



Vaccination anti SARS-CoV-2 : bilan et perspectives

Rédigée en avril 2022

*Les mots ou expressions suivis d'un * sont définis dans le glossaire proposé à la fin de la fiche.*

Il fut clair, dès février-mars 2020, que COVID-19 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. SARS-CoV-2, du fait de sa transmissibilité aérienne exceptionnelle, y compris par des sujets asymptomatiques ou paucisymptomatiques, la fréquence relativement élevée de ses formes graves chez les sujets âgés ou atteints de comorbidités pouvant nécessiter un recours à la réanimation mirent rapidement en tension – voire à la limite de la rupture – l'hôpital et les personnels de santé, eux-mêmes très affectés par la maladie. Le taux de mortalité, bien que plus faible que lors de la courte – mais violente – pandémie de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) en 2002-03, causait, en valeur absolue, un important surcroît de mortalité du fait du taux d'attaque élevé de COVID-19. Seul un confinement massif – dont les conséquences économiques, sociales, sociologiques et mentales se font encore sentir aujourd'hui – évita le 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 de vagues pandémiques successives rythmées par l'apparition de variants génotypiques* de SARS-CoV-2 reflétant l'infidélité de l'ARN polymérase virale, à l'origine de la survenue d'une fréquence élevée de mutations à chaque cycle réplicatif des virus ARN de la famille des Beta-coronavirus. L'accumulation de ces mutations dans la séquence codant la protéine S de spicule tend à systématiquement augmenter son affinité pour son récepteur cellulaire ACE-2, accroissant ainsi la transmissibilité du virus et entraînant un glissement antigénique* progressif de cette protéine clé comme cible de la réponse immunitaire protectrice. Pour autant, la virulence de ces variants de SARS-CoV-2 n'était pas systématiquement accrue, signe peut-être d'un schéma d'adaptation Homme-virus déjà en progrès. L'ensemble de ces éléments indiquait qu'il serait difficile de contrôler COVID-19 sans un vaccin, et, d'ailleurs les laboratoires académiques et industriels se mobilisèrent dès janvier 2020, une fois le virus identifié et séquencé, pour mettre au point et tester cliniquement des candidats vaccins. Le succès était loin d'être acquis : contrairement au virus ARN de la rougeole, SARS-CoV-2 ne cause que peu ou pas de virémie et les vaccins actuels contre les infections respiratoires à virus ARN montrent des succès mitigés comme les vaccins contre la grippe et le virus respiratoire syncytial (VRS), respectivement chez les sujets âgés et les nourrissons.

Finalement, le succès de la vaccination contre SARS-CoV-2 fut le résultat de la conjonction « heureuse » entre la survenue d'une pandémie provoquée par l'émergence, certes d'un nouveau virus, mais dont l'antécédent du SRAS avait permis de qualifier la protéine S comme antigène protecteur et l'existence d'une recherche vaccinale très active avec la mise au point de nouvelles techniques polyvalentes – communément appelées plateformes - dédiées au



développement rapide de vaccins contre les agents de pandémies virales émergentes. Parmi celles-ci, deux s'imposèrent rapidement : Adénovirus recombinants et ARN messager (ARNm). Cette dernière n'était initialement pas destinée à la vaccination anti-infectieuse, mais plutôt à l'expression de protéines thérapeutiques pour la thérapie génique (Moderna), et pour l'immunothérapie personnalisée du cancer (BioNTech). Sur la base de ces deux plateformes offrant une grande polyvalence, le succès sans précédent de mise à disposition de deux vaccins en moins d'un an (janvier 2020 : séquence de SARS-CoV-2 ; décembre 2020 : premières vaccinations en « vie réelle ») fut obtenue grâce au télescopage inédit des trois phases d'études cliniques joint à la mobilisation des agences de régulation et à la mobilisation tout aussi inédite de financements massifs. Du fait d'une efficacité et d'une tolérance sensiblement supérieures, les vaccins ARNm ont assez rapidement pris le dessus sur les vaccins adénovirus recombinants, même si ces derniers qui ne nécessitent pas de congélation pour leur conservation s'avèrent appropriés pour les régions où une chaîne du froid ne peut être aisément mise en place.

