

L'ESSENTIEL

> Le dosage de nouveaux vaccins s'appuie le plus souvent sur les résultats d'essais menés pour d'autres pathogènes.

> Les doses retenues par les fabricants répondent à des enjeux pratiques et commerciaux. Le dosage choisi dans l'urgence pour certains vaccins contre le Covid-19

s'est parfois révélé moins efficace que des dosages testés lors d'études ultérieures.

> Depuis quelques années, les fabricants de vaccins ont accès à des outils de modélisation capables de tester rapidement de nombreuses doses différentes, dans des essais virtuels. Ces outils restent encore très peu utilisés.

L'AUTEUR



ELIE DOLGIN
docteur en génétique évolutive, journaliste scientifique, basé à Somerville, dans le Massachusetts, aux États-Unis

Covid-19

De meilleurs vaccins grâce à la modélisation

Dans les quelques mois qui ont conduit à la mise sur le marché de vaccins anti-Covid, le choix du bon dosage a constitué une étape cruciale. Les fabricants se sont basés sur leur expérience passée et des données peu nombreuses. Des outils de modélisation les aident désormais à optimiser leur choix.

Lorsque, au début de l'année 2020, Moderna a rejoint le grand élan qui devait conduire à la mise au point d'un vaccin contre le SARS-CoV-2, la société n'avait qu'une expérience clinique limitée de la technologie retenue, l'ARN messager (ARNm). En testant chez l'humain ce type de vaccins contre des virus, comme Zika ou celui de la grippe aviaire, les chercheurs avaient néanmoins collecté quelques informations. Ainsi, les doses les plus élevées de produit actif, supérieures à 300 microgrammes (μg), déclenchent souvent des effets secondaires indésirables, alors que les plus faibles, de l'ordre de 10 μg , n'étaient pas toujours suivies de la réponse immunitaire escomptée.

Il semblait y avoir un juste milieu: dans un essai de phase I mené en 2019 contre des souches de grippe aviaire à potentiel pandémique (H10N8 et H7N9), Giuseppe Ciaramella, de Moderna, et ses collègues ont montré que la «dose idéale» se situait autour de 100 μg . Ces résultats ont guidé l'entreprise de biotechnologie, associée à l'Institut américain contre les maladies infectieuses et

les allergies (le NIAID) dans ses premiers essais contre le SARS-CoV-2. Quelques jours après avoir confirmé l'efficacité de son candidat vaccin chez la souris, la société a commencé les essais sur l'humain, en testant donc des doses de 100 μg , mais aussi, au cas où, des doses de 25 et 250 μg .

«L'objectif était d'aller vite», se rappelle Barney Graham qui, au NIAID, a supervisé les premiers développements du vaccin. «Ce n'est pas vraiment une procédure précise, mais il en va toujours ainsi.»

DES SPAGHETTIS CONTRE UN MUR

De fait, l'université d'Oxford, en partenariat avec le laboratoire AstraZeneca, à Cambridge, au Royaume-Uni, a procédé de la même façon pour son vaccin, fabriqué à partir d'un adénovirus modifié. La dose, 50 milliards de particules virales, a été choisie en grande partie sur la base d'essais précédents contre d'autres agents pathogènes, notamment le MERS-CoV, le coronavirus responsable du syndrome respiratoire du Moyen-Orient.

Les laboratoires pharmaceutiques ont travaillé d'arrache-pied pour évaluer le bon dosage de leurs vaccins anti-Covid, les soumettre à autorisation et les produire à grande échelle.



Grâce à cette approche empirique, plusieurs vaccins contre le Covid-19 sûrs et efficaces ont été conçus en un temps record, ce qui a contribué à sauver des millions de vies dans le monde. Cependant, selon certains, elle n'a pas nécessairement permis d'exploiter pleinement le potentiel des vaccins à juguler la pandémie. Des scientifiques accusent de plusieurs maux les approximations et la précipitation des entreprises: un taux élevé d'effets indésirables pour de nombreux vaccins; la baisse de l'efficacité d'autres; l'échec de plusieurs essais très médiatisés, notamment les premières tentatives dédiées à un vaccin pour les jeunes enfants.

