plus de 250 vaccins ont été mis au point, 50 sont au stade de développement clinique et 9 sont homologués globalement ou dans certaines parties du monde.

Il existe plusieurs types vaccins basés sur des technologies classiques ou innovantes.

Ces vaccins permettent d'initier une réponse immunitaire contre la protéine S du virus ou « spike glycoprotéine ». Ces vaccins permettent d'initier une réponse immunitaire contre la protéine S du virus.



### **Pourquoi choisir la protéine S ? Pour obtenir une réponse immunitaire ciblée**

La protéine S est l'élément le plus externe dans la structure du virus. La vaccination contre cette protéine va engendrer des anticorps neutralisants qui en se fixant à cette protéine peuvent bloquer l'entrée du virus dans la cellule comme pour d'autre virus, comme celui contre la grippe.

### **Pour induire réponse immunitaire ciblée**

La vaccination contre cette protéine a pour but d'initier une réponse immunitaire adaptative. Elle va, rapidement, va induire la transformation des lymphocytes B en plasmocytes qui vont sécréter des anticorps neutralisants contre la protéine S.

Dans un second temps, le vaccin ciblant la protéine S va induire la transformation des lymphocytes B en lymphocytes B mémoires qui seront plus réactifs en engendrant une plus grande production d'anticorps lors d'une nouvelle rencontre avec l'antigène (virus).

Les lymphocytes B mémoires vont alors permettent une meilleure réponse immunitaire avec à la fois plus d'anticorps notamment d'anticorps neutralisants lors de la rencontre avec le virus. Les anticorps produits par les lymphocytes B vont avoir plusieurs rôles : neutralisation des virus, stimulation de la phagocytose, stimulation de la destruction des virus et enfin activation du complément.

### **Diminuer la circulation virale**

Selon des travaux très récents\*, La combinaison de 4 mécanismes d'action des vaccins anti-COVID serait à l'origine de la diminution de la circulation virale\* et ceci quel que soit leur mode d'émission (par la toux lorsqu'elles sont au niveau des poumons ou des bronches, par les éternuements lorsqu'elles sont dans la sphère ORL ou enfin en parlant, respirant par la bouche, lorsqu'elles sont dans la cavité buccale) :

- (1) Diminution de la charge virale initiale en diminuant la réplication virale au niveau des muqueuses des voies aériennes
- (2) Réduction de la réplication virale chez les sujets infectés
- (3) Réduction du nombre de particules virales émises par des sujets infectés et chez les émetteurs de particules virales une infectivité diminuée
- (4) Une atténuation des symptômes (toux, éternuement, etc....) diminuant l'expulsion virale des sujets infectés

La conjugaison de de quatre mécanismes expliquerait la réduction de la circulation virale au niveau de la population générale.

(Prevention of host-to-host transmission by SARS-CoV-2 vaccines (The Lancet Infectious Diseases - available online 14 September 2021 - [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00472-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00472-2) )

## **3. LES VACCINS A VIRUS**

### **Les différentes technologies**

Les vaccins contenant les virus responsables de la COVID19 représentent le type de vaccin le plus ancien. Cela comprend les vaccins à virus « sauvages » : atténués et à virus inactivés ou à virus dénaturé.

### **Les vaccins à virus atténués**

#### **3.2.1. SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac™)**

Il s'agit d'un vaccin à virus atténué avec deux injections ; la seconde à 14 jours.

Les résultats intérimaires de l'étude de Phase-III publiée dans le Lancet (8 juillet 2021) montre, chez des volontaires sains une efficacité de 83.5 % (65 – 92 %).

La tolérance est acceptable avec essentiellement de réactions locales et de la fatigue.

Il est homologué en Chine et dans un certain nombre d'autres pays mais pas en Europe.

### **3.2.2. VLA2001 (Valnea)**

Il s'agit d'un vaccin constitué de virus SARS-CoV-2 inactivés, qui ne peuvent pas pénétrer dans les cellules. Il est adjuvanté par alum et CpG 1018

L'essai a démontré la supériorité du VLA2001 versus le Vaxzevria (ChAdOx1-S) sur la production d'anticorps neutralisants à mais aussi en termes de tolérance.

