

# Développement des vaccins : un « avant » et un « après » Covid ?

Par Bruno DONINI

Responsable des Politiques publiques pour Sanofi

Des vaccins contre le Covid ont été développés en moins d'un an. Comment a-t-on pu aller aussi vite ? Comment et sur quelle durée sont développés les vaccins en temps normal ? Processus complexe et encadré par de nombreux textes européens et nationaux, mais aussi régi par un ensemble de bonnes pratiques, la mise au point d'un vaccin est une opération longue et coûteuse. Cette approche prudentielle permet de garantir une bonne tolérance aux vaccins et leur efficacité. Mais il est désormais nécessaire de rationaliser les exigences administratives et réglementaires pour pouvoir mettre ces vaccins à la disposition de la population dans de meilleurs délais.

Trois cent vingt-six jours seulement après la publication du génome du Sars-CoV-2, le premier vaccin anti-Covid était approuvé. Début 2021, près de 300 candidats vaccins étaient en cours de développement, dont une soixantaine engagés dans la phase finale d'essai clinique. Un exploit sans précédent qui a mobilisé des centaines de laboratoires du monde entier. Pour mieux comprendre comment cela a pu être possible, revenons sur les origines historiques des vaccins.

## Brève histoire d'immunologie

Depuis les premières migrations d'Homo Sapiens, il y a 150 000 ans, les épidémies ont toujours accompagné l'homme, s'accommodant de sa sédentarisation au Néolithique, puis du développement des cités, des guerres et de la découverte des nouveaux mondes, avant de s'accélérer au XX<sup>e</sup> siècle avec les moyens de déplacement transcontinentaux, le changement climatique ou encore les modes d'élevage dits intensifs. Parmi les grands fléaux du Moyen Âge, figurait, aux côtés de la Peste noire, le virus de la variole qui était particulièrement redouté, étant responsable d'épidémies récurrentes et dévastatrices<sup>1</sup>.

Dès le XVII<sup>e</sup> siècle, les Chinois avaient observé qu'un survivant à une épidémie de variole était rarement malade lors de l'épidémie suivante. L'idée de reproduire ce phénomène en faisant inhaler, après les avoir réduites en poudre, des croûtes de pustules séchées d'un patient varioleux à une personne non malade pour qu'elle produise des anticorps la protégeant de

l'infection se développa, avant de gagner les pays de l'actuel Moyen Orient. Cette approche empirique, appelée variolisation, qui est une ébauche de l'actuelle vaccination, n'était pas sans risques (un décès sur dix patients infectés). Elle fut progressivement introduite en Europe, en étant améliorée dans l'objectif de limiter les décès post-vaccinaux<sup>2</sup>.

Le premier vaccin humain moderne est celui contre la rage, une maladie qui, transmise par contact cutané avec la bave d'un animal malade, est létale une fois le virus installé dans le système nerveux. Créé par Louis Pasteur et Émile Roux à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, à une époque où les notions même de virus et de bactéries étaient encore balbutiantes, le vaccin antirabique fut là encore développé empiriquement – sans disposer d'une quelconque notion sur le fonctionnement du système immunitaire –, par atténuation du virus selon des procédés physiques (chaleur, vieillissement). En effet, les anticorps seront identifiés dans le courant des années 1930 et ce n'est que dans les années 1960 que l'on découvrira les interactions cellulaires conduisant à la production desdits anticorps.

Vers le milieu du XX<sup>e</sup> siècle, en parallèle d'une accélération fulgurante des connaissances en immunologie, du développement des outils et méthodes d'observation ainsi que du séquençage du génome des agents infectieux, le développement des vaccins s'est rapidement rationalisé, s'appuyant à la fois sur la rigueur des statistiques et la montée en puissance des essais cliniques de grande ampleur.

<sup>1</sup> MORAND S. (2016), *La prochaine peste*, Paris, Fayard.

<sup>2</sup> BAZIN H. (2008), *L'histoire des vaccinations*, Paris, John Libbey Eurotext.

