

VARIANTS PREOCCUPANTS : ENTRETIEN AVEC UN EXPERT EN SANTE PUBLIQUE

www.medscape.org/cmetv/interview-public-health-expert-french

Dr Susan J. Mayor, PhD : Bonjour et bienvenue dans la série CME-TV « New Frontiers in Vaccinology ». Je suis Dr Susan Mayor. Depuis des siècles, nous sommes confrontés à la menace de futures pandémies sans savoir combien de virus se cachent dans l'environnement. Comme une scène d'un film de Marvel, ces génies du mal se replient, se réinventent et retournent au combat. Ils bougent rapidement. Et pour prévenir la prochaine pandémie, nous devons agir plus rapidement.

Les virus mutent constamment, principalement sans impact sur la santé publique. Mais parfois, ces mutations peuvent converger sur des traits bénéfiques pour le virus, permettant au virus de se transmettre plus rapidement ou à de nouvelles espèces. Si le nouveau virus, ou souche virale, est hautement pathogène, il peut provoquer une épidémie, voire une pandémie. Ces virus peuvent évoluer rapidement, ce qui génère des variants préoccupants qui, en effet, constituent une menace grave pour la santé publique. Alors, que signifie « rechercher » un variant préoccupant ? Nous sommes ici à l'Université de Florence pour le savoir. Je vous présente le Dr Paolo Bonanni. Le Dr Bonanni est vaccinologue, éducateur talentueux et expert en hygiène et médecine préventive de réputation mondiale.

Dr Bonanni, moi-même et quelques milliers de mes collègues préférés sommes donc ici pour vous parler des variants préoccupants. Mais tout d'abord, pouvez-vous poser les bases en expliquant comment les virus évoluent naturellement ?

Dr Paolo Bonanni, MD : Les virus se répliquent toujours, et ils font des erreurs lorsqu'ils se répliquent. La plupart de ces mutations génétiques ne sont pas utiles pour l'évolution du virus. Mais certains le sont. De plus, ces nouveaux variants persistent si leurs mutations améliorent leur transmissibilité.

Dr Mayor : Et diriez-vous que nous observons cela pour le SARs-CoV-2 ?

Dr Bonanni : Certainement. La souche initiale du COVID-19 avait un score R0 d'environ 2 à 3, ce qui signifie qu'une personne infectée pouvait infecter 2 à 3 personnes supplémentaires en moyenne dans une population complètement sensible. Et lorsque les nouveaux variants sont apparus, le variant delta avait un R0 d'environ 5. Le variant omicron a un R0 rapporté d'environ 9,5.

Dr Mayor : Et est-il vrai que le variant d'Omicron peut échapper aux réponses immunitaires de l'hôte ?

Dr Bonanni : Oui, après être devenu plus transmissible, l'amélioration de l'efficacité à échapper à l'immunité est la prochaine étape de l'évolution virale. Finalement, l'augmentation de l'infectiosité commence à ralentir. Et lorsque cela se produit, les virus doivent maintenir leur condition physique en surmontant la réponse immunitaire de l'hôte.

Dr Mayor : Intéressant. Cela permet donc d'expliquer pourquoi Omicron est associé à de nombreuses infections paroxystiques.

Dr Bonanni : Oui. Et pourquoi Omicron représente une énorme charge médicale pour la santé publique mondiale comme variant préoccupant.

Dr Mayor : Qu'est-ce qu'un variant préoccupant exactement ?

Dr Bonanni : Un variant devient préoccupant lorsqu'il présente une transmissibilité ou une virulence accrue.

Lorsqu'il est moins sensible à la neutralisation par des anticorps obtenus par une infection naturelle ou une vaccination. Lorsqu'il peut échapper à la détection par le système immunitaire. Ou lorsqu'il peut contourner l'efficacité du traitement ou de la vaccination.

Dr Mayor : Quelle est la différence entre le fait d'être moins sensible aux anticorps neutralisants et la capacité à échapper au système immunitaire ?