Thomas Evans, directeur scientifique de Vaccitech, à Oxford, à l'origine du vaccin Oxford-AstraZeneca, résume la situation: « On a l'impression que les gens ont jeté beaucoup de spaghettis contre un mur et se sont intéressés à ceux qui y adhéraient! »

L'industrie peut-elle faire mieux? Oui, affirment ceux qui, ces dernières années, ont mis au point des modèles mathématiques et informatiques d'aide à la prise de décision concernant le dosage des essais de vaccins. Tout le monde n'est pas encore convaincu, et plusieurs ignorent même l'existence de ces outils. Mais ceux qui les ont essayés sont conquis: si les entreprises avaient simplement tiré parti de tous les outils disponibles, les vaccins auraient mieux contenu la propagation virale et limité les dommages collatéraux. « Nous sommes passés à côté d'une énorme opportunité », déplore Thomas Evans.

UN ACTE DE FOI

Les sociétés pharmaceutiques utilisent depuis longtemps la modélisation informatique pour affiner le dosage des médicaments, mais ces techniques ont rarement été appliquées aux vaccins. L'expérience et les tests conduits sur les animaux guident généralement le choix des doses pour les vaccins, et il n'en a pas été autrement pour le Covid-19. Résultat, une large palette hétéroclite de doses, dans des rapports allant jusqu'à 1 pour 5 selon les protocoles. Pour l'ARN messager, 30 µg pour Pfizer-BioNTech contre 100 µg pour Moderna. Avec les adénovirus modifiés, le Sputnik V russe contient deux fois plus de particules virales que ses concurrents, Oxford-AstraZeneca et Johnson & Johnson. Le vaccin indien Biological E contient 25 µg de protéines recombinantes pour seulement 5 µg chez Novavax.

Les concepteurs de vaccins ont choisi des doses qui ont fonctionné dans d'autres contextes, sauf que les réponses immunitaires varient considérablement d'un agent pathogène à l'autre. Les études sur les animaux renforcent la confiance dans l'éventuel succès d'un vaccin, mais le système immunitaire d'une souris ou d'un singe n'est pas celui d'un être humain, et les scientifiques peinent à adapter les doses en fonction des



espèces. C'est pourquoi la plupart des fabricants de vaccins se sont livrés à ce que Jeff Barrett, du Critical Path Institute, une organisation à but non lucratif (promouvant l'innovation médicale), en Arizona, décrit comme un « acte de foi » en passant des animaux aux humains.

Moderna n'a pas fait exception. Durant les premières études sur les souris, les chercheurs ont opté pour des schémas en deux temps, avec des doses allant jusqu'à 20 µg chacune (à rapporter aux 100 prescrits pour l'humain). Selon Barney Graham, ils n'ont guère cherché à établir une correspondance quantitative entre les réponses immunitaires observées chez les souris et les résultats escomptés chez l'homme: l'objectif était depuis le début d'ancrer les essais sur l'homme autour de la dose de 100 µg qui fonctionnait le mieux pour le candidat vaccin contre la grippe aviaire de la même entreprise. Les dirigeants défendent cette approche en mettant en avant les contraintes de temps et le manque de données. « Vous prenez la décision que vous jugez la meilleure possible, concède Jacqueline Miller, de Moderna, mais elle ne s'appuie que sur quelques données de phase I obtenues lors de programmes portant sur d'autres antigènes. »

Des considérations commerciales entraîneraient aussi en ligne de compte. Pfizer à New York et BioNTech à Mayence, en Allemagne, ont opté pour un laps de temps plus court entre les doses pour leur vaccin à ARNm, en partie pour rattraper Moderna dans la course à l'autorisation de mise sur le marché. Dans le même temps, Johnson & Johnson a initialement proposé un schéma à une dose pour se différencier de ses concurrents. Ces décisions étaient également motivées par des arguments de santé publique, comme la nécessité de vacciner les gens

Le choix délicat du bon dosage pour les enfants a sans doute ralenti la mise à disposition des vaccins anti-Covid pour ce public.



