

Covid-19 : De l'ARN messenger à la vaccination par virus inactivé : enjeux scientifiques, sociétaux, humains

Mai 2022

Pr Roger GIL

Directeur de l'Espace de Réflexion Ethique de Nouvelle-Aquitaine-site de Poitiers

Transportons-nous dans l'acte 1 de la pandémie, celui-là même qui entre une année 2020 finissante et une année 2021 commençante tenta de s'effacer devant l'immense promesse d'une vaccination dont il fallait penser qu'elle allait le temps de quelques encablures parcourues dans l'année nouvelle, permettre enfin de se jeter dans les bras des uns des autres, d'embrasser nos aînés, nos mères, nos pères, nos grands-parents jusque-là claquemurés, de ramener la sérénité dans les écoles et les universités, de traiter avec respect et dignité celles et ceux qui quittaient ce monde. Imaginons que dans ce contexte où il fallut que les gouvernants européens négocient l'achat de vaccins à la puissance pharmaceutique américaine, imaginons alors que l'Europe et en particulier notre pays eût pu annoncer un vaccin européen ou français. L'excitation aurait été immense, le déferlement médiatique torrentiel. Hélas le temps était alors à la résignation dysphorique. Le salut ne pouvait venir que d'ailleurs. Le laboratoire français Sanofi ne put pas avoir la réactivité nécessaire pour concourir dans ce qui fut une course contre la montre¹, l'Institut Pasteur annonça le 25 janvier 2021 qu'il renonçait à développer son candidat vaccin trop peu efficace². Et restait le début de l'aventure de la start-up franco-autrichienne Valneva, basée à Nantes, qui dut trouver en Angleterre les fonds nécessaires pour financer les essais cliniques de phase 1 de son vaccin³. Il est toujours difficile d'être prophète en son pays.

Une année et demie s'est écoulée depuis. Le laboratoire Pfizer s'est assuré un leadership international, suivi par Moderna. Certes le vaccin à ARN messenger fut loin de combler les

1 Ce que vient de reconnaître avec lucidité ce 3 mai le président du groupe : « C'est, il faut le reconnaître, un échec (...) par rapport à la rapidité qu'il fallait. Et il ajouta : « Cet échec a été extrêmement douloureux » et « extrêmement dommageable pour la santé publique et pour nous ». Voir Capital avec AFP. Vaccin anti-Covid : Sanofi reconnaît un "échec" ; Capital, 3 mai 2022 ; <https://www.capital.fr/entreprises-marches/vaccin-anti-covid-sanofi-reconnait-un-echec-1435451>

En septembre 2021, Sanofi renonça au développement de son vaccin à ARN messenger : Vaccin ARN Sanofi : autopsie d'un échec. La Dépêche.fr ; 29/09/2021 ; <https://www.ladepeche.fr/2021/09/29/vaccin-arn-sanofi-autopsie-dun-echec-9820142.php>

2 « La décision de ne pas poursuivre le développement du candidat vaccin basé sur le virus du vaccin contre la rougeole fait suite à l'examen des résultats intermédiaires obtenus dans le cadre d'essais de phase I, engagés depuis août dernier ». Dans l'essai clinique de phase 1, « le candidat vaccin a été bien toléré, mais les réponses immunitaires induites se sont avérées inférieures à celles observées chez les personnes guéries d'une infection naturelle ainsi qu'à celles observées avec les vaccins autorisés contre le SARS-CoV-2/Covid-19 » ; in Pasteur explique pourquoi il renonce à son vaccin anti-Covid ; Santé Magazine ; 26 janvier 2021 ; <https://www.santemagazine.fr/actualites/actualites-traitement/pasteur-explique-pourquoi-il-renonce-a-son-vaccin-anti-covid-877179>

3 Romain Desarbres ; Comment la France est passée à côté d'une start-up nantaise qui fabrique un vaccin ; Europe 1. 27 janvier 2021 ; <https://www.europe1.fr/societe/comment-la-france-est-passee-a-cote-dune-start-up-francaise-qui-fabrique-un-vaccin-4021170>

espoirs immenses dont on l'avait paré puisqu'il fut incapable de faire ce que les vaccins classiques avaient fait pour tant d'autres maladies infectieuses : générer une immunité collective, éradiquer ou effondrer la transmission de l'infection à SARS-CoV-2. Il faut néanmoins reconnaître que ce vaccin pouvait protéger des formes graves avec leurs risques d'hospitalisation, de séjour en réanimation, de décès ce qui fut et demeure d'une importance majeure pour les personnes les plus vulnérables c'est-à-dire les personnes âgées, obèses ou polyopathologiques. Il faut ajouter que la protection qu'il confère n'est pas durable en raison de la décroissance des anticorps, ce qui nécessite des injections de rappel au bout de quelques mois. En France les personnes âgées de plus de 80 ans et les personnes immunodéprimées sont invitées à recevoir, après un délai de plus de trois mois une quatrième dose de vaccin ; depuis le 7 avril cette quatrième dose est recommandée après un délai de plus de 6 mois aux personnes âgées de 60 ans et plus⁴. Il faut dire qu'à ce jour la preuve de l'intérêt d'une quatrième dose des vaccins à ARN messenger chez des sujets plus jeunes n'a pas été apportée⁵.