Dr Bonanni : Tous les anticorps qui se lient à une particule pathogène ne sont pas neutralisants. Les anticorps non neutralisants, ou les anticorps de liaison, se lient spécifiquement au pathogène, mais n'interfèrent pas avec son infectivité. Au lieu de cela, ils « signalent » l'agent pathogène. Ils alertent le système immunitaire de sa présence, de sorte que les globules blancs sont attirés pour le détruire. Les anticorps neutralisants ne nécessitent pas l'aide des cellules immunitaires pour neutraliser l'agent pathogène.

Dr Mayor : Et qu'en est-il du COVID ? Comment le SARS-CoV-2 a-t-il évolué de cette manière ?

Dr Bonanni : Les anticorps neutralisants ciblent la protéine Spike du SARS-CoV-2. Ils se lient à quelques sites, généralement dans ou autour du domaine de liaison aux récepteurs, et ce faisant, empêchent le virus de se fixer au récepteur ACE2 sur les cellules humaines. Les variantes de la forme de la protéine S peuvent modifier et altérer les sites de liaison neutralisants. De plus, le virus devient moins sensible aux anticorps neutralisants formés par l'immunité naturelle ou la vaccination. Les variants préoccupants du SARS-CoV-2 présentent des mutations du domaine de liaison aux récepteurs et de la région N-terminale de la protéine Spike.

Dr Mayor : Combien de variants du COVID-19 avons-nous eus ?

Dr Bonanni : En février 2023, cinq variantes préoccupants du SARS-CoV-2 sont apparus et ont été transmis dans le monde entier. Cela correspond à 5 sur 3 ans.

Dr Mayor : Quelle est la probabilité qu'un nouveau variant préoccupant émerge ?

Dr Bonanni : Cela dépend de la circulation du virus. Plus il circule, plus il se réplique, plus la probabilité d'émerger d'un nouveau variant est élevée. Si nous pouvons maintenir la circulation à un niveau inférieur, la probabilité est plus faible.

Dr Mayor : Est-il possible de prédire quel sera le prochain variant ?

Dr Bonanni : Cela dépend. Avez-vous une boule de cristal ?

Dr Mayor : Les virologues recherchent des indices pour prédire les prochaines actions du virus, en prenant des indices d'autres agents pathogènes. Ils utilisent l'apprentissage machine (machine learning) et des modèles prédictifs pour suivre les mutations existantes et en prévoir

de nouvelles. Certains s'attendent à ce que le SARS-CoV-2 évolue plus prévisiblement et devienne semblable à d'autres virus respiratoires, mais le moment auquel ce changement se produira et l'infection qu'il pourrait entraîner n'est pas clair.

La plupart des pays du monde ont soufflé un soupir de soulagement lorsque le premier vaccin contre la COVID-19 a été approuvé. C'était le moment que nous attendions, le moment où nous avons pu reprendre nos vies. Mais lorsque l'excitation a commencé à se calmer, certains ont commencé à se demander s'il était possible de développer des vaccins si rapidement sans faire de compromis. »

En général, la recherche sur les médicaments prend des années. Même des décennies. Comment les premiers vaccins contre la COVID-19 ont-ils été développés, testés et autorisés en urgence en moins d'un an ?

Dr Bonanni : Les avancées des vaccins contre le COVID-19 au cours des décennies ont été possible grâce à la découverte de l'ARNm il y a plus de 60 ans.

Chaque cellule de l'organisme possède de l'ADN, qui est transcrit en ARN. Ces ARN messagers (ARNm) produisent des protéines qui maintiennent le fonctionnement de l'organisme.

Quelques décennies après la découverte de l'ARNm, il a été utilisé pour commander aux cellules de fabriquer de minuscules fragments de virus qui induiraient une réponse protectrice du système immunitaire. Quelquefois après, le secteur privé, qui était au centre de la thérapie génique à ce moment-là, a découvert un moyen de protéger les molécules génétiques fragiles afin qu'elles puissent être délivrées en toute sécurité aux cellules humaines. Puis, dans les années 90, l'épidémie de SIDA a stimulé la recherche sur les « spikes » sur les virus du VIH, suivie d'un travail d'étude des spikes sur les coronavirus, y compris deux qui ont provoqué d'autres épidémies humaines, comme le SRAS et le MERS.