Aujourd'hui, il existe une prévention vaccinale efficace contre de nombreuses maladies encore récemment mortelles<sup>3</sup>, et la recherche se poursuit.

## Une recherche en continu

Si de grands fléaux comme le VIH ou certaines formes de tuberculose continuent de faire des ravages, c'est que la connaissance des pathogènes ne suffit pas pour concevoir des vaccins efficaces. La fonction d'un vaccin est d'amener le corps humain à produire des anticorps, mais encore faut-il qu'ils soient capables d'éliminer l'agent infectieux ou, tout au moins, de l'empêcher de se multiplier dans l'organisme. De nombreux projets sont donc régulièrement abandonnés... Le taux d'échec entre la phase préclinique et la phase clinique (essais sur l'homme) est supérieur à 90 %. Aujourd'hui, l'OMS n'a approuvé que 11 vaccins contre le Covid, alors même qu'il existe encore 205 candidats vaccins en phase clinique ou préclinique<sup>4</sup>.

Mais échec ne signifie pas temps perdu. Le développement d'un vaccin est un continuum, et chaque étape est utile. Les nombreux essais de vaccins VIH réalisés ces dernières années ont permis d'aboutir à la maîtrise de la technologie à vecteur viral à adénovirus. De même, la technologie à ARN messager, pourtant explorée depuis de nombreuses années, mais sans succès, pour développer de nouveaux vaccins, s'est révélée décisive pour lutter contre le Sars-CoV-2<sup>5</sup>.

Au-delà de la recherche de nouveaux antigènes vaccinaux, l'amélioration des vaccins existants occupe une place essentielle dans l'industrie du vaccin. Recours à des adjuvants pour augmenter la réponse immunitaire, à des antigènes vaccinaux purifiés et mieux tolérés (coqueluche acellulaire), à des combinaisons vaccinales pour améliorer l'acceptabilité du vaccin ou encore modifications de la composition initiale de celui-ci sont autant de pistes de développement menant, *in fine*, à une meilleure protection de la population.

## Les trois étapes de développement d'un vaccin

Le vaccin est soumis aux exigences s'appliquant à un produit biologique. Il doit ainsi répondre à trois critères de base pour l'obtention d'une autorisation de commercialisation : sa sécurité, son efficacité et sa qualité (Norman W Baylor, 2022). Son développement se déroule en trois étapes.

### Le développement préclinique

Le développement préclinique – sur l'animal – permet de déterminer le choix de l'antigène, de la cible antigénique, de la plateforme technologique, de la dose et de

l'éventuel corrélat de protection, ainsi que des études des mécanismes immunitaires et des études de toxicité à réaliser.

### Le développement clinique

Le développement clinique – sur l'homme – se déroule habituellement en trois phases successives, pouvant durer de nombreux mois, voire des années :

- phase 1 : étude de tolérance locale et systémique et étude préliminaire de la réponse immunitaire et des éventuelles interactions entre vaccins ;
- phase 2 : recueil des données de sécurité/dose/efficacité dans la population cible ;
- phase 3 : essai d'efficacité en situation réelle.

### Le développement pharmaceutique

Le développement pharmaceutique intègre la production proprement dite du vaccin, les méthodes de contrôle, la mise au point des réactifs et l'ensemble des spécifications qui serviront à la libération des lots. Cette partie du développement est encadrée par de nombreux textes, notamment européens<sup>6</sup>.

On peut ajouter une quatrième phase, laquelle intervient après l'autorisation de mise sur le marché et qui comprend la surveillance post-commercialisation et le recueil des données de sécurité en vie réelle.

## Spécificités et contraintes socio-économiques

### Essais cliniques de grande ampleur

En s'adressant à de larges populations, essentiellement en bonne santé, et parfois très jeunes, le vaccin requiert un très haut niveau de qualité et de sécurité. La perception qu'a le public de la sécurité et, dans une moindre mesure, de l'efficacité du vaccin est un élément clé de la réussite d'un programme vaccinal. Avec la quasi-disparition des principales maladies infectieuses, la préoccupation individuelle au regard de la nécessité de se vacciner a été progressivement remplacée par la peur des effets secondaires du vaccin.