### **Les vaccins à vecteur viral génétiquement modifié**

Les vaccins à vecteur viral utilisent d'autres virus, inoffensifs pour l'homme, des adénovirus. Ces adénovirus sont génétiquement modifiés et sont capables d'exprimer les protéines immunogènes du Sars-CoV-2 (protéine S) et ainsi induire une réaction immunitaire. Cela comprend les vaccins à vecteur viral répliquant ou non répliquant.

Les adénovirus recombinants (rAAV) sont obtenus en remplaçant les gènes E1 du virus par le gène thérapeutique (codant pour la protéine S), et modifiés pour empêcher la réplication de l'adénovirus dans l'organisme des patients.

La seconde étape consiste à transfecter une lignée cellulaire (cellules 293 T) pour obtenir l'adénovirus recombinant avec la protéine S.

### **3.3.1 Vaxzevria® (ChAdOx1 nCoV-19) - AstraZeneca**

#### **Principe**

Il est basé sur un adénovirus modifié qui infecte naturellement le chimpanzé pour lequel l'homme n'est pas immunisé. Ce vecteur encode la version "sauvage" de la protéine S (spike). Il n'y a pas d'adjuvant

#### **Phase-III**

Le schéma thérapeutique comporte un rappel à 28 jours et est « dosé » à  $2.5 \times 10^{10}$  particules. Dans les 4 études de Phase-III on a observé 30 cas de COVID-19 (0 grave), Globalement, le taux d'efficacité est 79 % (80 % pour les cas symptomatique et 100 % pour les cas sévères).

L'efficacité demeure de 70.4% (95% CI 43.6 à 84,5) pour le variant B.1.1.7 (variant anglais) et de 81.5% (67.9 à 89.4) pour les lignées non-B.1.1.0 (*The Lancet 2021 ; 397(10282) : 1351-1362*).

Dans le groupe vacciné, 0,7 % d'effets indésirables graves ont été rapportés par rapport à 0,8 % dans le groupe avec placebo dont, 3 cas de myélite transverse (2 cas avec le vaccin ; 1 cas avec le placebo), jugés être sans lien avec le vaccin et des cas d'épisodes thrombotiques.

#### **Tolérance**

##### **Dans les essais de Phase-III**

- Très fréquents : Réactions au site d'injection : douleur, œdème, érythème, prurit ; céphalées, nausées, myalgies, arthralgies, fatigue, malaise, fièvre, frissons
- Peu fréquents : Réactions au site d'injection : Induration, vomissements, syndrome pseudo grippal, fièvre
- Rares : ADP, Perte d'appétit, vertiges, douleur abdominale, hypersensibilité, prurit, rash
- Très rares : Réactions d'hypersensibilité, troubles du rythme cardiaque  
Réservé maintenant au plus de 55 ans en raison du risque de thrombose concomitantes à une thrombocytopénie (Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia – VITT).

##### **Dans la vraie vie**

13.383 cas d'effets indésirables ont été observés sur plus de 3.855.000 injections.

- Effets indésirables bénins : syndromes pseudo-grippaux : fièvre élevée, courbatures, céphalées.

- Les effets indésirables rares et sévères rapportés sont : dyspnée associée à des syndromes pseudo-grippaux, des cas de zona et/ou de réactivation herpétique, une élévation de la tension artérielle, des saignements (ecchymoses et épistaxis) et des troubles thromboemboliques : **à ne pas négliger si persistants au-delà de 3 jours** ainsi que des vertiges et céphalées, des troubles visuels, des nausées/vomissements.

### Schéma vaccinal HAS

De plus, il est maintenant (HAS) recommander d'avoir recours à un schéma de vaccination de type « prime-boost hétérologue », c'est-à-dire en utilisant un autre type de vaccin, comme ceux à mARN. Cette stratégie vaccinale est maintenant documentée par une publication récente  
 REFERENCE : [THE LANCET 2021 : 398\(10269\) : 121-130](#).

### 3.3.2. COVID19 vaccine (JNJ-78436735) - Janssen

Il utilise un AAV (Ad26.COV2.S) à réplication déficiente qui exprime la totalité de la glycoprotéine composant le « spike ».

Il n'y a pas d'adjuvant. La vaccination n'implique pas d'injection de rappel.

L'efficacité globale est un peu plus faible, 66 % (55,0 à 74,8).

