

■ Le dossier – Coronavirus : quels enseignements tirer...

Coronavirus : quels enseignements tirer de l'épidémie mondiale ? Traitements et vaccins

→ C. WEIL-OLIVIER

■ Les traitements curatifs

Les lecteurs désirant un point actualisé complet peuvent consulter le site du *New York Times*¹⁵.

En milieu hospitalier, seuls les médicaments évalués dans des essais multicentriques randomisés contre placebo (pour répondre aux exigences de sécurité du produit comme de son efficacité prouvée selon les règles actuelles de l'*evidence-based medicine*) sont à prendre en compte, même en période pandémique et dans un contexte d'urgence ressentie par la population et les professionnels de santé. Des essais cliniques "faits dans les règles" nationaux et internationaux permettent de clarifier maintenant l'attitude thérapeutique. Ni la chloroquine, ni l'hydroxychloroquine n'ont répondu à ces exigences. Les corticoïdes utilisés pour les patients les plus graves en réanimation ont réduit la mortalité de l'ordre de 30 %. Aux États-Unis, le remdésivir administré aussi aux formes sévères a montré un bénéfice similaire en termes de durée d'hospitalisation.

Un espoir de traitement préventif réside dans les anticorps monoclonaux (MAB). Les meilleurs MAB sont clonés et développés sur culture cellulaire. Des doses faibles pourraient protéger pendant quelques semaines. Si ces résultats se confirment, leur administration

à des populations à haut risque (travailleurs médicaux, patients en Ehpad, familles dans l'entourage de cas infectés...) pourrait permettre de réduire l'extension épidémique. Les aléas en sont le coût éventuel et la difficulté à les produire en quantité rapidement suffisante.

■ Les vaccins

"Il faut aller aussi vite que possible, mais aussi lentement que nécessaire" (ministre fédéral de la Santé suisse dans ce contexte pandémique). La référence synthétique et imagée de la revue *Nature* (E. Callaway)¹⁶ détaille et explique le développement des différents vaccins en cours. Le *New York Times* permet de connaître l'état d'avancement actualisé des différents projets de vaccin contre la COVID¹⁷.

L'objectif de la vaccination contre le SARS-CoV-2, au-delà de la protection individuelle du vacciné – prioritaire –, est d'obtenir une immunité collective suffisante en population. Si l'on prend l'exemple de la France, pour contenir le virus dont le nombre de reproduction a été estimé à $R_0 = 3$, les taux de transmission doivent être réduits de 67 % si la population est intégralement susceptible, mais seulement de 50 % si un tiers de la population est déjà immune.

Les enjeux mondiaux dans la course à la réussite mais aussi pour accéder à la première place sont considérables, sous-tendus par les aspects géopolitiques, économiques et financiers. Des partenariats mondiaux multiples publique/privé/universitaires/ONG/fondations ont été mis en place pour fournir les moyens financiers (colossaux) et les lignes stratégiques.

Aux États-Unis (opération *Warp Speed* dirigée depuis la Maison-Blanche), plus de 10 milliards de dollars ont été investis dans la course aux vaccins depuis leur développement et leur production jusqu'à leur distribution. Les industriels du vaccin produisent déjà des doses avant même de savoir si les vaccins répondent aux critères exigés. C'est le cas en Inde, par le *Serum Institute of India*, compagnie privée dirigée par une seule famille : le pari est fait, notamment avec le vaccin d'Oxford, qu'il sera opérationnel vite et pour une diffusion populationnelle large (s'il ne l'était pas, les chaînes de production seraient reconverties vers d'autres vaccins).

Deux pays ont déjà annoncé leur vaccin. La Russie s'appuie sur le vaccin Spoutnik 5 contenant deux adénovirus (virus à ADN), rAd26 et rAd5, qui contiennent le gène codant la glycoprotéine S du virus SARS-CoV-2. Dans le schéma à deux doses *prime-boost* utilisé, les vecteurs sont immunologiquement distincts "hétérologues" afin de contourner l'immunité antérieure vis-à-vis d'un adénovirus, la réponse

¹⁵ www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-drugs-treatments.html

¹⁶ www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y

¹⁷ <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>

en anticorps neutralisants est forte. Les autorités de Moscou ont annoncé avoir commencé à le tester sur 40 000 habitants de la capitale. Le vaccin est présenté sous deux formes, lyophilisée et congelée. La Chine (CanSino Biologics) a développé de son côté un vaccin à vecteur viral adénovirus Ad5, enregistré sur une phase II le 25 juin. La phase III se déroule en Arabie saoudite depuis début août puis au Pakistan.