Mais seule une étude de tolérance de grande ampleur (avant et pendant la commercialisation) permet de lever les doutes concernant d'éventuels effets indésirables qui sont rares, voire très rares (< 1/10 000 vaccinés). Ainsi, les vaccins rotavirus ont été évalués sur la base d'une population test de près de 70 000 nourrissons<sup>7</sup> avant d'en envisager la commercialisation, et un des vaccins à ARNm contre la Covid a été évalué sur plus de 43 000 sujets.

Cette croissance exponentielle du nombre des inclusions dans les essais a généré une inflation des durées, qui aujourd'hui sont d'une dizaine d'années, et

<sup>3</sup> LEO A., CUNNINGHAM A. & STERN P. L. (2011), "Perspectives in vaccinology", *Vaccines Immunology*, pp. 25-59.

<sup>4</sup> covid19.trackvaccines.org (27 may 2022).

<sup>5</sup> LECLERC C. (2007), « L'apport des nouvelles technologies en vaccinologie », *Médecine Science*, pp. 386-390.

<sup>6</sup> ISPE.org

<sup>7</sup> REST study – ClinicalTrials.gov, 2004.

des coûts de développement, qui avoisinent le milliard de dollars<sup>8</sup>.

### Des vaccins éthiques

L'universalité de la plupart des vaccins impose d'inclure dans les essais cliniques la population dans toute sa diversité. En outre, dans un essai *versus* placebo, si les premiers résultats d'efficacité connus sont positifs, il s'avère nécessaire d'étendre sans attendre le bénéfice du vaccin aux sujets du groupe placebo et limiter pour eux un risque de perte de chance face à la maladie à prévenir. Cette nécessité éthique conduit à raccourcir la durée d'évaluation du vaccin face au placebo, ce qui est parfois utilisé par les mouvements anti-vax pour pointer la faiblesse des preuves apportées par l'industriel.

Enfin, dans le cas d'un vaccin déjà commercialisé dont on cherche à améliorer la formule, il n'est pas possible éthiquement de créer un groupe placebo, dès lors que cela conduirait à priver les sujets concernés d'une protection efficace.

### Un bénéfice individuel invisible

Dans la plupart des cas, le sujet est en bonne santé avant toute vaccination, et il faut qu'il le reste, qu'il soit (ou non) ensuite en contact avec le pathogène contre lequel il a été vacciné et donc protégé. Cette absence de bénéfice immédiatement perceptible, associée à une évaluation des risques liés à la maladie biaisée, peut faire intuitivement douter de l'utilité d'un vaccin et nuire à l'implémentation d'un programme vaccinal.

### L'efficacité du vaccin pendant ou en dehors d'une phase épidémique

La prévalence (fréquence) d'une maladie à prévenir est un point critique dans le développement d'un vaccin. Il est difficile d'évaluer par essai randomisé contre placebo l'efficacité d'un vaccin en vie réelle, si le pathogène ne circule pas (ou peu). Dans ce cas, le nombre des infections dans le groupe placebo sera trop faible pour donner des résultats significatifs. La durée de l'essai pourra alors s'en trouver considérablement allongée. À l'inverse, pendant la pandémie de Covid, le virus circulait tellement, que le temps pour obtenir des résultats d'efficacité significatifs a été très fortement raccourci. Paradoxalement, quelques mois plus tard, d'autres producteurs de vaccins Covid se sont heurtés à des difficultés de recrutement pour la mise en place de leurs études. La population dite « naïve » – celle n'ayant jamais rencontré le virus et n'étant pas déjà vaccinée –, qui constitue le groupe placebo, s'était raréfiée.

### Le développement rapide des vaccins Covid : un exploit qui s'explique

Plusieurs facteurs expliquent le développement aussi rapide des vaccins contre le Covid : ils sont d'ordre

administratif, technologique, scientifique ou encore méthodologique.