La protection contre les formes sévères est de 76,7 % (54,6 à 89,1 %) et celles ayant nécessité une hospitalisation est de 93,1 % (72,7 à 99,2).

Bonne tolérance mais cas isolés de thrombose associée à une thrombopénie (Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia – VITT).

Approuver pour une simple dose. Néanmoins un « booster » est fortement recommandé après 2 à 6 mois, y compris avec le vaccin Pfizer/BioNTech Comirnaty™ ou le Moderna mRNA-1273

REFERENCE : [NEJMOA2034201 | JANUARY 13, 2021](#)

### 3.3.3. Spoutnik V Gam-COVID-Vac

C'est un vaccin à réplication déficiente. Il comprend pour la première injection comme vecteur un AAV recombinant de sérotype 26 (rAd26) et pour le rappel un adénovirus différent de sérotype 5 (rAd5). Les deux rAAV expriment le gène de la glycoprotéine S (spike).

Il n'y a pas d'adjuvant

La « dose pour » chaque injection est de  $1 \cdot 0 \times 10^{11}$  particules virales.

L'efficacité rapportée donne un taux d'efficacité de 91.6 % (85,6–95,2)

Selon une étude menée en Argentine, une simple dose réduirait le taux d'infections symptomatiques par 78.6%, et le taux d'hospitalisations par 87.6% et des décès par 84.7%.

Tolérance

- Très fréquents : Douleur au site d'injection (58 %), œdème, asthénie, céphalées, nausées, myalgies, arthralgies, malaise, fièvre, frissons, syndrome pseudo-grippal
- Rares : Adénopathies, vertiges, vomissements
- Très rares : Réactions d'hypersensibilité, troubles du rythme cardiaque

REFERENCES : [THE LANCET. 2021 ; \(PUBLISHED ONLINE FEB 2.\)](#) [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)

Ce vaccin est homologué en Russie et dans quelques autres pays mais non reconnu par l'EMA et l'HAS).

### Le vaccin CanSino Biologics

C'est un vaccin à virus à réplication déficiente. Le vecteur AAV (AdV5) qui exprime, lui aussi la glycoprotéine « spike » de la souche Wuhan-Hu-1.

Il n'y a pas d'adjuvant

La « dose » pour chaque injection est de  $1,5 \times 10^{11}$  particules virales.

Ce vaccin est homologué en Chine et dans quelques autres pays mais n'est pas reconnu en EU et en France.

REFERENCES : [THE LANCET. \(2020\) 395 :1845–54. DOI : 10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3 ; JAMA. \(2020\) 324 :951–60. DOI : 10.1001/jama.2020.15543](#)

## **4. LES VACCINS A PROTEINES RECOMBINANTES**

### **Le principe**

La mise au point de vaccins sous-unitaires recombinants est la troisième approche utilisée par les firmes. Ces vaccins ont pour objectif de provoquer une réponse immune dirigée contre la spike protéine du Sars-CoV-2 afin de bloquer la liaison avec le récepteur ACE2 des cellules de l'hôte.

Les antigènes protéiques utilisés spécifiques du Sars-CoV-2 sont produits par recombinaison génétique. La réponse immunitaire observée est plus poussée vers la réponse B.

Une autre technologie est représentée par les vaccins à pseudo particules virales (VLP), comme pour les vaccins anti-HPV, avec la protéine S sans le génome du virus

### **Le vaccin Novavax**

#### **4.2.1. Le principe**

Elle utilise une version recombinante de l'ensemble de la glycoprotéine "spike" qui est stabilisée dans une formulation utilisant les nanoparticules. La matrice est utilisée comme adjuvant et qui est mélangée juste avant l'administration. Le vaccin doit être conservé à une température de 2-8°C.

#### **4.2.2. La Phase-III publiée**

Elle porte sur 15 187 sujets âgés de 18 à 84 ans, dont 28 % > 65 ans.

L'efficacité vaccinale est sur la souche originale de 89.7 % (CI 95 % : 80.2 – 94.6) et sur le variant B.1.1.7/501Y.V (UK strain) de 86,3 % (CI 95 % : 71,3 to 93,5) et de 96.4% (73.8 - 99.5) contre la souche originale.