Après l'administration de plusieurs milliards de doses, les deux principaux vaccins ARNm présentent un bilan très positif en matière de tolérance, offrant un équilibre bénéfice-risque indiscutable. Hors des réactions locales et systémiques transitoires et des réactions allergiques assez courantes en vaccinologie, le seul effet secondaire propre à ce vaccin est la survenue de myopéricardites dans la semaine suivant l'injection vaccinale à une incidence d'environ 1/100 000 chez l'adulte et de 1/40 000 chez l'adolescent, ce dernier point ayant suscité quelques inquiétudes lorsque commença la campagne de vaccination des adolescents. Heureusement, ces complications se sont avérées bénignes avec le temps et sans séquelles. L'équilibre bénéfice-risque a donc été considéré favorable chez les plus jeunes, soulignant néanmoins l'importance d'une pharmacovigilance large et prolongée.

Des difficultés étaient certes anticipées, comme la mise à l'épreuve de cette première génération vaccinale par la survenue probable de variants. On releva aussi rapidement, avec les vaccins ARNm, l'absence attendue de développement d'une immunité muqueuse au site nasal d'infection initiale, partiellement compensée par l'induction de taux élevés – bien que transitoires – d'anticorps IgG neutralisants, expliquant un effet partiel de la vaccination sur la transmissibilité du virus. Inversement, la qualité de la réponse anticorps à partir des lymphocytes B mémoire* – même transitoire – et l'induction d'une réponse T* solide et durable assurent une solide protection contre les formes sévères de COVID-19.

Au total, a été obtenue une protection supérieure à 90% contre les formes sévères chez les personnes âgées, y compris de plus de 80 ans et chez les patients à risque, limitant les hospitalisations, préservant les réanimations et réduisant massivement des décès. L'OMS a évalué à 500 000 le nombre de vies sauvées en un an par la vaccination en Europe. Certes, l'effet de la vaccination a été partiel sur la dissémination de l'infection, voire en partie dépassé par le variant Omicron, sélectionné essentiellement par sa résistance à la neutralisation par les anticorps induits par le vaccin "Wuhan", mais la protection contre les formes sévères a été globalement préservée.



Il faut aussi noter l'efficacité relative de l'immunisation des sujets immunodéprimés, en particulier des transplantés rénaux, qui nécessite une attention toute particulière à l'optimisation de leur protection, d'autant que ces patients peuvent aussi être source de variants, probablement du fait de l'insuffisance de leur réponse T stérilisante.

Que peut-on globalement conclure et anticiper à ce stade après un an d'une campagne sans précédent de vaccination de masse contre COVID-19 ?

- Une protection optimale est conférée par un schéma de vaccination comprenant primo vaccination (deux doses) et une dose de rappel.
- Une diversification de la réponse B* est observée au décours de la primo vaccination et un effet rappel efficace sur la production d'anticorps.
- Une décroissance relativement rapide du titre d'anticorps neutralisants est observée, limitant la protection contre l'infection et la transmission virale.
- Il ne sera pas possible d'éradiquer SARS-Cov-2 car la protection actuellement offerte par la vaccination est insuffisante contre la transmission virale.
- L'élimination globale de COVID-19, sans même considérer l'éradication de SARS-CoV-2 ne pourra être atteinte, même en y intégrant l'immunité naturelle – contrairement à ce qui est le cas pour la rougeole – tant que l'immunité collective n'aura pas été atteinte. Elle nécessiterait au moins une couverture vaccinale globale et soutenue de 95% et probablement l'obtention d'une immunité muqueuse nasopharyngée nécessitant une immunisation nasale complétant la vaccination systémique (essais de vaccins candidats en cours), ou le maintien de titres très élevés d'IgG neutralisantes nécessitant soit des rappels réguliers, soit l'utilisation de nouveaux vaccins (vaccins sous-unités protéine S combinée à un adjuvant amplifiant la réponse anticorps).
- L'immunité naturelle ne protège pas contre l'infection par un nouveau variant, comme observé avec les séquences d'infection successives par les souches Wuhan $\rightarrow \gamma$ au Brésil, Wuhan $\rightarrow \beta \rightarrow o$ en Afrique du Sud et $\alpha, \delta \rightarrow o$ partout. En effet, la décroissance relativement rapide du titre d'anticorps neutralisants limite la protection contre l'infection et la transmission.
- L'émergence de nouveaux variants échappant éventuellement à la réponse immunitaire est inéluctable, comme mentionné plus haut. Le risque dépend avant tout de la persistance de foyers de circulation active du virus parmi les populations non ou insuffisamment vaccinées (illustré par l'émergence d' α au Royaume Uni, β et o en Afrique du Sud, δ en Inde). D'où l'importance de prendre à bras le corps la vaccination de toute la planète. Il faut en effet constater que dans les pays à faibles revenus, en particulier en Afrique intertropicale, la couverture vaccinale ne dépasse pas encore 10%. Les raisons en sont évidemment complexes : technologiques, humaines, politiques et financières.
- Cela sous-tend un risque indéniable de résurgence pandémique par résistance à la vaccination, certes secondaire par rapport au risque initial, mais d'intensité et gravité imprévisible, dépendant de l'importance de la variation antigénique subie par le variant. Omicron en est déjà un modèle par sa nouveauté par rapport aux variants antérieurs. Ce "modèle o" est caractérisé