D'abord, le virus était connu des chercheurs depuis le début du siècle. Les progrès de la biologie moléculaire ont permis de disposer très rapidement, dès janvier 2020, des séquences génétiques du virus. La technologie de l'ARN messager faisait elle-même l'objet de recherches depuis des décennies.

Ensuite, des collaborations sans précédent entre les secteurs public et privé ont vu le jour. En France, un fonds d'urgence de 50 millions d'euros a été mis en place dès mars 2020 pour soutenir de nombreuses initiatives. L'Union européenne a financé également plusieurs vagues de projets de recherche. Et, dans le cadre de l'opération Warp Speed menée aux États-Unis, l'équivalent du NHS britannique a débloqué plusieurs milliards de dollars pour accélérer le développement et la production de vaccins Covid. Les investissements en termes de capacités de production ont été initiés très tôt dans le *process* de développement, de telle sorte que, dès l'autorisation de mise sur le marché, les campagnes de vaccination ont pu débuter. Une telle anticipation de la production avant même de disposer des résultats cliniques était un engagement financier risqué en cas d'arrêt du vaccin, mais cela a permis de réduire le délai de mise à disposition de ceux autorisés.

Enfin, les autorités sanitaires européennes se sont organisées et ont adapté les procédures d'évaluation afin de pouvoir répondre rapidement à l'avancée des différents dossiers, tout en gardant les mêmes exigences de sécurité. En temps normal, le développement d'un vaccin, de sa découverte jusqu'à sa mise à disposition, peut durer dix ans. Ici, les phases des différents essais cliniques, habituellement espacées et réalisées de manière séquentielle, ont pu être menées rapidement et en parallèle. Les données générées par le laboratoire développant le vaccin ont été évaluées au fur et à mesure, alors qu'en temps normal, elles sont rassemblées dans un dossier qui n'est déposé que lorsqu'il est complet.

### Conclusion

Les modalités de développement des vaccins telles que définies aujourd'hui conjointement entre les autorités de régulation et les industriels sont nécessaires pour assurer la sécurité et l'efficacité des vaccins et rassurer la population, dans toute sa diversité.

Pour autant, la crise sanitaire l'a montré, des aménagements sont possibles : simplifier et accélérer les procédures administratives ; harmoniser les exigences réglementaires entre les pays, notamment européens ; affecter de nouvelles ressources au sein des agences ; fluidifier l'évaluation du dossier clinique en intégrant les données au fil de l'eau et en facilitant les échanges d'informations<sup>9</sup>...

Toutes ces évolutions ont permis de développer, de produire et de distribuer des vaccins Covid efficaces et

<sup>8</sup> PRONKET E. S., WEENEN T. C., COMMANDEUR H. *et al.* (2013), "Risk in vaccine research and development quantified", *PLOS ONE*.

<sup>9</sup> ifpma.org, complex journey, 2019.

sûrs en un temps record. Plus en amont, la recherche fondamentale doit pouvoir s'appuyer sur le développement de partenariats public-privé et sur la création de *bioclusters* pour regrouper et fédérer les ressources et les énergies autour d'un même objectif. Enfin, un engagement fort des autorités, notamment européennes, s'impose, pour apporter aux industriels les garanties nécessaires avant toute prise de décision importante à leur niveau, notamment dans le cas d'investissements lourds et potentiellement à risque, comme la création de nouvelles unités de production ou la modification des chaînes de production existantes, pour un vaccin qui n'est pas encore autorisé.

Avec le développement des vaccins, des antibiotiques et des antiviraux, et plus globalement les progrès de

la science, on a pu croire que l'homme en avait fini avec la plupart des grands fléaux infectieux. C'était sans compter sur l'apparition dans les années 1960 d'un environnement épidémiologique globalisé. Issus des contacts entre la faune sauvage et nos animaux domestiques, de la déforestation comme du changement climatique, et alors que la biodiversité connaît partout un déclin massif, de nouveaux virus transmissibles à l'homme apparaissent ou réapparaissent régulièrement. La course au vaccin est donc loin d'être finie ; elle ne fait même que commencer...