La tolérance est non spécifique.

Une injection de rappel à 28 jours

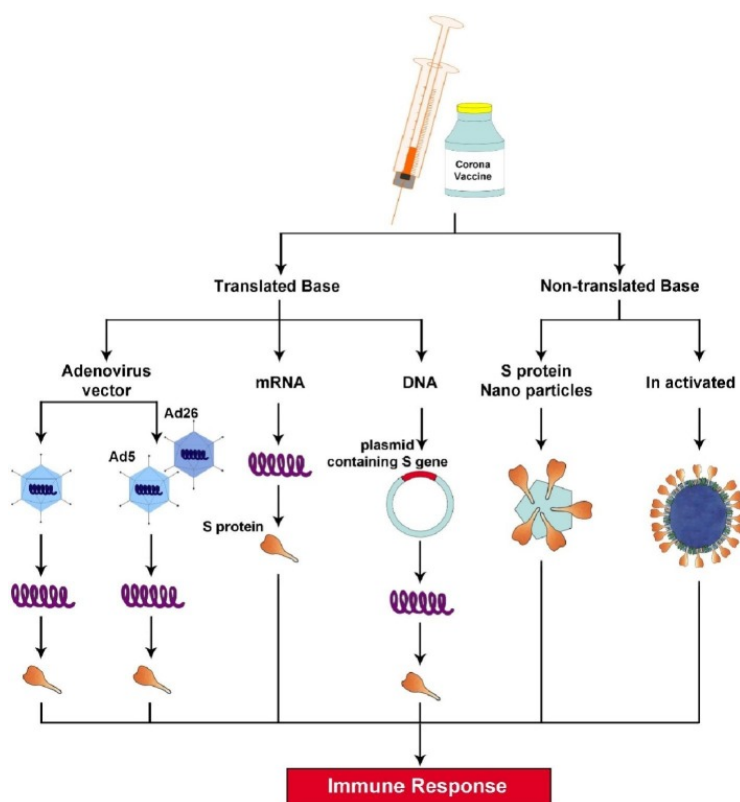
En cours d'homologation chez les plus de 12 ans.

*REFERENCE : N ENGL J MED 2021; 385:1172-1183*

## **5. LES VACCINS A MATERIEL GENETIQUE (NOUVELLE GENERATION)**

## Le principe

C'est la technique la plus novatrice. Ces vaccins ne contiennent qu'une partie du matériel génétique du coronavirus qui sera exprimé dans la cellule hôte où sera injecté le vaccin. Actuellement, il y a 20 vaccins à ADN en développement mais aucun en Phase-III et 29 à ARNm,



dont deux sont homologués.

### Les vaccins dont l'ARNm correspond à la protéine S.

L'ARNm produit est ensuite purifié. Pour éviter que l'ARNm correspondant à la protéine S modifiée ne soit dégradée, une structure lipidique (nanoparticule lipidique) est ajoutée. Les nanoparticules à base de lipides permettent de protéger l'ARNm des dégradations enzymatiques et facilitent l'entrée de l'ARNm dans la cellule.

Ces ARNm sont réplcatifs (SAM, production permanente) ou non réplcatifs (NRM, expression transitoire). La protéine sera présentée par la suite aux cellules immunitaires à l'aide du CMH. L'administration IM permet l'expression de l'ARNm dans cellules musculaires et cellules immunitaires localisées dans la zone d'injection. Les nanoparticules sont transportées dans ganglions lymphatiques, ce qui permet aussi de stimuler d'autres cellules immunitaires. Une des différences entre le Vaccin Moderna et Vaccin Pfizer et BioNTech (BNT162b2) repose sur la formulation lipidique.

### Spikevax® (ARNm-1273) - Moderna/NIH

#### 5.3.1. Phase-III « COVE »

Vaccin à mRNA encodant la glycoprotéine S encapsulées dans des nanoparticules, sans adjuvant mais contenant du PEG.

Vaccin stable à -20° C à 6 mois et jusqu'à 30 jours à température ambiante.

Prévention de la COVID19 93.2% (91 à 95), avec 55 cas confirmés dans le groupe vacciné (9.6 cas pour 1000 personnes/année - 7 à 12.5) et 744 dans le groupe placebo (137 cas pour 1000 personnes/année -127 to 147).