par une forte transmissibilité et une moindre virulence, reflétant possiblement le début d'une adaptation homme-virus au cours d'une longue colonisation d'un patient immunodéprimé. Comme observé avec le Virus A H1N1 lors du passage à la phase endémique de la pandémie de grippe espagnole, Omicron pourrait devenir la base génomique sur laquelle pourrait se bâtir une endémie ponctuée d'épidémies saisonnières en réponse à des variations mineures de type « drift », c'est-à-dire de dérive antigénique* limitée, due à des mutations en nombre limité dans la protéine S avec un risque de morbi-mortalité faible, sauf chez des sujets à risque.

- Cette phase endémique pourrait cependant, de façon inopinée, être marquée par l'émergence épidémique – voire pandémique - d'un variant ayant subi des modifications majeures de type « shift », c'est-à-dire ayant subi une dérive antigénique importante, échappant à l'immunité préalable, due à la survenue de plusieurs mutations ou à une recombinaison entre Omicron et d'autre coronavirus. Ces événements de « shift », survenant éventuellement dans un réservoir animal, pourraient porter un risque de morbi-mortalité supérieur. On ne peut enfin pas écarter le scénario de reprise épidémique liée à un virus proche d'un variant plus ancien survenant après que le niveau d'immunité collective aujourd'hui atteint se soit atténué.

Comment anticiper cette transition vers une phase endémique possiblement instable ?

Quelles réponses vaccinales ?

Les plateformes vaccinales disponibles, en particulier ARNm, permettent d'envisager une adaptation vaccinale à un variant émergent « préoccupant ». La limite dans ce cas serait le temps nécessaire, environ 4-6 mois pour produire un nouveau vaccin. En anticipation, il est proposé d'essayer d'induire une protection la plus large possible par l'utilisation d'une vaccination de rappel ciblant les protéines S de souche virale couvrant au mieux l'arbre phylogénique (ex : Wuhan/δ/o), mais l'importance de la dérive antigénique est imprévisible. En pratique, des vaccins combinant l'ARNm de la protéine S ancestrale et omicron sont en cours de tests cliniques. L'idéal serait bien sûr de pouvoir développer un vaccin "universel", comme recherché depuis des décennies pour la grippe, fondé sur la sélection de séquences conservées parmi les différentes souches de SARS-Cov-2 (voir SARS-CoV-2β), susceptibles d'induire une réponse T et B. Les nouvelles approches visant à interroger la mémoire B de patients guéris afin d'isoler des anticorps monoclonaux* protecteurs dirigés contre des séquences invariantes de la protéine S, ou d'autres protéines virales, sont aussi en cours.

Les progrès vaccinaux exigent dès maintenant une meilleure connaissance de la réponse immunitaire anti-SARS-CoV-2, particulièrement concernant la mémoire B afin d'ajuster sur des bases rationnelles les nouveaux candidats. Les adjuvants doivent être intégrés dans cette recherche, sans oublier une meilleure connaissance globale de la biologie et l'écologie des coronavirus.

Concernant les études cliniques, afin de sélectionner rapidement les candidats vaccins les plus prometteurs et étudier la relation hôte-virus de façon approfondie, les infections expérimentales humaines semblent aujourd'hui acceptables, dans des conditions éthiques rigoureuses,



particulièrement du fait de la disponibilité croissante de traitements efficaces permettant d'arrêter un processus infectieux en voie d'aggravation.

Quelle place pour les thérapeutiques ?

Anticorps monoclonaux neutralisant la liaison de la protéine S au récepteur ACE-2, molécules non repositionnées à fonctions antivirales spécifiques des coronavirus, en particulier inhibiteurs de protéases : ces médicaments dessinent progressivement une approche sérothérapique et pharmacologique de COVID-19 dont les indications et les limites doivent être précisées à ce stade crucial de l'évolution de la pandémie. Les anticorps monoclonaux présentant les mêmes limites que les vaccins du fait de la dérive antigénique des variants, ils doivent être régulièrement réajustés. Ils n'en restent pas moins un traitement de choix chez les sujets immunodéprimés peu répondeurs aux vaccins, mais Omicron les a mis à rude épreuve...