Au début du mois de janvier 2020, les chercheurs avaient le modèle génétique pour la protéine spike SARS-CoV-2. Et des années de données sur la sécurité de l'ARN administré dans les nanoparticules lipidiques. Les vaccins contre le COVID-19 n'ont pas été développés pendant la nuit. Ils sont nés après des décennies de découvertes fondamentales et parfois sous-estimées, et fabriqués par des centaines de chercheurs dans le monde.

Dr Mayor : Après 60 ans de préparation, les fils de recherche et de découverte des scientifiques du monde entier ont été soudés au début de l'année 2020. Le spike du virus COVID a été codé dans les molécules d'ARNm. Les molécules d'ARNm ont été enveloppées dans une couche de graisse protectrice afin de pouvoir être délivrées en toute sécurité aux cellules humaines. Et les cellules humaines ont répondu en produisant des protéines qui ressemblaient aux spikes du virus et qui ont entraîné l'organisme à attaquer le coronavirus.

Pour y parvenir, des centaines de chercheurs avaient passé des dizaines de millions d'heures à faire des progrès progressifs dans différents domaines. Vous ne pouvez pas imaginer leurs efforts, ce qui a contribué à l'ensemble de travaux capables de maîtriser une pandémie mondiale.

Dr Bonanni : Ensuite, des volontaires se sont présentés à Dröds pour s'inscrire à des essais cliniques. En moins de 4 mois, plus de 43 000 personnes se sont inscrites à un test de phase 2/3 de l'un des premiers vaccins contre le COVID-19 à ARNm.

Revenons donc à la question d'origine.

Dr Mayor : En général, la recherche sur les médicaments prend des années. Même des décennies. Comment les premiers vaccins contre la COVID-19 ont-ils été développés, testés et autorisés en urgence en moins d'un an ?

Dr Bonanni : Ce qui a été accéléré n'était pas la science, ni les tests de sécurité, mais plutôt le temps d'attente introduit dans le processus de développement. Le temps d'attente des résultats et le temps d'attente des autorisations réglementaires.

Dr Mayor : Pouvez-vous expliquer l'agilité de la plateforme d'ARNm dans l'accélération du développement du vaccin contre les nouveaux variants préoccupants ?

Dr Bonanni : Avec un vaccin à ARNm, vous ne recevez pas l'agent pathogène, en entier ou en morceaux. Au lieu de cela, les vaccins à ARNm utilisent un code génétique pour indiquer aux cellules de l'organisme de produire des protéines qui forment le système immunitaire. Je fais référence à la plate-forme de l'ARNm sous le nom de pré-vaccin et non de vaccin. Vous ne vous injectez pas le vaccin, qui est l'antigène. Vous vous injectez un pré-vaccin, ou les informations pour obtenir le vaccin produit par votre organisme.

Et l'autre chose intéressante est que l'ARNm est une petite molécule, et que vous pouvez modifier la composition assez facilement. Les vaccins à ARNm se développent donc très rapidement, car toute protéine peut être exprimée à partir de l'ARNm sans avoir besoin d'ajuster le processus de production. Les préparations à ARNm ne nécessitent pas de culture cellulaire, de matériel biologique dangereux ou de procédures de purification complexes. Il vous suffit d'avoir le code génétique de l'antigène.

Dr Mayor : Comment savoir si la plateforme d'ARNm est suffisamment sûre pour développer des vaccins contre de nouveaux variants préoccupants ?