Les scientifiques occidentaux ont émis des réserves à propos de la validité des études qui auraient permis dans ces deux pays l'enregistrement de ces vaccins. À leurs yeux, il serait impensable d'envisager une administration large de ceux-ci sur le simple fondement d'études animales (sur le singe) ou de phase II. Seules les études de phase III à nombre d'inclusions allant jusqu'à plusieurs dizaines de milliers de personnes permettent de repérer quelques rares mais sérieux événements indésirables tout en confirmant l'efficacité du vaccin.

Aux États-Unis, la pression est forte sur la *Food and Drug Administration* (FDA) pour obtenir une *emergency use approval* dans un contexte proche d'argument électoral d'efficacité (élections présidentielles le 3 novembre, précédées par des semaines de campagne). Les deux grandes agences mondiales d'enregistrement (FDA aux États-Unis et EMA [Agence européenne des médicaments] en Europe) soutiennent qu'elles maintiendront les critères prioritaires de sécurité vaccinale et la certitude de validité d'une efficacité protectrice, quel que soit le procédé de fabrication du vaccin et quelle que soit la nature de l'urgence ressentie par les gouvernements.

Le vaccin d'Oxford au Royaume-Uni (rattaché à Astra-Zeneca) utilise un vecteur viral adénovirus de chimpanzé et est entré depuis cet été en phase II/III (Royaume-Uni, Inde) et III (Afrique du Sud, Brésil et plus de 60 sites américains) avec quelques 30 000 inclusions de sujets prévues dans ces essais cli-

niques. Il pourrait envisager de requérir une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le dernier trimestre 2020 en Europe (le *Serum Institute of India* a déjà produit des millions de doses destinées aux essais cliniques). Mais, le 9 septembre dernier, les essais en cours ont été interrompus le temps de comprendre un événement indésirable grave – diagnostic de myélite transverse – survenu chez un sujet du Royaume-Uni. Le 14 septembre, l'annonce est faite d'une reprise des essais cliniques uniquement en Grande-Bretagne, pour l'instant.

Deux autres vaccins à mARN (Moderna et l'alliance germano-américaine Biontech/Pfizer) sont en cours d'études assez avancées (phase III pour le dernier : les 30 000 inclusions prévues sont devenues 44 000 très récemment), parmi beaucoup d'autres (neuf vaccins sont à l'heure actuelle en phase III).

Il est possible, voire probable, que pour préserver au mieux la sécurité vaccinale, les dossiers soient revus par des groupes indépendants, susceptibles de faire une ou des analyses intermédiaires afin de gagner du temps. Enfin, pour répondre à la nécessité de contenir et d'endiguer une reprise épidémique dans les populations, une efficacité protectrice partielle pourrait être acceptée (à condition que les vaccins soient bien acceptés par les personnes, assurant ainsi des taux de couverture vaccinale suffisants dans les populations ciblées).

En pratique, un accès large des populations mondiales aux vaccins contre le SARS-CoV-2 est raisonnablement espéré au printemps 2021. Assurer la validité d'un vaccin (sécurité, efficacité) est une étape indispensable mais non suffisante. Les chaînes de production adaptées (des millions et plutôt des milliards de doses sont nécessaires), de transport pour de tels volumes de doses et l'infrastructure nécessaire aux campagnes de vaccination sont aussi importantes. Selon l'association du transport aérien international, l'IATA¹⁸, l'acheminement d'une seule dose du futur

vaccin pour les 7,8 milliards d'habitants de la planète nécessiterait l'équivalent de 8 000 Boeing 747 tout cargo (soit environ 4 fois le nombre d'appareils cargo en service dans le monde). Une anticipation des difficultés serait utile. Chaque continent a déjà organisé des pré-réservations de millions de doses pour leurs populations auprès des différentes compagnies produisant les vaccins. Une anticipation de la hiérarchisation d'administration des vaccins par catégorie de personnes les plus à risque est indispensable du fait d'une quasi-impossibilité d'approvisionnement suffisant d'emblée.

Cette pandémie a néanmoins modifié fondamentalement les délais classiques impartis au développement d'un vaccin qui demande en général plusieurs années (une dizaine voire une quinzaine). Dans la situation pandémique grippale A/H1N1pdm 2009, en Europe, un vaccin *mock-up* avait été réfléchi plusieurs années auparavant (prenant la souche A/H5N1 comme base de réflexion). Ici, le SARS-CoV-2 a pratiquement pris de court tous les pays et pourtant, 8 mois après la reconnaissance de la pandémie, le développement des connaissances sur le virus, la collaboration scientifique internationale, les moyens financiers mis en jeu sont tels que la perspective de vaccins contre le SARS-CoV-2 est envisagé (envisageable si l'on veut rester prudent) moins de 18 mois après le début pandémique.