L'arrivée d'un véritable arsenal pharmacologique anti-coronavirus devrait permettre de prendre le relais des anticorps monoclonaux sous réserve d'un usage parcimonieux tant que la rareté des molécules efficaces impose une monothérapie qui serait vite battue en brèche par l'apparition de mutants viraux résistants. Cette monothérapie ne peut être généralisée à ce stade et doit rester réservée aux sujets fragiles, susceptibles de développer des formes graves en dépit de la vaccination, comme les patients immunodéprimés.

Conclusion

La vaccination contre COVID-19 dans le temps de la pandémie est un succès unique dans l'histoire de la médecine en regard de l'ampleur de cette pandémie.

Ce succès a ses limites :

-Durée limitée de la protection nécessitant des rappels réguliers en particulier chez les sujets à risque, justifiant chez eux une seconde dose de rappel.

-Difficulté à contrôler la circulation du virus rendant impossible dans l'immédiat l'élimination de la maladie, d'autant que la couverture vaccinale demeure faible dans de nombreuses zones de la planète.

En cette période de transition pandémo-endémique qui ne signifie en aucun cas la disparition du risque, l'avenir dépend en grande partie de la définition des objectifs de santé publique que l'on se fixera afin que nos sociétés se préparent à « vivre avec le virus ».

Quel niveau d'infection et surtout combien de malades graves victimes de nouvelles phases épidémiques sommes-nous prêts à accepter ?

Une couverture vaccinale large et efficace doit être maintenue afin de réduire au minimum les complications graves de COVID-19 qui, au-delà des cas individuels, déstabiliseraient sur le plus long terme nos systèmes de santé et leurs personnels.

La vaccination des enfants doit aussi être encouragée afin de prévenir des complications rares mais d'incidence croissante depuis que la circulation virale s'intensifie dans la population pédiatrique. Elle permettra aussi de dégager l'école d'un carcan sanitaire contraignant pour enfants, parents et enseignants.



Vaccins contre le Covid 19 utilisés et en développement

Vaccin	Production	Type	Efficacité contre l'infection* (%)	Efficacité contre la maladie sévère*(%)
BNT162b2	Pfizer-BioNTech	ARNm	95	100
mRNA-1273	Moderna	ARNm	94	100
AZD 1222	AstraZeneca	Vecteur viral	81	100
Ad26-COV2-5	Janssen	Vecteur viral	66	85
CoronaVac	Sinovac Biotech	Virus inactivé	51-91	100
Covaxin	Bharat Biotech	Vecteur viral	78	79
NVX-CoV2737	Novavax	Sous unité protéique	90	100
Sputnik V	Gamaleya	Vecteur viral	92	-
Convidecia	CanSino Biologics	Vecteur viral	64	96
WIBP-Corv	Sinopharm	Virus inactivé	73	100
COVIFENZ	Medicago GSK	Particule virus like	71	-

* testés après primovaccinations le contexte d'infection par le virus ancestral et le variant α .

Tableau adapté de Mouro V et al, Mucosal Immunology, 2022

Glossaire

Les termes sont présentés selon leur ordre d'apparition dans le corps du texte de la fiche.

Variant géotypique : virus ayant subi une ou plusieurs mutations dans son génome ayant le potentiel de modifier la séquence, la structure et la fonction d'une protéine clé dans le fonctionnement de ce virus.

Glissement antigénique : l'accumulation progressive de mutations dans la séquence codant une ou plusieurs protéines de surface du virus altère leur structure, donc leur antigénicité, c'est-à-dire leur capacité d'être reconnues par les anticorps et lymphocytes mémoire générés lors d'une infection préalable par un virus antérieur n'ayant pas encore subi ces mutations. C'est le cas du virus de la grippe saisonnière qui chaque année accumule des mutations nouvelles dans les séquences codant pour l'hémagglutinine et la neuraminidase, deux protéines de la surface virale cibles majeures de la réponse immunitaire. Le glissement antigénique qui en résulte (antigenic drift) permet au nouveau virus d'échapper à la réponse immunitaire induite par le virus de l'année précédente et justifie la production annuelle d'un nouveau vaccin.

Lymphocyte B mémoire : sous-populations de lymphocytes B producteurs d'anticorps induites lors d'une réponse immunitaire contre un antigène donné et susceptible de se réactiver lors de la reconnaissance de cet antigène à l'occasion d'une réinfection. Ceci permet une réponse rapide et importante (réponse secondaire) qui, à la différence de la réponse primaire, ne nécessite pas d'étape de maturation de la spécificité des anticorps. La qualité et la durée des lymphocytes mémoire B (et T) est essentielle à la qualité et durée de la protection.