Dr Bonanni : Le succès des vaccins à ARNm contre la COVID-19 en dit long. Elle a montré que la technologie de l'ARNm, en tant que nouvelle plate-forme, est sûre et efficace pour la production commerciale. Oui, les vaccins contre la COVID-19 sont devenus disponibles très rapidement lors de la pandémie, mais aucun processus n'a été évité dans les essais cliniques ou les démarches d'autorisation. L'essai de phase III du vaccin monovalent à ARNm à 2 doses de Pfizer-BioNTech a inclus plus de 43 000 personnes. L'essai de phase III du vaccin monovalent à ARNm à 2 doses de Moderna comprenait plus de 30 000 personnes. Les effets secondaires les plus fréquents étaient la douleur localisée à court terme, la fatigue et les céphalées. Et le plus souvent, ils sont survenus après la seconde dose et se sont résolus en quelques jours. Les événements indésirables graves étaient rares et avaient une incidence similaire à celle sous placebo.

La surveillance de la sécurité d'emploi des vaccins contre la COVID-19 a été la plus complète de l'histoire de l'Europe. Dans l'UE et l'EEA, plus de 860 millions de doses de vaccins à ARNm ont été administrées, y compris des vaccins adaptés. La surveillance de la sécurité tout au long du déploiement confirme le profil de sécurité observé dans les essais cliniques.

Dr Mayor : Et la technologie de l'ARNm a été testée avec d'autres agents, n'est-ce pas ?

Dr Bonanni : Oui, bien sûr. Bien que les vaccins contre la COVID-19 soient les premiers vaccins à ARNm à terminer toutes les phases de l'essai clinique et à être autorisés pour une

utilisation. Des essais humains portant sur des vaccins anticancéreux utilisant la même technologie d'ARNm ont eu lieu pendant plus de 20 ans.

Dr Mayor : Au cours de l'hiver 2021, Omicron a réussi à traverser le monde, devenant le variant dominant du COVID. En cours de route, il a continué à muter, formant des sous-variants. Chaque sous-variant a ses propres caractéristiques épidémiologiques, cliniques et virales.

Les premières épidémies d'Omicron étaient dues à un sous-variant d'AO.1. En mars 2022, le sous-variant de l'AS.2 avait remplacé l'AS.1, par des sous-variants divergents. En juin 2022, le gène BA.5 est apparu et est devenu le sous-variant dominant. Cependant, nous sommes là au début de l'année 2023, et l'AB5 a déjà été partiellement remplacé par des sous-variants plus immunisés.

Dr Bonanni, que sont les vaccins adaptés ?

Dr Bonanni : Les vaccins adaptés neutralisent de manière croisée deux variants du virus du COVID-19 en une seule injection. Ils sont également appelés vaccins bivalents. La moitié de la souche initiale du SARS-CoV-2. Et la moitié de la souche Omicron. On s'attend à ce que la combinaison de souches de cette façon élargisse la protection contre de nombreux variants différents.

Dr Mayor : Sont-ils sûrs et ont-ils réussi à lutter contre les variants émergents ?

Dr Bonanni : Oui. Les premiers vaccins bivalents approuvés en Europe ont combiné les souches ancestrale et Omicron BA1. Les études de phase 2/3 portant sur le vaccin bivalent de Moderna contre le BA1 comme deuxième rappel ont inclus plus de 800 adultes. Les titres d'anticorps neutralisants étaient plus élevés avec le vaccin bivalent qu'avec le vaccin monovalent contre les souches ancestrales et Omicron BA1, ainsi que les variants alpha, bêta, gamma et delta. Le vaccin bivalent a également induit des réponses anticorps neutralisantes plus élevées contre le sous-variant Omicron BA.4/5 que le vaccin monovalent. La sécurité d'emploi et la réactogénicité étaient similaires entre les deux vaccins.

Dans un autre essai de phase III mené chez des adultes de plus de 55 ans, le vaccin bivalent de Pfizer-BioNTech contre le BA1 comme deuxième rappel a montré une activité neutralisante plus élevée contre le BA1. Et, dans une moindre mesure, contre le BA 4/5. Les titres des anticorps neutralisants contre la souche ancestrale étaient comparables entre la formulation monovalente d'origine et la formulation bivalente.

