

DE L'AVENIR DE LA VACCINATION DANS LE CONTRÔLE DE LA PANDÉMIE

Un an déjà d'une campagne vaccinale massive contre Covid-19, du moins dans les pays nantis. Pour **Philippe Sansonetti**, il est temps d'en faire le bilan – succès sans appel, mais aussi faiblesses – afin de clarifier ses objectifs et proposer des pistes face à une pandémie d'une complexité inédite.

Dans le cadre de notre partenariat avec l'Académie des sciences, des académiciennes et académiciens analysent et apportent leur éclairage sur les grands enjeux du monde contemporain au travers de questions scientifiques qui font l'actualité.

Deux ans déjà... l'Europe, la France se préparaient – ou « s'impréparaient » ? – à une « tempête parfaite ». Covid-19 est la pire pandémie depuis la grippe espagnole de 1918-1919. « Tempête parfaite », car l'association de trois paramètres a causé une pandémie responsable d'un chaos planétaire. Transmission aérienne particulièrement efficace, même par des sujets asymptomatiques ; pourcentage de morbidité important et mortalité significative affectant surtout personnes âgées et fragilisées par des comorbidités ; betacoronavirus causal (Sars-CoV-2) présentant un fort taux de mutation générant des génotypes variants pouvant modifier à tout moment le profil épidémique.

Il devint clair, dès début mars 2020, que seul un confinement strict et prolongé pouvait contenir la pandémie, avec pour objectif essentiel de sauver des vies et de préserver le système hospitalier et les personnels de santé menacés de submersion. À la suite du déconfinement, il apparut qu'il serait difficile à notre société de s'inscrire dans un contrôle rigoureux de la pandémie basé sur la distanciation physique, le port du masque et la fameuse triade « tester, tracer, isoler », et que seule la vaccination permettrait d'émerger de cette crise. Et vaccins il

eut, dans des délais inconcevables auparavant : moins d'un an pour leur mise à disposition dans le temps d'une épidémie.

Un an déjà d'une campagne de vaccination massive contre Covid-19, du moins dans les pays nantis. Il est temps de faire un bilan de ses résultats, d'en analyser les forces, d'éventuelles faiblesses et d'en clarifier les objectifs. Deux vaccins ont principalement été utilisés dans les pays occidentaux : un vaccin adénovirus recombinant et un vaccin « acide désoxyribonucléique messenger » (ARNm) dérivant de recherches sur l'immunothérapie personnalisée du cancer. Tous deux exprimant la protéine S (protéine de spicule du virus lui permettant de se fixer à son récepteur) cible principale de la réponse immunitaire. Ils sont adaptés au développement « en urgence » de vaccins contre des épidémies virales émergentes et ils suscitent la production d'anticorps IgG neutralisant l'entrée de Sars-CoV-2 dans les cellules à des titres équivalant à ceux observés dans l'infection virale naturelle.

LES LIMITATIONS DE L'ARN MESSAGER

Les vaccins ARNm ont progressivement pris le dessus du fait d'un taux de protection un peu supérieur et d'une meilleure tolérance. Mais ils souffrent d'une limitation : la nécessité d'une conservation à l'état congelé, handicap pour leur déploiement dans les



COLLÈGE DE FRANCE

PROFIL
 Médecin et biologiste, professeur à l'Institut Pasteur, titulaire de la chaire « microbiologie et maladies infectieuses » du Collège de France (2007 à 2020), Philippe Sansonetti est membre de l'Académie des sciences. Ses travaux pionniers sur les bactéries pathogènes l'ont amené à développer des stratégies vaccinales, dont il est un éminent spécialiste.

pays à faibles ressources – en particulier en Afrique intertropicale –, où le taux de couverture vaccinale est encore inférieur à 10 %. Des solutions adaptées doivent impérativement être trouvées, ne serait-ce que par équité.