Avec la modélisation, les développeurs de vaccins testent, dans des essais virtuels, de nombreuses doses différentes

rapidement. Et les choix effectués pendant le sprint final n'ont pas été sans conséquence.

L'injection de 100 µg d'ARNm par Moderna s'est avérée offrir une meilleure protection contre l'infection, la maladie et l'hospitalisation que celle de 30 µg de Pfizer-BioNTech. Selon une estimation récente, les individus ayant reçu ce dernier produit présentaient un risque d'infection par le variant Delta du SARS-CoV-2 58% plus élevé que ceux ayant reçu le vaccin de Moderna. Cependant, le produit de Moderna s'accompagnait de réactions post-vaccinales plus fréquentes.

Selon John Moore, de l'université Cornell, à New York, des différences de formulation et de calendrier d'injection sont possiblement en cause, mais l'explication la plus probable des différences observées est à chercher dans la dose. Les essais comparatifs de Moderna sur des schémas posologiques de 50 et 100 µg confirment cette idée.

La décision prise par les dirigeants de Pfizer et de BioNTech pour leur vaccin à usage pédiatrique a été plus lourde de conséquences. Un petit essai portant sur quelques dizaines d'enfants de moins de 5 ans a montré qu'une double injection de 3 µg chacune était suffisante pour provoquer une réponse en anticorps comparable à celle des adolescents et des jeunes adultes qui avaient reçu deux doses à 30 µg. De plus, la minidose n'a pas déclenché les fortes fièvres observées chez les enfants ayant reçu 10 µg, de sorte que la plus petite dose est restée privilégiée.

Mais lors d'un essai ultérieur portant sur des milliers de nourrissons et de jeunes enfants, la protection s'est avérée insuffisante. Les enfants de deux à quatre ans n'ont pas produit assez d'anticorps, et un troisième rappel semblait nécessaire pour développer une protection immunitaire adéquate.

Entretiens, Moderna a annoncé en mars 2022 qu'une version de 25 µg de son vaccin offrait le même niveau de protection contre le Covid-19 chez les enfants de moins de six ans que la dose de 100 µg chez les jeunes adultes. Moderna a poursuivi sur cette lancée et a soumis son protocole pour chaque tranche d'âge aux autorités compétentes à travers le monde.

Avec le recul, la plupart des scientifiques pensent aujourd'hui que Pfizer et BioNTech ont choisi une dose trop faible pour les enfants de moins de cinq ans. Difficile pourtant de leur jeter la pierre, dès lors qu'ils cherchaient à minimiser les effets secondaires, explique Karim Azer, de l'Institut de recherche médicale Bill et Melinda Gates. «La relation dose-réponse avec les vaccins est très délicate», ajoute-t-il.

Plusieurs facteurs de complication existent. Avec des produits pharmaceutiques classiques, des concentrations plus élevées produisent généralement des effets plus puissants, du moins jusqu'à un certain niveau. Ce n'est pas le cas avec les vaccins, car de fortes doses conduisent parfois à des réponses immunitaires moins efficaces. Pour quelles raisons?

Lors d'une exposition répétée aux antigènes vaccinaux, des composantes du système immunitaire sécrètent quelquefois assez de molécules de signalisation pro-inflammatoires pour déclencher un phénomène d'«épuisement immunitaire», entraînant une diminution de la protection du fait notamment d'altérations génétiques et moléculaires dans les lymphocytes.

Le laps de temps entre deux injections vaccinales est également déterminant: long, il favorise la production d'anticorps protecteurs, mais trop long, il risque de perdre cet effet bénéfique. Enfin, la dynamique dose-réponse varie notablement selon l'âge. Un enfant n'est pas un «petit adulte» lorsqu'il s'agit de médicaments, et plus encore de vaccins. Ensuite, la mesure de la protection induite par le vaccin est cruciale. Faut-il s'intéresser aux anticorps ou aux cellules immunitaires? Aux taux d'infection ou de maladie et de décès?

