

# Johnson & Johnson : les espoirs du premier vaccin à dose unique

*L'Agence européenne des médicaments a approuvé, jeudi, le produit du géant américain. Avec une injection unique et une conservation au réfrigérateur, ses concepteurs voient en lui le produit idéal.*

Par [Nathaniel Herzberg](#)

Publié le 11 mars 2021 à 02h54 - Mis à jour le 11 mars 2021 à 15h56

Le rituel est désormais établi. Jeudi 11 mars, l'Agence européenne des médicaments s'est réunie, une nouvelle fois, pour examiner la demande d'« autorisation provisoire » d'un vaccin contre le Covid-19. Pas de coup de théâtre : le vaccin a obtenu un feu vert. La pharmacie du Vieux Continent va s'enrichir d'une nouvelle arme contre la pandémie.

Quatre produits, visant la même pathologie, homologués en moins de trois mois : de mémoire d'expert européen, on n'avait jamais vu ça. Et la série n'est pas près de s'arrêter : vingt autres candidats sont dans la dernière phase d'essais cliniques, ou les ont achevés.

Les délégués finiront peut-être par s'ennuyer. Mais pas cette fois. Car, comme le dit l'un d'eux, « *ce produit-là est clairement différent : une dose au lieu de deux, et une conservation d'au moins trois mois au réfrigérateur, ce n'est pas seulement deux fois plus de personnes vaccinées, c'est une autre histoire. Pour nous et surtout pour les pays en voie de développement qui vont venir derrière* ».

Une autre histoire... qui semble pourtant commencer un peu comme celle de tous ses concurrents, vendredi 10 janvier 2020. Dans son bureau de l'école de médecine d'Harvard, le professeur Dan Barouch, 49 ans, la raconte avec un sourire juvénile, chemise bleu ciel sur tee-shirt blanc, voix enrhumée, rendue métallique par la liaison Zoom. « *Tout le labo était réuni au dernier étage du Musée des sciences de Boston pour notre séminaire annuel. Nous avons parlé de l'année écoulée, des projets à venir, et puis on a évoqué cette pneumonie qui avait démarré à Wuhan [en Chine]. Il y avait 41 cas et un mort, ça paraît rien aujourd'hui, mais nous étions d'accord pour dire que c'était sérieux.* »

## La quête suprême : un vaccin contre le sida

Il tourne la tête, s'excuse, répond à un message urgent, puis reprend. « *La transmission interhumaine n'était pas encore établie mais nous la suspicions. Et nous savions que les deux précédents coronavirus, le SRAS [syndrome respiratoire aigu sévère] et le MERS [syndrome respiratoire du Moyen-Orient], avaient tué des centaines de personnes. Il semblait aussi que ce coronavirus était moins pathogène que les deux premiers. Et c'est ça qui nous inquiétait.* »

Il laisse l'interlocuteur digérer le paradoxe, sourit encore, et s'explique. « *Un virus très virulent, où tout le monde tombe rapidement malade, vous le suivez facilement. Un virus respiratoire qui circule sans bruit, épargnant certains, tuant d'autres, c'est la recette idéale d'une pandémie. Je ne vais pas vous dire qu'on avait tout prévu, sûrement pas l'ampleur de cette catastrophe sanitaire qui a déjà tué 2,5 millions de personnes. Mais nous nous sommes dit qu'il fallait travailler dessus dès que possible.* »

L'immunologiste quitte le musée en fin d'après-midi. La circulation est chargée. Il est juste rentré chez lui lorsqu'une collaboratrice l'alerte. Les Chinois viennent de rendre publique sur Internet la séquence génétique de celui que l'on n'appelle pas encore « SARS-CoV-2 ».

« *On s'est retrouvés à quatre et on s'est partagé le travail pour analyser le génome, le comparer avec les autres coronavirus connus, déterminer un antigène possible et concevoir sur ordinateur un candidat vaccin. On a travaillé tout le week-end. Le lundi, nous avons une première réponse.* » L'équipe, il est vrai,

ne part pas de rien. Depuis dix-huit ans, elle peaufine une technique vaccinale innovante avec, comme quête suprême, un vaccin contre le sida.