Certes les variants depuis Omicron génèrent moins de formes graves, les mesures sanitaires se sont assouplies. Malgré le désir bien compréhensible d'une normalisation de la vie bridée depuis deux ans et demi par la pandémie, il faut substituer aux mesures collectives oppressantes, une responsabilité individuelle qui permette à chacun de discerner les situations qui exposeraient à la contamination les plus vulnérables et de prendre les mesures adéquates pour les protéger.

Car il faut bien se résigner à admettre que le virus cohabitera avec nous. Dans ce contexte la mise sur le marché sans doute prochaine du vaccin VLA2001 par Valneva est une bonne nouvelle même si elle n'a pas déclenché l'enthousiasme qu'elle aurait provoqué au début de l'année 2021. La start-up franco-autrichienne devrait réussir son projet en dépit des embûches initiales⁶, puis du revirement en septembre 2021 du gouvernement britannique qui résilia son contrat⁷ : le 24 novembre 2021, Valneva et la Commission européenne ont signé un accord prévoyant l'achat de 60 millions de doses en deux fractions, l'une en 2022, l'autre en 2023⁸. VLA 2001 a reçu le 14 avril 2022 une autorisation de mise sur le marché conditionnelle de l'agence de santé britannique MHRA du Royaume-Uni pour la primovaccination chez les adultes âgés de 18 à 50 ans. Cette autorisation fait suite à l'autorisation d'utilisation d'urgence accordée par l'agence de santé de Bahreïn en mars 2022. Valneva a signé un accord d'achat

4 Covid 19 : la 4e dose de vaccin accessible dès 60 ans ; Dossier familial ; 7 avril 2022 ; <https://www.dossierfamilial.com/social-sante/soins-et-prevention/covid-19-la-4e-dose-de-vaccin-est-accessible-a-certaines-conditions-916467>

5 Gili Regev-Yochay et al., « Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron », *New England Journal of Medicine* 386, n° 14 (7 avril 2022): 1377-80, <https://doi.org/10.1056/NEJMc2202542>. Les résultats obtenus dans une cohorte israélienne de jeunes professionnels de santé vaccinés par une quatrième dose indiquent que les réponses immunitaires (et notamment les niveaux d'anticorps neutralisants spécifiques d'omicron, ne vont pas au-delà de celles qui avaient été obtenues par l'injection de la troisième dose. Par ailleurs les charges virales observées chez les sujets vaccinés et infectés étaient élevées, suggérant que ces sujets infectés pouvaient eux-mêmes être infectieux. L'efficacité du vaccin est de l'ordre de 30% mais les symptômes chez ces sujets infectés par le variant Omicron sont négligeables chez tous les sujets infectés (après quatrième dose ou groupe témoin)

6 "Quand on se lance en avril 2020, on n'a pas les financements, on a commencé, avec nos propres ressources, à faire des essais avec nos modèles de souris. D'autant plus qu'au début personne ne savait comment l'infection se passait. On avait au laboratoire des mesures extrêmement strictes pour s'assurer que les gens étaient vraiment très très bien protégés" (Franck Grimaud : voir note 6).

7 Covid-19 : Londres résilie son contrat pour les vaccins de la start-up française Valneva ; France 24 ; 13/09/2021. <https://www.france24.com/fr/europe/20210913-covid-19-londres-r%C3%A9silie-son-contrat-pour-les-vaccins-de-la-start-up-fran%C3%A7aise-valneva>

8 Vaccin Valneva Covid : quand en France, composition, date ; Le Journal des Femmes Santé ; 24 mars 2022 ; <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2738049-vaccin-valneva-covid-france-composition-disponibilite-date-effets-secondaires/>

anticipé avec le Royaume de Bahreïn en décembre 2021 et a effectué les premières livraisons de VLA2001 à Bahreïn à la fin du mois de mars 2022. Ces autorisations font suite aux résultats positifs de la phase 3, rapportés en novembre 2021, qui ont démontré la supériorité de VLA2001 en termes de titres d'anticorps neutralisants et un profil de tolérance significativement meilleur par rapport au vaccin Astra-Zeneca. Le dossier d'approbation pour l'Europe est en cours d'examen par l'EMA (Agence européenne du médicament).