DES MODÈLES PEU SUIVIS

John Benest, de l'École de médecine tropicale et d'hygiène de Londres (LSHTM), et ses collègues ont repris les données du premier essai clinique mené chez l'humain par la société chinoise CanSino Biologics, fabricant d'un vaccin anti-Covid-19 à injection unique basé sur un vecteur viral. Les chercheurs ont modélisé cinq schémas de dosage, en donnant la priorité à l'immunité au niveau de la population dans un scénario, à l'immunogénicité et à la sécurité individuelles dans un autre et en tenant compte de la limitation des coûts dans un troisième. Dans chaque situation, la dose optimale était plus du double de la quantité actuellement approuvée en Chine et ailleurs.

Cet article est une traduction de **Could computer models be the key to better COVID vaccines?**, publié le 5 avril 2022 sur Nature.com.

MATHÉMATIQUES ET VACCINS OPTIMISÉS

Comment décider de la dose de vaccin à injecter ? Réponse en 4 étapes.

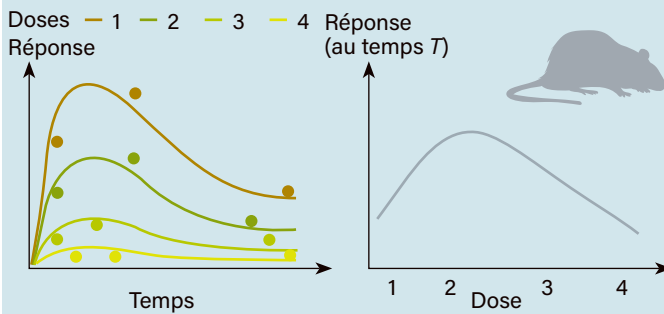
1 Tester sur des animaux

Les chercheurs administrent diverses quantités de vaccins, couvrant une large gamme de doses, à des petits animaux modèles.



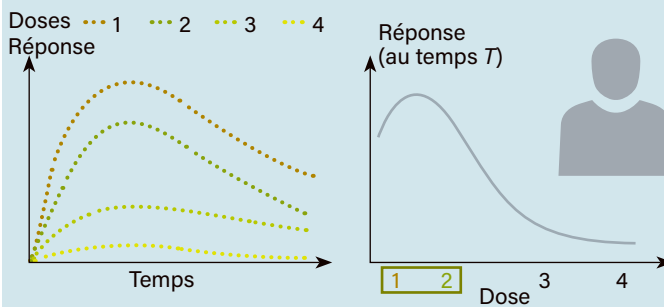
2 Premiers modèles

Une fois les doses correspondant aux plus fortes et plus faibles réponses immunitaires identifiées, des premiers modèles reliant dose et effet sont élaborés.



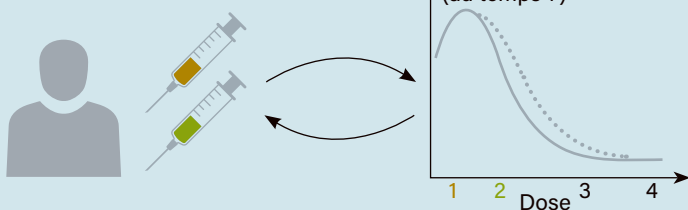
3 À taille humaine

Les données obtenues sur les petits animaux sont extrapolées à l'échelle humaine pour définir des modèles théoriques, théoriques, et décider des doses à tester.



4 Destination finale

Des premiers tests de phase I sont menés chez des humains à partir des résultats théoriques. Les données aident à préciser les bonnes doses à prescrire.



«C'est regrettable!», s'offusque Sophie Rhodes, l'une des autrices de l'étude, aujourd'hui chez Certara, une société de conseil en développement de médicaments. Si elle – et d'autres spécialistes de la modélisation des maladies infectieuses – avait disposé de ce type d'informations quantitatives dès le début de la pandémie, «la façon dont nous avons développé les vaccins aurait été tout autre», ajoute-t-elle. Tao Zhu, le directeur scientifique de CanSino, défend les décisions de sa société: l'analyse du LSHTM «est un bon modèle», admet-il, mais elle ne tient pas compte des difficultés logistiques liées à l'administration de doses plus élevées ni des données d'essais ultérieurs qui ont influé sur les choix des dosages.