### **« Union libre » avec une start-up néerlandaise**

Entré à Harvard à 16 ans, docteur en biochimie à 22 ans, médecin diplômé à 26 ans, avec un passage par Oxford, Dan Barouch a d'abord conçu ce que les vaccinologues nomment une « *plate-forme* » : un système capable de créer la réponse immunitaire adaptée.

Pour lui, ce sera le vecteur viral, technologie déjà connue mais pas encore utilisée en vaccinologie humaine. Son principe : charger un virus de convoyer vers les cellules un mode d'emploi génétique, et laisser ensuite celles-ci faire le travail, à savoir produire l'antigène qui ordonnera la mémoire du système immunitaire. La même méthode que celle utilisée par le vaccin d'AstraZeneca.

Mais là où les Britanniques s'appuient sur un virus de chimpanzé, lui manipule un adénovirus humain. Il en a testé plusieurs différents, à l'époque, et arrêté son choix sur Ad26, le responsable d'un rhume humain bénin. En lui retirant un fragment qui permet sa réplication, et en le remplaçant par le code de la protéine voulue, il obtient « *une réponse immunitaire ciblée spectaculaire* ».

Les mutations constantes du VIH ont ralenti sa quête. Son dernier candidat se trouve actuellement en phase avancée d'essais cliniques. Mais il a déjà conçu, en 2016, un vaccin contre Zika. Pour développer son projet, Dan Barouch a noué un partenariat avec une start-up néerlandaise, née dans la pépinière de l'université de Leyde, nommée Crucell. Quand, en 2011, le géant américain Johnson & Johnson (J & J, 130 000 salariés, 86 milliards de dollars – environ 72 milliards d'euros – de chiffre d'affaires) avale la pépite européenne, par l'intermédiaire de sa division pharmaceutique Janssen, le chercheur de Boston poursuit sa collaboration.

Une union libre : le « Barouch Lab » conserve des projets personnels, s'associe à d'autres s'il le faut ; Janssen développe seul des candidats vaccins contre le virus respiratoire syncytial (infection respiratoire courante chez les jeunes enfants, RSV) et surtout contre Ebola (autorisé en Europe en juillet 2020).

### **« Pur intérêt scientifique »**

En Chine, le virus commence à cavalier. Le 22 janvier, la transmission interhumaine est avérée. « *Il était clair pour nous qu'une pandémie se préparait, il fallait aller vite* », raconte Dan Barouch. Alors l'immunologiste envoie un message à Johan Van Hoof, le patron de la division vaccin de Janssen, compère de l'aventure Ebola. « *Il faut que l'on se parle.* » Son téléphone sonne immédiatement. « *En quelques minutes, le principe était acquis. En quatre jours, l'accord était signé. Normalement, ça prend quatre mois.* »

C'est qu'à Leyde aussi les équipes carburent. « *Les scientifiques ont une curiosité intrinsèque*, sourit la virologue Hanneke Schuitemaker, ancienne de Crucell, désormais responsable du développement vaccinal de Janssen. « *Dès que l'on a appris qu'un début d'épidémie était apparu à Wuhan, tout le monde traquait les informations sur Internet.* » Aussi, lorsque la séquence génétique du coronavirus apparaît, plusieurs chercheurs se plongent dans les 30 000 bases du génome, confirment qu'il s'agit bien d'un coronavirus, imaginent des antigènes, construisent des scénarios, ébauchent des simulations.

« *Ça s'est fait spontanément, par pur intérêt scientifique. Et quand Paul Stoffels, le directeur scientifique du groupe nous a appelés, autour du 25 janvier je crois, pour demander s'il ne faudrait pas songer à faire un vaccin, on lui a dit que le travail exploratoire avait déjà commencé.* » Le même jour, Stoffels annonce à Davos (Suisse) que son groupe, leader mondial des produits pharmaceutiques mais acteur mineur sur le segment des vaccins, se lance dans la course. « *Nous étions convaincus que la plate-forme AdVac, que nous avons développée pour Ebola, Zika et le RSV, était parfaitement adaptée au coronavirus* », assure Telma Lery, la directrice médicale infectiologie Europe du groupe.