Ceci est d'autant plus urgent que le bilan de cette première année de campagne dans nos régions est un succès sans appel en matière de protection contre les formes graves de la maladie. Il suffit de constater que plus de 90 % des patients hospitalisés en unités de soins intensifs sont non vaccinés. La vaccination a donc largement protégé la population à risque, sauvé nos systèmes de santé et protégé contre des confinements prolongés – ce qui a sauvé nos économies, évité les désastres sociaux et sauvegardé autant que possible la santé mentale, en particulier des jeunes très malmenés. Cette analyse permet néanmoins d'identifier des faiblesses concernant les vaccins ARNm. D'abord une limitation de durée de la production à des titres élevés d'anticorps IgG neutralisants. Si elle ne

« VIVRE AVEC LE VIRUS, C'EST ASSUMER EN PLEINE CONNAISSANCE DE CAUSE LE FAIT QUE COVID-19 ACQUIÈRE UN PROFIL ENDÉMIQUE AVEC SANS DOUTE UNE RYTHMICITÉ SAISONNIÈRE. »

remet pas pour l'instant significativement en cause la protection contre les formes graves de Covid-19, même dans le contexte des variants Delta et Omicron, le risque existe d'une perte progressive d'efficacité par la survenue de nouveaux variants. Cette baisse des titres d'anticorps est à la base de la nécessité d'une injection de rappel, mais combien de rappels seront nécessaires ? Il y a là un sujet de recherche visant à améliorer la réponse mémoire et à renforcer les réponses cellulaires qui s'ajoutent à la neutralisation par les IgG en générant des lymphocytes T spécifiques qui détruisent les cellules infectées, offrant une immunité de stérilisation.

COMBINER VACCINS MUQUEUX ET SYSTÉMIQUES

Leur autre point faible est leur insuffisance à contrôler efficacement la transmission, donc la circulation de Sars-CoV-2 dans la population vaccinée. Il a été révélé par l'émergence des variants Delta et Omicron hyper-transmissibles et qui montrent une certaine dérive antigénique par rapport au virus initial. Cette faiblesse est surtout due au fait qu'un vaccin intramusculaire stimule faiblement la réponse immunitaire muqueuse, dont la fonction est de protéger contre l'entrée des pathogènes à la surface de nos muqueuses, en particulier respiratoires. Ceci implique une classe particulière d'anticorps sécrétés activement par les épithéliums : les IgA sécrétoires. En position d'interception précoce du virus, elles en réduisent la réplication virale, bloquant ainsi la transmission interhumaine.

La stimulation de l'immunité muqueuse nécessite une immunisation au niveau muqueux. Une gamme de vaccins candidats à l'immunisation nasale anti-Covid est actuellement à différents stades d'études précliniques et cliniques, plusieurs issus de laboratoires français. Il est urgent de soutenir la validation des plus prometteurs. Il n'est pas certain qu'il faille en attendre une protection aussi efficace que les vaccins systémiques actuels, mais il s'agit plutôt de les envisager dans une combinaison synergique « vaccin muqueux-vaccin systémique » afin de consolider protection clinique et contrôle des symptômes résiduels observés du fait de la persistance de la circulation virale. Alternativement, le maintien d'un titre élevé d'IgG neutralisantes induites par le vaccin administré par voie intramusculaire permettrait de pallier partiellement la faiblesse de l'immunité muqueuse, car ces anticorps sériques peuvent transsuder passivement à travers la muqueuse.

Devant cette situation en constante évolution, il est important de clarifier les objectifs de cette campagne vaccinale sans précédent. Voulons-nous »

« LA MISE À DISPOSITION DE MÉDICAMENTS EFFICACES POURRA AUSSI RAPIDEMENT S'INSÉRER DANS LE DISPOSITIF GLOBAL. »

» continuer, dans l'esprit initial, à prévenir les formes graves de la maladie ? En résumé, assurer une protection « anti-maladie » aussi large que possible à la population et préserver nos systèmes de santé et leurs personnels d'une pression rapidement insoutenable, sans parler des « dommages collatéraux » sur la prise en charge des autres pathologies. C'est la formule « vivre avec le virus ». Pourquoi pas ? Alors, avec les vaccins actuellement disponibles, cela implique d'assumer collectivement la persistance de la circulation virale, surtout si de larges « poches » de non-vaccination demeuraient dans nos régions et a fortiori au Sud, entretenant le risque d'émergence régulière de variants d'équilibre « transmissibilité-virulence » imprévisible. C'est donc assumer en pleine connaissance de cause le fait que Covid-19 acquière un profil endémique avec sans doute une rythmicité saisonnière, ou que l'émergence de variants nécessite un réajustement du vaccin. À terme, l'équivalent de la grippe saisonnière.