L'effet protecteur pour les formes graves : 98 % (93 à 100) ; 2 cas dans le groupe vacciné contre 106

dans le groupe non vacciné.

La prévention des formes asymptomatiques débute 14 jours après la seconde injection est de 63 % (57 à 68.5) avec 214 cas dans le groupe vacciné contre 498 cas dans le groupe témoin.

### 5.3.2. Tolérance

Dans les essais de Phase-III, ont été observés 65.3 % fatigue (9.7 % sévère) ; 58% myalgies (9 % sévère) ; 42.8 %douleurs articulaires (5.2 % sévère).

L'incidence des effets indésirables graves fut de 0,6 % et l'incidence des décès étaient semblables dans les 2 groupes.

*REFERENCE N ENGL J MED 2021; 385:1774-1785*

DOI: 10.1056/NEJMoa2113017

Dans la vraie vie 1 567 cas d'effets indésirables sur plus de 1 769 000 injections ont été observés. Ce sont, le plus souvent, des réactions retardées locales non graves à type de réactions locales douloureuses érythémateuses ou prurigineuses qui surviennent entre 4 et 31 jours après la vaccination (délai moyen à 8 j). Une élévation de la tension artérielle peut être observée. Effets indésirables rares et sévères

- Réactogénicité après la 2e dose (malaises, syndrome pseudo-grippal)
- Troubles du rythme cardiaque,
- Zona

### 5.3.3. Schéma vaccinal

Un rappel à 28 jours dans les essais cliniques. Selon l'HAS, un espacement maximal de 6 semaines (42 jours) pour les plus de 12 ans.

Un nouveau rappel pour les > 18 ans 6 mois après le 1<sup>er</sup> rappel.

*RÉFÉRENCE : NEJM 2021 ;384 :403-416*

## Comirnaty® - Pfizer-BioNTech

### 5.4.1. Phase-III

C'est un vaccin à mARN (modRNA) encodant la totalité du spike du SARS-CoV-2. Le vaccin est formulé dans des nanoparticules lipidiques. Il n'y a pas d'adjuvant. Une injection de rappel est nécessaire.

Dans l'étude pivot de Phase-III, il a été observé dans le groupe vacciné, 9 cas de COVID-19 (1 grave), et dans celui avec placebo, on a compté 169 cas (4 graves), soit une RRR = 95 %).

L'efficacité chez les adolescents de 12 à 16 ans est de 100% ;

*REFERENCE NEJM 2021; 385:239-250 .*

### 5.4.2. Cohort USA

Entre décembre 2020 et août 2021, 3 436 957 participants (âge médian 45 ans dont 52.4% de femmes.

Pour les participants complètement vaccinés, le taux protection contre :

- Les infections à COVID19 : 73% (72-74)
- Les hospitalisations liées à une infection à COVID19 : 90% (89-92)

Efficacité diminue de 88% (86-89) un mois après la vaccination à 47% (43-51) après 5 mois.

Le taux protection pour le variant delta contre :

- Les infections à COVID19 diminuent de 93% [85-97] à 53% [39-65] après 4 mois
- Les hospitalisations à 6 mois demeure inchangé à 93% [84-96]

Le taux protection contre les autres variants, globalement diminue de 97% (95-99) à 67% (45-80) après 4-5 mois

*REFERENCE : THE LANCET - ONLINE 4 OCTOBER 2021 - [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/S0140-6736\(21\)02183-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02183-8)*

### 5.4.3. Tolérance

#### Dans les essais de Phase-III

- Très fréquents ( $\geq 1/10$ ) : douleur au site d'injection (85 %), gonflement, fatigue (63 %) , céphalées (55 %) , myalgie (38 %) , frissons (32 %) , arthralgies (23 %) et fièvre (14 %)
- Fréquents (de  $1/10$  à  $1/100$ ) : réaction locale (rougeur au site d'injection, nausées)
- Peu fréquents (de  $1/100$  à  $1/1000$ ) : douleurs aux extrémités, lympho-adénopathie, insomnies, malaise, prurit au site d'injection
- Réactions rares : 4 cas de paralysie faciale sur 22 000 personnes vaccinées