## Une subvention de 456 millions de dollars

Le casting est désormais en place. De part et d'autre de l'Atlantique, on s'active, on réfléchit, on teste. L'antigène, surtout. Pour éduquer le système immunitaire, faut-il lui présenter toute la protéine spicule (*spike*), celle-là même qui permet au virus de s'accrocher sur les récepteurs humains ? Ou juste certaines parties ? Faut-il l'enrichir, la simplifier, la stabiliser ? La *spike* changeant de conformation spatiale, laquelle faut-il privilégier ? Comment optimiser son expression ? S'assurer aussi qu'elle sera adaptée à une production à grande échelle ?

Les prototypes se multiplient, pas moins de douze. Puis, fin février, alors que l'Europe et les Etats-Unis poursuivent leur vie quotidienne comme si de rien n'était, quelques souris reçoivent un premier prototype du vaccin. Et développent une réponse immunitaire.

Le vrai candidat vaccin, qui sortira des paillasses de Leyde quelques jours plus tard, n'a pas encore été testé. Mais le feu est déjà vert. Les équipes accélèrent. D'autant que le gouvernement américain a décidé d'accorder au projet une subvention de 456 millions de dollars. De nouvelles formulations sont expérimentées, sur les rongeurs puis des furets, tandis qu'aux Pays-Bas on s'affaire déjà sur les conditions de production de l'Ad26 modifié. Enfin viennent les tests sur des singes, la première heure de vérité. *« C'était un moment incroyable, se souvient Dan Barouch. Boston était sous couvre-feu. Je mettais un quart d'heure à traverser la ville déserte, puis je marchais dans des couloirs vides et j'arrivais dans le labo... en ébullition. Personne n'était obligé de venir mais tout le monde voulait être là. »*

Lorsque les données tombent, elles sont prometteuses. Vaccinés avec différentes formules, puis infectés, certains singes développent des symptômes. Mais deux formules présentent des résultats spectaculaires. Non seulement les singes ne présentent aucun signe de maladie, mais pour l'une d'entre elles, le virus, introuvable dans les poumons, ne se retrouve dans le nez que d'un individu, pendant deux jours. C'est cette *spike* entière, « stabilisée » par quelques mutations, qui est donc sélectionnée pour les futurs essais cliniques.

## Accident cérébral chez un des vaccinés

Une dose ou deux doses ? *« Avec les virus émergents, le système immunitaire des humains est par définition vierge, donc l'habitude veut que l'on assure avec deux doses, explique l'infectiologue Odile Launay. Ils ont fait un pari audacieux. »*

Un « *pari raisonné* », corrige Hanneke Schuitemaker. L'Ad26 jouerait de fait un rôle d'auto-adjurant, dopant la première injection. Quant au design de l'antigène, il stimulerait la mémoire immunitaire. Les essais sur les primates ont ainsi fait apparaître un haut niveau d'anticorps neutralisant dès la première dose, à tous les âges, et qui augmente avec le temps. Enfin, l'expérience du vaccin Zika, développé par les deux mêmes équipes, plaide en ce sens : avant d'être remis sur l'étagère avec la fin de l'épidémie, il avait fait ses preuves avec une dose unique, assure Hanneke Schuitemaker. *« Mais, en réalité, on ne sait pas vraiment pourquoi ça marche aussi bien », confesse la chercheuse.*

*« Ce que nous avons vu dans le premier groupe était si bon, avec en plus un très bon niveau de tolérance, que nous avons décidé de lancer sans attendre une phase 3 avec une dose », raconte l'immunologiste Dan Barouch*

En juillet, l'équipe n'a pas encore tout à fait tranché quand elle lance son essai de phases 1-2 sur mille personnes aux Etats-Unis et en Belgique : une dose ou deux doses séparées de huit semaines, avec deux concentrations en particules virales possibles, sont testées. S'y ajoute un cinquième « bras », de contrôle, qui reçoit un placebo. Le protocole prévoit de mesurer les réponses humorales (en anticorps) et cellulaires quatre semaines après la première injection et quatre semaines après la seconde, soit près de deux mois plus tard.