L'EXEMPLE ÉCLAIRANT DE LA ROUGEOLE

Il faudra aussi vacciner les enfants chez qui Sars-CoV-2 circule de plus en plus intensivement et y accroît la morbidité. Au moins ceux de 5 à 11 ans dont la couverture vaccinale, en l'absence d'encouragement, demeure désespérément faible (inférieure à 5 %) alors que l'incidence des syndromes inflammatoires multisystémiques y a été multipliée par 4 en comparaison de la vague du printemps 2020. Sans parler du chaos dans l'école primaire du fait de la situation inextricable causée par les variants. Ajoutons que de nouveaux vaccins pourraient à court terme devenir disponibles, capables, en rappel, d'améliorer le niveau et la durabilité des titres d'anticorps neutralisants, comme les vaccins à sous-unités associant protéine S purifiée et adjuvant. La mise à disposition progressive de médicaments efficaces pourra aussi rapidement s'insérer dans le dispositif global, en particulier chez les plus fragiles et les malades immunodéprimés.

Veut-on faire mieux ? Certainement pas espérer atteindre l'éradication du virus – comme ce fut le cas avec l'élimination vaccinale de la variole – car plusieurs exigences ne sont pas remplies. Au mieux on peut espérer une « élimination de la maladie » en atteignant la fameuse immunité collective. Si l'on



Campagne de vaccination à destination des ouvriers à Secunderabad, en Inde.

considère le cas de la rougeole qui, comme le Covid-19, a une forte transmissibilité aérienne, le maintien d'un taux de couverture vaccinale très élevé (95 %) est requis et assure l'élimination de la maladie chez les enfants, car le vaccin vivant atténué de la rougeole stimule de fortes réponses anticorps et cellulaires, il bloque la circulation virale, l'immunité produite dure toute la vie et ce virus est génétiquement stable comparé à Sars-CoV-2. On voit dès lors le chemin à parcourir pour l'élimination de Covid-19, qui apparaît à ce stade comme un horizon par définition fuyant. Association vaccin muqueux-vaccin systémique, rappels réguliers avec des vaccins éventuellement réajustés, action à l'échelle de la planète : nous n'y sommes pas...

Faisons néanmoins un rêve. Et si une large couverture vaccinale systémique et le taux d'attaque très élevé de la maladie naturelle essentiellement bénigne, actuellement observée chez les sujets vaccinés, s'associaient pour produire cette combinaison « immunité muqueuse-immunité systémique » bloquant la circulation virale... et qu'elle nous procurait cette immunité collective éliminant la maladie ? Bel exemple de collaboration science-nature... Le génie des maladies infectieuses reste impénétrable. ●

EN SAVOIR PLUS
« Tempête parfaite. Chronique d'une pandémie annoncée », de P. Sansonetti, éditions du Seuil, 2020, 180 pages, 17 euros.

« Vaccins », de P. Sansonetti, éditions Odile Jacob, 2017, 224 pages, 21,90 euros.

« Le Retour des épidémies », collectif, présenté par P. Sansonetti et dirigé par A. Guilbaud, PUF lavedesidees.fr, 2015, 112 pages, 9,50 euros.



JULIEN JAUIN/TRANS/LUCAS

HOMMAGE

Jean-Paul Laumond, l'un des grands pionniers de la robotique en France (voir l'« HD » 782 du 18 novembre 2021), a disparu le 20 décembre 2021. Membre de l'Académie des sciences, il en était depuis mars 2021 le délégué à l'information scientifique et à la communication, et à ce titre cheville ouvrière du partenariat avec notre hebdomadaire. Nous tenons à lui rendre ici hommage.