Les chercheurs du LSHTM, avec Thomas Evans et d'autres, ont été à l'avant-garde des efforts déployés pour créer un cadre mathématique adapté à la prise de décision quant aux doses de vaccin. En 2015, ils ont organisé la première réunion au monde consacrée à ce sujet, événement auquel seules quelques dizaines de personnes ont participé. Depuis, ils n'ont cessé d'affiner leurs techniques de modélisation.

DES « SIMULATEURS DE VACCINS »

Pour un candidat vaccin, tout commence par des données. Les chercheurs introduisent dans leurs équations les résultats obtenus lors d'expériences effectuées sur des animaux avec une large gamme de doses testées afin d'établir une première courbe des réponses en fonction de la dose. Ils transposent ensuite cette courbe à l'échelle d'un être humain en utilisant les données cliniques d'un nombre plus limité de doses, souvent issues de travaux antérieurs sur des vaccins similaires. De cette façon, ils déterminent les «meilleures» doses pour des essais sur l'humain et améliorent le modèle à mesure que des données supplémentaires sont disponibles.

Comme preuve de principe, les chercheurs ont appliqué leur méthode à des données murines et humaines sur la réponse des lymphocytes T lors de l'étude d'un vaccin expérimental contre la tuberculose. Selon les modèles, les doses les plus faibles offrirait la meilleure réponse immunitaire, et c'est bien ce qu'ont confirmé des études cliniques indépendantes menées parallèlement au projet de modélisation.

Jennifer Linderman, de l'université du Michigan, estime que de telles approches seront utiles: «À l'avenir, nous serons beaucoup plus rationnels dans la conception des vaccins», dit-elle. Avec Denise Kirschner, elle a mis au point HostSim, un modèle multi-échelle de l'infection par *Mycobacterium tuberculosis* et de la diffusion du pathogène dans le sang et les ganglions lymphatiques. Selon elles, cet outil serait utile au développement de vaccins contre tout agent pathogène qui infecte les voies respiratoires, comme les virus de la grippe et du Covid-19.

Grâce à ces techniques de modélisation, les développeurs de vaccins peuvent, dans des essais virtuels, tester beaucoup plus de doses qu'il ne serait autrement possible, même dans les plus grandes études cliniques. Luca Marchetti, de l'université de Trente, en Italie, en a fait l'expérience en 2021 lorsqu'il a mis au point un modèle pour aider au développement de vaccins à ARNm.

Avant la pandémie, peu d'entreprises se souciaient de ce type de modélisation vaccinale. Il y a environ cinq ans, Thomas Evans et Kent Kester, alors chez Sanofi Pasteur, à Paris, ont tenté de créer un consortium de recherche axé sur le développement d'outils dans ce domaine, mais ils n'ont pas été soutenus. Le Covid-19 a changé la donne, et désormais, un plus grand nombre de fabricants de vaccins expérimentent la modélisation, et les organismes de réglementation en suivent de près les développements. «Il s'agit d'un domaine important, déclare Marco Cavaleri, de l'Agence européenne des médicaments, à Amsterdam. Plus nous pourrions affiner ces techniques, plus nous serons préparés à l'avenir.»

En juin 2021, la Food and Drug Administration américaine (FDA) a organisé un atelier au cours duquel les chercheurs ont discuté des meilleures pratiques de modélisation des relations dose-réponse des vaccins. Plusieurs représentants de Certara ont pris la parole, dont Sophie Rhodes, tout comme Andrzej Kierzek et Piet van der Graaf, ces derniers ayant, avant la pandémie, créé un outil de simulation d'essais virtuels notamment d'anticorps thérapeutiques.

Cet outil aidait les entreprises pharmaceutiques à anticiper les réactions immunitaires indésirables. Mais lorsque le Covid-19 a frappé, les chercheurs du Certara ont compris que le même modèle serait utile pour prévoir les réponses immunitaires déclenchées par des vaccins. En guise de premier test, ils ont introduit dans leur modèle la séquence d'acides aminés de la protéine Spike, celle avec laquelle le coronavirus infecte les cellules et cible privilégiée de la plupart des vaccins anti-Covid. Pour quels résultats ?