*« Mais ce que nous avons vu dans le premier groupe était si bon, avec en plus un très bon niveau de tolérance, que nous avons décidé de lancer sans attendre une phase 3 avec une dose », insiste Dan Barouch. « On aurait pu tester les deux régimes mais nous ne voulions pas perdre de temps », renchérit Hanneke*

Schuitemaker. « L'OMS [Organisation mondiale de la santé] est très claire : dans une situation de pandémie, le vaccin idéal doit pouvoir suivre une chaîne d'approvisionnement normale, être conservé au frigo, et fonctionner avec une dose », ajoute Telma Lery, la directrice médicale infectiologie Europe de J & J.

Fin septembre 2020, l'essai de phase 3 démarre en urgence. Aux Etats-Unis, contrairement à l'Europe, la pandémie n'a pas observé de pause. Surtout, les trois principaux concurrents – Pfizer, Moderna et AstraZeneca – ont pris deux mois d'avance. Ils creusent encore l'écart début octobre, quand un accident cérébral chez un des vaccinés oblige à stopper les opérations pendant deux semaines, le temps de mettre le produit hors de cause.

Soixante mille personnes doivent être recrutées aux Etats-Unis, dans six pays d'Amérique latine et en Afrique du Sud. L'échantillon sera ramené à 45 000, face à l'ampleur des contaminations enregistrées. « Trois mille personnes se présentaient chaque jour, on a fait des mécontents, mais ça n'avait plus de sens », observe Dan Barouch.

### **« La vraie question, c'est l'approvisionnement »**

Le schéma à deux doses n'a pas été tout à fait abandonné. Un essai lancé en novembre à travers le monde, et notamment en France, se poursuit pour observer l'efficacité de ce second régime. J & J a également prévu d'étudier son vaccin sur les femmes enceintes, de tester une formulation pour les enfants, d'observer l'effet d'un rappel plusieurs mois après une première vaccination, et évidemment de prévoir une adaptation éventuelle de son produit aux variants.

Pas sûr, pourtant, qu'il en ait besoin : son retard lui a permis de mesurer l'effet du mutant sud-africain B.1.351 sur le vaccin. L'efficacité globale passe de 72 % à 56 % (avec une moyenne à 66 %) – là où celle d'AstraZeneca chute de 70 % à 22 % et celle de Novavax de 92 % à 48 % –, une baisse modérée que les équipes de Johnson & Johnson attribuent à une meilleure réponse cellulaire. Surtout, il conserve une efficacité de 84 % contre les formes sévères, quels que soient les variants.

Devant ces résultats et les promesses d'une accélération des immunisations, le panel d'experts indépendants consultés par la [Food and Drug Administration](#) (FDA) a voté, le 26 février, à l'unanimité des vingt-deux voix, pour son homologation aux Etats-Unis. L'Europe devrait suivre sans mal.

*« Lors d'une vaccination massive, éviter de faire revenir les gens simplifie le processus et permet de vacciner deux fois plus de monde, insiste Odile Launay. Pour les publics précaires, que l'on peine à atteindre, c'est un atout majeur. En plus, le vaccin est conditionné en dose unique, c'est beaucoup plus pratique. La vraie question, c'est l'approvisionnement. Quand aurons-nous ces vaccins et dans quelle quantité ? »*

La direction de J & J a promis un milliard de doses en 2021. Elle a passé des contrats avec des sous-traitants, parfois même avec des concurrents malheureux, tels Merck aux Etats-Unis et Sanofi en France. Aux Etats-Unis, qui avaient préacheté 100 millions de doses pour 1 milliard de dollars (soit 10 dollars la dose), 4 millions ont déjà été fournies, 20 millions sont promises d'ici à fin mars. L'Europe a commandé 200 millions de doses, au prix unitaire de 6,98 euros. Les premières livraisons sont attendues pour mi-avril.