L'étude portait sur plus de 1 800 personnes. Environ 300 personnes ont reçu le vaccin bivalent BA1 dans sa composition finale. Les profils de sécurité d'emploi étaient similaires entre les vaccins bivalents et monovalents.

Les données d'une seconde étude portant sur plus de 600 adultes âgés de 18 à 55 ans ont confirmé la conclusion selon laquelle la réponse immunitaire à Omicron BA1 dans ce groupe d'âge serait similaire à celle des personnes âgées de plus de 55 ans.

Dr Mayor : Cependant, le BA 0,1 a été rapidement éliminé par le BA 4/5 en tant que souche circulante dominante. Ainsi, les fabricants ont changé de vitesse et ont réinjecté leurs vaccins bivalents pour inclure la souche ancestrale des SARS-CoV-2 et les sous-variants d'Omicron BA 4/5. Peu après, leur utilisation comme rappels a été autorisée dans l'UE. Les vaccins ont été autorisés sur la base des données de sécurité d'emploi et d'efficacité provenant des vaccins à ARNm anti-COVID-19 d'origine, des données provenant des essais menés chez l'homme à

l'aide du sous-variant de l'agent BA1 et des essais non cliniques portant sur la nouvelle formulation de l'agent BA 4/5 chez la souris. Ce qui a provoqué un certain scepticisme...

Pouvez-vous décrire le cadre réglementaire pour l'autorisation du vaccin contre la COVID-19 ?

Dr Bonanni : Je vais faire de mon mieux. Les vaccins contre la COVID-19 sont développés en respectant les mêmes exigences légales que les autres médicaments, même si leur développement a été accéléré dans le monde entier. Les principales considérations sont toujours les mêmes : qualité, sécurité et efficacité. Les développeurs doivent toujours respecter les mêmes normes de bonnes pratiques de fabrication que celles qui s'appliquent à tous les vaccins. De plus, les vaccins ne sont approuvés qu'après que l'évaluation scientifique a démontré que leurs bénéfices globaux l'emportent sur leurs risques.

Les délais ont diminué, car les scientifiques pouvaient combiner différentes phases des essais cliniques. L'EMA a commencé à évaluer les données sur une base continue au fur et à mesure qu'elles étaient disponibles, ce qui a significativement réduit le temps d'attente. Les fabricants de vaccins et les universitaires utilisent des systèmes de production établis déjà utilisés pour des vaccins sûrs et efficaces. De plus, 6 décennies de recherche sur les vaccins à ARNm ont été appliquées pour augmenter le volume et la vitesse de production, améliorer la stabilité du produit et susciter de fortes réponses immunitaires.

Dr Mayor : Pouvez-vous aborder le scepticisme concernant l'autorisation des vaccins bivalents BA 4/5 sans données humaines ?

Dr Bonanni : Bien sûr. On pense que l'EMA a pris en compte toutes les données disponibles. Cela signifie donc que des données exhaustives ont été obtenues à partir d'essais menés chez l'homme pour chacun des vaccins monovalents à ARNm d'origine. Et les données provenant d'une étude clinique portant sur le vaccin bivalent qui intégrait le BA1.

Selon l'EMA, « en dehors de la présence d'ARNm compatible avec des sous-variants d'Omicron différents, mais étroitement liés, les formulations bivalentes de BA.4/5 et de BA1 ont la même composition ». De plus, les données provenant d'études cliniques portant sur le vaccin BA1 pourraient être appliquées au vaccin contenant le vaccin BA 4/5. Il s'agit d'une pratique courante avec les vaccinations contre la grippe, où l'EMA autorise les modifications du vaccin contre la grippe, car le virus de la grippe évolue sans nécessiter un essai d'efficacité complet. L'EMA a déclaré que sa décision reposait également sur la qualité des vaccins et sur les processus de fabrication, qui répondaient aux normes de l'UE, ainsi que les données d'immunogénicité non cliniques provenant de souris montrant que le vaccin bivalent BA 4/5 déclenche une immunité adéquate contre les souches qu'il cible.