Réponse T : une réponse immunitaire dirigée contre un agent infectieux - par exemple un virus - comporte deux bras complémentaires. La réponse B caractérisée par des lymphocytes B producteurs d'anticorps qui ont surtout une capacité de neutralisation du virus dans sa capacité d'infecter ses cellules-cibles. Par exemple en se fixant sur la protéine S de SARS-CoV-2 et en l'empêchant de reconnaître son récepteur cellulaire (ACE2). La réponse T est dite stérilisante car les lymphocytes T en reconnaissant des particules virales à la surface des cellules de l'hôte infecté détruisent ces cellules et de ce fait « stérilisent le foyer infectieux ». La réponse T est essentielle pour terminer un processus infectieux.



Diversification de la réponse B : élargissement de la diversité des épitopes, c'est-à-dire des unités de reconnaissance par un anticorps au sein d'un antigène. Ce phénomène augmente l'efficacité neutralisante des anticorps, y compris en reconnaissant des portions invariables de l'antigène.

Dérive antigénique des variants : on peut tout autant dire glissement antigénique. Voir premier alinéa.

Anticorps monoclonaux : une réponse immunitaire B à une infection est polyclonale. Elle induit en effet la génération d'une multitude de lymphocytes B dont chacun produit un seul type d'anticorps reconnaissant un épitope particulier des antigènes exposés par le pathogène. Si l'on immortalise un lymphocyte B au sein de cette population cellulaire, on cultivera un lymphocyte B « clonal » produisant un « anticorps monoclonal ». Des anticorps monoclonaux peuvent être utilisés seuls ou en association pour neutraliser une infection. Des variants génotypiques peuvent bien entendu, par glissement antigénique excessif, échapper à l'effet neutralisant des anticorps monoclonaux préventifs ou thérapeutiques.

Bibliographie

- Polack FP et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 383:2603-2615 (2020). [Free full text](#)
- Baden LR et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 384:403-416 (2021). [Free full text](#)
- Sokal A et al. Maturation and persistence of the anti-SARS-CoV-2 memory B cell response. *Cell.* 184(5) :1201-1213 (2021). [PubMed](#)
- Griffoni A et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell.* 181(7):1489-1501.e15 (2020). [PubMed](#)
- Widge AT et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med.* 384:80-82 (2021). [Free full text](#)
- Goldberg Y et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *N Engl J Med.* 385: e85 (2021). [Free full text](#)
- Barda N et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *The Lancet.* 398 :2093-2100 (2021). [DOI](#)
- Bok K et al. Accelerated COVID-19 vaccine development: milestones, lessons, and prospects. *Immunity.* 54 :1636-1651 (2021). [DOI](#).
- Cele, S., Jackson, L., Khoury, D.S. *et al.* Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer BNT162b2 neutralization. *Nature* 602, 654–656 (2022). [DOI](#)
- Jeyanathan, M., Afkhami, S., Smaill, F. *et al.* Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol* 20, 615–632 (2020). [DOI](#).
- Hassan AO et al. A SARS-CoV-2 Infection Model in Mice Demonstrates Protection by Neutralizing Antibodies. *Cell.* 183: 169-184 (2020). [PubMed](#).
- Afkhami S et al. Respiratory mucosal delivery of next-generation COVID-19 vaccine provides robust protection against both ancestral and variant strains of SARS-CoV-2. *Cell.* 185: 896-915 (2022). [PubMed](#).
- Mouro, V., Fischer, A. Dealing with a mucosal viral pandemic: lessons from COVID-19 vaccines. *Mucosal Immunol* (2022). [DOI](#)

Cette fiche a été élaborée par la cellule de crise Coronavirus de l'Académie des sciences. Créée à l'initiative de Pascale Cossart, Secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie, celle-ci réunit des académiciens experts du domaine : Jean-François Bach, Pierre Corvol, Dominique Costagliola, Pascale Cossart (coordinatrice), Patrick Couvreur, Olivier Faugeras, Alain Fisher, Daniel Louvard, Félix Rey, Philippe Sansonetti, Alain-Jacques Valleron. Les informations qui figurent sur cette fiche ont été produites collectivement et sont susceptibles d'évoluer. Elles seront éventuellement réactualisées en fonction des avancées des connaissances scientifiques.