#### Dans la vraie vie

- 16.943 cas d'effets indésirables ont été déclarés sur plus de 15.813.000 injections.
- La majorité sont sans gravité. L'effet secondaire confirmé est une élévation de la pression artérielle qui peut s'accompagner par des céphalées des vertiges ou des malaises.
- Effets indésirables rares et sévères (G3, G4)
  - Zona
  - Troubles du rythme cardiaque
  - Myocardite/myo-péricardite
  - Thrombopénie / thrombopénie immunologique / hématomes spontanés
  - Déséquilibre diabétique dans des contextes de réactogénicité
  - Syndrome d'activation des macrophages,
  - Hémophilie acquise.
  - Syndromes de Guillain-Barré

### Schéma vaccinal

Un rappel à 28 jours dans les essais cliniques. Selon l'HAS, un espacement maximal de 6 semaines (42 jours) pour les plus de 12 ans.

Une troisième injection à 6 mois est autorisée.

REFERENCES : *NEJM* 2020 ; 383 :2603-2615 – *NEJM* 2021 ; 384 :1412-1423

## 6. VACCINATION HETEROLOGUE

Plusieurs études récemment publiées ont évalué un schéma hétérologue de vaccination : une première injection avec le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria®) suivi d'un rappel à 10 ou 12 semaines avec un vaccin à ARN.

Les résultats d'une étude ont montré une forte réponse immunogénique associée au schéma hétérologue.

La tolérance de ce schéma était acceptable et une légère augmentation de l'efficacité était observée.

Référencse BMJ : <https://doi.org/10.1101/2021.05.19.21257334> ; *The Lancet* ; <https://doi.org/10.1101/2021.06.13.21258859>

## 7. EN RESUME : EFFICACITE VACCINALE (SOURCE = ETUDES DE PHASE-III)

### 7.1. Globalement

#### Méthodologie

15-22 000 vaccinés dans chaque bras des essais de phase 3

- Critère d'évaluation principal : Covid-19 symptomatique documenté parmi les personnes sans antécédent d'infection
- Circulation souche originale + VOC Bêta en Afrique du Sud

## **L'efficacité vaccinale**

Elle est de 95 % pour les vaccins ARN après 2 doses après un délai compris entre 7 et 14 jours. L'efficacité vaccinale pour les vaccins vectorisés adénovirus, est de 74 % pour le vaccin d'AstraZeneca, 14 jours après V2 et de 67 % pour le vaccin de Janssen, 14 jours après dose unique

L'efficacité pour prévenir les formes sévères (e admissions aux urgences/hospitalisations) est excellente, 96-98 % pour les vaccins ARN et 94-95 % pour le vaccin d'AZ.

### **7.1. Sur le taux de décès**

Si l'âge est inférieur à 65 ans, la diminution du risque de décès par COVID19 est de 81,7 % (75,7–86,2 %).

- Vaccin de Jansen : 73,0 % (52–84,8 %).
- Vaccin de Moderna : 81,5 % (70,7–88,4 %).
- Vaccin de Pfizer-BioNTech : 84,3 % (IC à 95 % : 76,3–89,7 %).

Si l'âge est supérieur ou égal à 65 ans, la diminution du risque de décès est de 71,6 % (68,6–74,2 %).

- Vaccin de Jansen : 52,2 % (37,2–63,6 %).
- Vaccin de Moderna : 75,5 % (71,8–78,7 %).
- Vaccin de Pfizer-BioNTech : 70,1 % (66,1–73,6 %).

### **7.1. Evolution de la protection contre une nouvelle infection à la COVID19 après 6 mois**

Cette analyse est basée sur un échantillon de grande taille aux États-Unis portant sur près de 500 000 anciens combattants vaccinés.

- Vaccin de Jansen : de 86,4 % (85,2–87,6 %) à 13,1% (9,2–16,8 %).
- Vaccin de Moderna : de 89,2 % (88,8–89,6 %) à 58,0 % (56,9–59,1 %).
- Vaccin de Pfizer-BioNTech : de 86,9 % (86,5–87,3 %) à 43,3 % (41,9–44,6 %).

*RÉFÉRENCE : SCIENCE. 2021 NOV 4 [EPUB AHEAD OF PRINT]. DOI: 10.1126/SCIENCE.ABM0620. PMID: 34735261*