Dr Mayor : Sur la base de toutes ces données, l'EMA a conclu que les vaccins à ARNm adaptés intégrant BA 4/5 seraient plus efficaces contre les sous-variants émergents que ceux initialement autorisés, et que leur profil de sécurité serait également comparable. Des études cliniques sont en cours, et l'EMA reçoit des données cliniques émergentes au fur et à mesure qu'elles sont générées.

Je comprends la raison pour laquelle les vaccins doivent être réinjectés pour correspondre à un nouveau variant. Mais la poursuite du variant le plus récent est-elle une stratégie viable ?

Dr Bonanni : À mon avis, non. Il est important de ne pas chasser le virus. Il ne s'agit pas d'une stratégie à long terme, même dans les pays à revenus élevés, et certainement pas dans des

environnements moins bien pourvus en ressources. Il y aura toujours un nouveau variant. Et il est impossible de prédire comment le virus évoluera et quelles seront les nouveaux variants.

Si le vaccin est administré et qu'un rappel est administré, il n'est pas nécessaire de rechercher tous les variants, car nous avons une protection croisée. En particulier si les nouveaux sous-variants continuent à suivre la voie de l'Omicron. De plus, les vaccins que nous avons aujourd'hui sont toujours efficaces pour prévenir les maladies sévères, les hospitalisations et les décès associés au COVID-19.

Dr Mayor : Il est compréhensible que l'autorisation du vaccin contre la COVID-19 se base sur le principal ensemble de preuves disponibles à ce moment-là. Mais comment la sécurité et la pharmacovigilance à long terme sont-elles traitées ?

Dr Bonanni : Des ressources supplémentaires ont été mobilisées pour surveiller la sécurité et gérer le risque à plus grande échelle pendant la pandémie. Cette diapo montre comment la sécurité d'emploi est étudiée et surveillée tout au long du développement et de l'accouchement du vaccin. Des mesures spéciales sont en place pour recueillir et évaluer de nouvelles informations. Par exemple, les fabricants doivent généralement envoyer un rapport de sécurité à l'EMA tous les 6 mois, tandis que pour les vaccins contre la COVID-19, les rapports de sécurité doivent être envoyés tous les mois.

Dr Mayor : Au nom du Dr Bonanni et de moi-même, nous avons apprécié de passer ce temps avec vous. Merci de bien vouloir continuer afin de répondre aux questions qui vont suivre et remplir l'évaluation. N'oubliez pas de consulter à nouveau l'épisode 2 « De la pandémie à l'endémie : Comparaison et contraste d'Influenza et SARS-CoV-2 ».

Cette transcription n'a pas été révisée.

Avis de non-responsabilité

Ce document n'est fourni qu'à titre éducatif. Aucun crédit de formation médicale continue (FMC) ne sera accordé pour la lecture du contenu de ce document. Pour participer à cette activité, rendez-vous sur www.medscape.org/viewarticle/989999

Pour toute question sur le contenu de cette activité, contactez le prestataire responsable de cette activité éducative, à l'adresse CME@webmd.net.

Pour obtenir une assistance technique, contactez l'adresse CME@medscape.net.

L'activité pédagogique présentée ci-dessus peut impliquer des scénarios de cas simulés. Les patients décrits dans ces scénarios sont fictifs, et aucune association avec un patient réel ne peut être envisagée ou suggérée. Le contenu présenté ici ne reflète pas forcément l'opinion de WebMD Global, LLC ou celle des sociétés qui soutiennent les programmes éducatifs sur medscape.org. Ce contenu pourrait porter sur des produits thérapeutiques n'ayant pas encore été autorisés par l'Agence Européenne des Médicaments (European Medicines Agency) pour une utilisation en Europe et des utilisations hors AMM de produits autorisés. Un professionnel de santé qualifié doit être consulté avant la prise de tout produit thérapeutique mentionné. Il est de la responsabilité des lecteurs de vérifier toutes les informations et les données avant de traiter des patients ou d'utiliser des traitements décrits dans cette activité éducative.

Medscape Education © 2023 WebMD Global, LLC