Encore faudra-t-il que le vaccin soit accepté par la population ! Même si, dans un premier temps, il y a une forte probabilité que le vaccin contre la COVID soit réservé à des catégories dites priori-

Communication : elle est indispensable. Rester (ou revenir) au bon sens, basé sur la connaissance des faits (sans interprétation fallacieuse...) en parlant clairement et en limitant autant que faire se peut les peurs (conscientes et inconscientes) individuelles et collectives, et leur médiatisation.

¹⁸ Les Échos, 10 septembre 2020.

Le dossier – Coronavirus : quels enseignements tirer...

taires : personnels de santé, très exposés, populations reconnues vulnérables.

Séparer le bon grain de l'ivraie : les aspects médiatiques de cette pandémie, la mésinformation

Depuis début janvier 2020, il ne s'est pas passé une journée sans trouver dans les journaux quotidiens, les médias radio-phoniques et télévisés, et pour les professionnels de santé les publications spécialisés des articles scientifiques en quantité exponentielle, souvent publiés initialement sans comité de lecture (MedRxiv, BioRxiv). Dans cette situation totalement nouvelle, l'accumulation des informations même valides, arrivant à un rythme pressé, a demandé une analyse critique et synthétique, parfois difficile à suivre au quotidien. Se sont greffées les inquiétudes, voire les peurs reconnues ou inconscientes dans les mêmes médias et sur les réseaux sociaux, véritables caisses de résonance et les mises en doute de la Science. Une autre composante potentielle est une modification en profondeur des comportements dans tous les registres de la vie en société qu'il est impossible de développer plus en détail dans ce cadre.

Les enjeux économiques des effets présents et ultérieurs de cette crise sanitaire mondiale

Les répercussions sur la vie économique et financière du monde se traduisent par des conséquences actuelles très visibles : dans tous les pays, chute du produit intérieur brut (PIB) et augmentation de la dette publique, diminution

Enjeux économiques : il est capital d'enrayer maintenant le plus possible la propagation persistante de cette pandémie afin de préserver l'avenir, en particulier des générations suivantes en leur évitant une décennie perdue.

de la production, de la croissance et des dépenses de consommation, risque de récession, augmentation du chômage... Tous source d'inquiétudes présentes et de sentiments d'incertitude portant sur un futur proche.

À ce jour, il reste probable qu'une persistance mal contrôlée de ce virus pandémique affecterait la croissance, l'emploi et la politique pour longtemps, pour autant que les scénarios pessimistes ne fassent pas intervenir d'autres crises mondiales (augmentation des tensions commerciales accrues, cyber-terrorisme, catastrophe naturelle de quelque nature...).

Quels moyens de lutte actuels en population sont à notre disposition ?

Les moyens de lutte actuels

L'objectif actuel n° 1 est de "casser" la contagiosité de ce virus en évitant sa diffusion, notamment aux personnes les plus vulnérables, en évitant de retourner à un confinement aussi dur qu'en mars 2020. Tous les moyens reposent sur le dépitage des chaînes de transmission (limiter leur survenue, traçage) et en définitive sur la responsabilisation de chacun ! Les mesures barrières de type respiratoire sont essentielles à respecter par tous : "La liberté consiste à pouvoir faire tout ce qui ne nuit pas à autrui."

On peut en lister quelques-uns :

>>> Réduire le nombre de personnes côtoyées chaque jour ce qui faciliterait la recherche des chaînes de transmission avec les cas contacts.

>>> Effectuer des tests diagnostiques avec listes prioritaires (les sujets symptomatiques et cas contacts, voire les voyageurs) pour un diagnostic établi au plus vite. Dire aux jeunes de protéger leurs aînés et de se faire tester. Adhérer à l'application Stop COVID.

>>> Répéter les tests diagnostiques régulièrement chez les professions exposées : professionnels de santé, personnel des Ehpad, voire des enseignants dans les zones "rouges".

>>> Ouvrir des centres d'isolement avec des transports dédiés pour les malades et les cas contacts (fait – avec succès – à Taïwan, en Corée du Sud, en Chine, à Hong-Kong ou en Espagne).

>>> Porter le masque (de façon correcte : pas sous le nez ou sous le menton quand on téléphone...) en espaces clos ou certains espaces publics très fréquentés.

>>> Maintenir bien sûr les autres mesures barrières (y compris aération des locaux personnels et professionnels).

>>> Donner un rôle plus spécifique aux médecins prenant en charge des enfants en valorisant l'administration des vaccinations type grippe et rotavirus chez les jeunes enfants (dans le respect de leurs AMM respectives), sans oublier les autres recommandations vaccinales pour tous les âges.