Il faut ajouter que le vaccin de Valneva est un vaccin classique puisqu'il est composé du virus entier inactivé (certes associé à des adjuvants)⁹. En effet les vaccins Pfizer et Moderna, à ARN messenger permettent aux cellules situées au niveau du point d'injection de fabriquer la protéine virale (protéine spike) et ainsi de déclencher la fabrication d'anticorps. L'ARN messenger est rapidement éliminé¹⁰ et les cellules détruites par la réaction immunitaire. Au contraire le vaccin Valneva comme les vaccins classiques induira lui-même la production d'anticorps. La durée de la production pourrait être plus durable (un an ?).

Ce vaccin classique permettra-t-il d'amender les tensions provoquées par les vaccins à ARN messenger chez des personnes qui, en dépit des arguments fournis et des injonctions gouvernementales, n'ont pas accordé leur confiance à cette nouvelle technologie vaccinale ? Certes il demeurera toujours- et il s'agit d'une donnée constante depuis le début de l'histoire de la vaccination- des personnes hostiles à toute forme de vaccin. Les arguments invoqués sont multiples mais ils se situent dans le champ des convictions qui ne peuvent être ébranlées par des argumentations tirées de la littérature scientifique. De la même manière les sanctions parfois sollicitées de manière incantatoire ne restent que dans le champ répressif et aggravent le ressentiment. La suspension¹¹ de soignants¹² privés soudainement de salaire et exposés à la précarité restera une épreuve dont la cicatrisation sera laborieuse¹³. Enfin en dépit de l'existence de personnes hostiles à toute vaccination, les grandes maladies infectieuses ont été contrôlées par la vaccination qu'il s'agisse de la variole, de la poliomyélite et de bien d'autres. Car les personnes hostiles à toutes les vaccinations sont peu nombreuses. L'immunité collective exige certes des taux élevés de personnes vaccinées, mais ces taux n'ont jamais atteint 100% depuis le début de l'histoire de la vaccination. Le non contrôle de la contagiosité virale par la vaccination ne tient donc pas aux non-vaccinés mais aux particularités des vaccins à ARN messenger dont il faut redire qu'ils protègent les vaccinés des formes graves mais que contrairement aux vaccins classiques ils n'ont pas généré d'immunité collective. Voilà pourquoi il faut distinguer les personnes hostiles à toute vaccination des indécis, des insouciantes, des rétifs, des procrastinateurs qui peuvent être convaincus par le dialogue ou par des mesures incitatives comme le pass sanitaire ou le pass vaccinal. Mais il faut aussi distinguer les personnes hostiles à toute vaccination de celles qui refusaient qu'on leur injecte ces vaccins à ARN messenger soit parce qu'ils les considéraient comme des produits encore expérimentaux, soit parce que le terme même d'ARN leur semblaient pouvoir porter atteinte à la composition voire à l'identité de leur génome. Ce sont ces personnes qui pourront se rallier au vaccin « classique » proposé par Valneva et qui réduiront ainsi le nombre des non

9 Covid-19. VLA 2001 ; <https://valneva.com/research-development/covid-19-vla2001/?lang=fr>

10 Les vaccins à ARNm susceptibles de modifier notre génome, vraiment ? INSERM. 6 décembre 2021. <https://presse.inserm.fr/les-vaccins-a-arnm-susceptibles-de-modifier-notre-genome-vraiment/41781/>

11 à compter du 16 octobre 2021

12 estimés à 15 000 sur 2,7 millions de soignants : Fin de la tolérance pour les soignants non-vaccinés : et maintenant ? TF1 info ; 15 octobre 2021 ; <https://www.tf1info.fr/sante/covid-19-vaccination-obligatoire-fin-de-la-tolerance-pour-les-soignants-non-vaccines-et-maintenant-quelles-sanctions-2199085.html>

13 Rachel Knaebel ; Après avoir suspendu les soignants non vaccinés, « on force les collègues positifs à venir travailler » ; Basta ; 17 janvier 2022. <https://basta.media/Soignants-non-vaccines-suspendus-manque-de-personnel-suppression-de-lits-hopital-public>

vaccinés. Notre société divisée et souffrante, malmenée par la pandémie a bien besoin de quêter tous les sentiers d'apaisement.

En outre, même s'il est difficile de prévoir l'avenir de ce vaccin conçu en France¹⁴ on est en droit d'espérer qu'il ouvre un jour, seul ou avec d'autres, à la construction d'une immunité collective. Il n'est pas interdit de rêver.

14 Hélas le vaccin n'est actuellement pas fabriqué en France. Valneva fabrique VLA2001 sur son site de Livingston, en Écosse, et le site de la société à Solna, en Suède, assure l'intégralité des opérations de remplissage et de finition du vaccin. De plus, en novembre 2021, Valneva a annoncé une collaboration avec IDT Biologika pour produire la substance médicamenteuse de VLA2001 dans ses installations de Dessau-Roßlau, en Allemagne, en plus du site de fabrication de Valneva à Livingston, en Écosse. Source Valneva ; <https://valneva.com/research-development/covid-19-vla2001/?lang=fr>