Les réponses immunitaires prédites par le modèle «semblaient plausibles», se rappelle Piet van der Graaf. Lorsque des sociétés comme Moderna et Pfizer-BioNTech ont commencé à publier davantage de données sur les humains et les souris, les scientifiques de Certara ont intégré ces résultats dans leurs simulations. Ils ont ajouté la dynamique des réponses lymphocytaires (T et B), ainsi que divers modules tenant compte des technologies vaccinales (ARNm, adénovirus...) et de leurs modes d'administration.

Leur «simulateur de vaccins» s'est progressivement enrichi, et avant même que les résultats d'efficacité de la première vague de vaccins contre le Covid-19 ne soient connus,

Andrzej Kierzek et Piet van der Graaf avaient déjà conclu que des intervalles de temps entre deux injections plus longs que ceux décidés amélioreraient les réponses en anticorps. Des données britanniques ont par la suite confirmé cette hypothèse.

DES PERSONNES ÂGÉES VIRTUELLES

Daiichi Sankyo a été l'un des premiers laboratoires pharmaceutiques à intégrer la plateforme Certara dans son programme de développement de vaccins. La société basée à Tokyo a commencé à tester son vaccin à ARNm chez l'humain en mars 2021, un démarrage tardif qui a donné aux organisateurs l'occasion de tirer des enseignements de l'expérience d'autres sociétés.

Les scientifiques de l'entreprise tokyoïte ont ainsi déterminé qu'une dose comprise entre les 30 µg préconisés par Pfizer-BioNTech et les 100 µg de Moderna conduirait à l'équilibre idéal entre immunogénicité et tolérance. Ils avaient programmé un premier essai avec des doses d'ARNm allant jusqu'à 60 µg.

Mais les simulations ont révélé que les personnes âgées virtuelles n'obtiendraient pas de réponses anticorps suffisamment robustes avec la dose la plus élevée prévue. «Ce résultat a suscité un débat interne», se rappelle Ryoko Sawamura, de Daiichi Sankyo. Et finalement, une dose de 100 µg a été ajoutée au protocole de l'essai.

Le laboratoire AstraZeneca utilise maintenant le modèle de Certara pour simuler des scénarios qui n'ont pas été pris en compte dans ses études cliniques du vaccin. Ils explorent par exemple les réponses immunitaires de populations sous-représentées dans les essais, comme certains groupes ethniques ou les personnes immunodéprimées, afin de déterminer les éventuels bénéficiaires de posologie non standard. Ils étudient aussi l'immunité à long terme pour identifier le meilleur moment pour un rappel.

Peu de concepteurs de vaccins chevronnés se sont convertis à cette approche. «Il y a trop de variables à modéliser, selon Emilio Emini, de l'institut de recherche médicale Gates. À ce jour, aucun modèle prospectif clair n'est disponible, et la seule alternative est d'extrapoler du mieux que l'on peut.»

Mais les stratégies de modélisation se fraient un chemin. La FDA affirme avoir reçu, fin 2021, la première soumission d'un produit vaccinal mis au point grâce à la modélisation des relations dose-réponse. Il est sans doute trop tôt pour généraliser la sélection des doses de vaccin pour les essais sur l'humain avec des modèles, mais ces méthodes s'améliorent progressivement à mesure de l'expérience acquise. Jacqueline Miller en est certaine, «un jour, ils prouveront leur valeur». ■

BIBLIOGRAPHIE

L. Joslin *et al.*, **A virtual host model of *Mycobacterium tuberculosis* infection identifies early immune events as predictive of infection outcomes**, *J. Theor. Biol.*, 2022.

J. Benest *et al.*, **Optimising vaccine dose in inoculation against SARS-CoV-2, a multi-factor optimisation modelling study to maximise vaccine safety and efficacy**, *Vaccines*, 2021.

G. Selvaggio *et al.*, **A quantitative systems pharmacology approach to support mRNA vaccine development and optimization**, *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, 2021.

S. J. Rhodes *et al.*, **Dose finding for new vaccines : The role for immunostimulation/immunodynamic modelling**, *J. Theor. Biol.*, 2019.