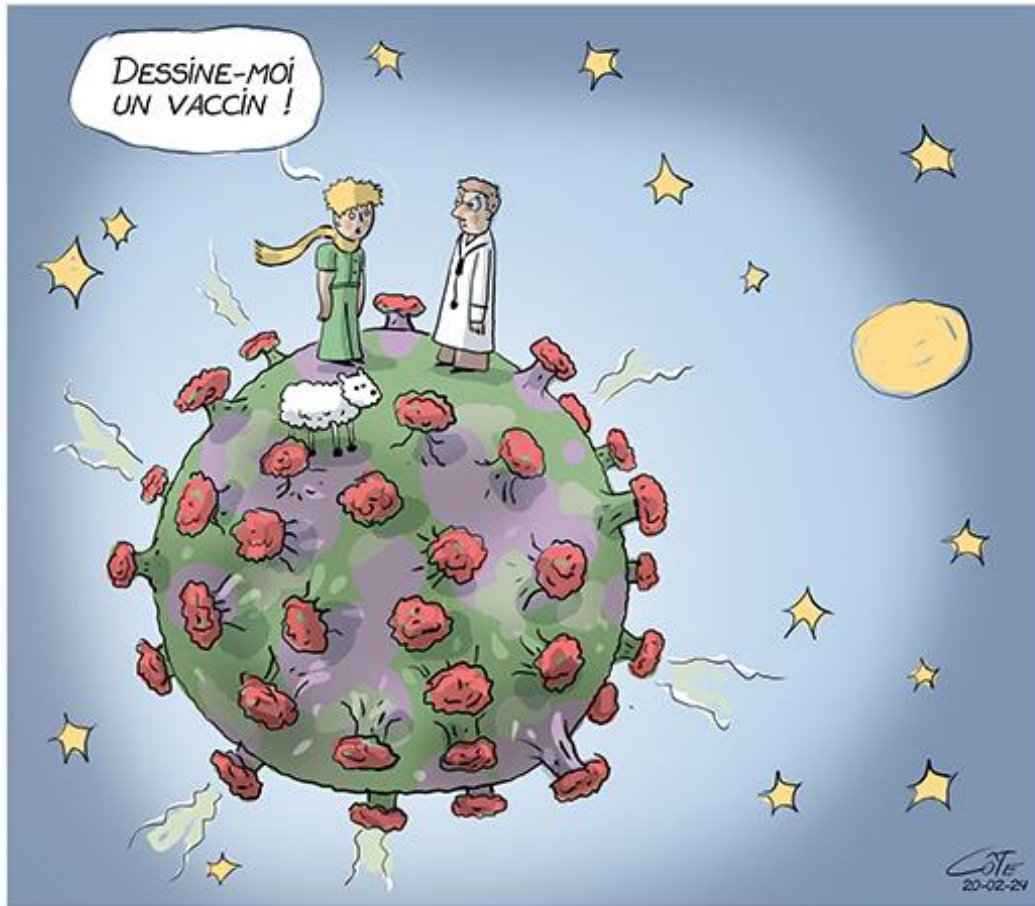


« Crises sanitaires » - Covid-19



Les vaccins



Covid-19 – Les vaccins

Pourquoi vacciner?

Covid-19

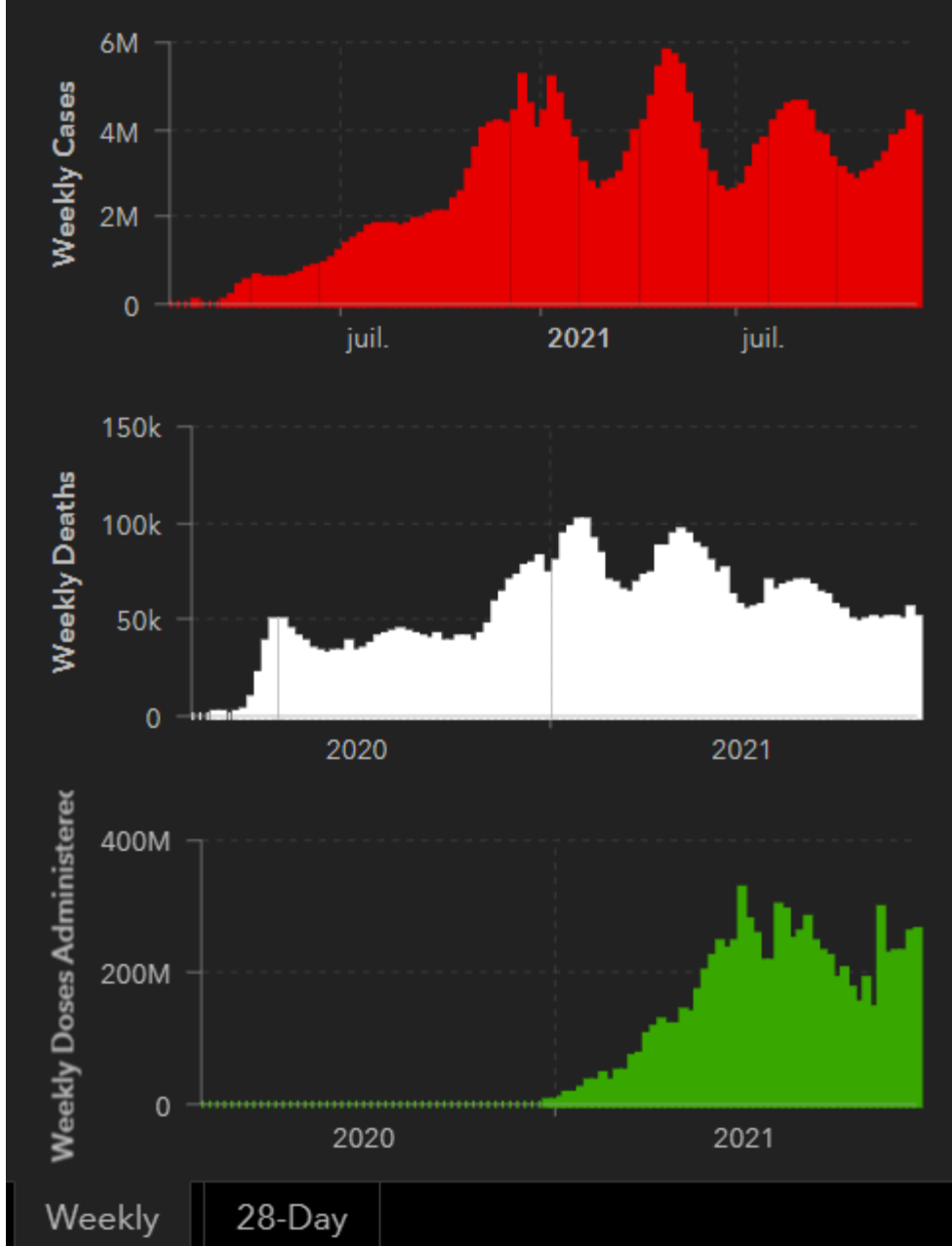
Total Cases	Total Deaths	Total Vaccine Doses Administered
272 361 033	5 332 972	8 576 012 579
28-Day Cases	28-Day Deaths	28-Day Vaccine Doses Administered
16 745 986	205 047	907 201 981

Monde, 16/12/2021

Décès déclarés. Estimation OMS: ~15 M

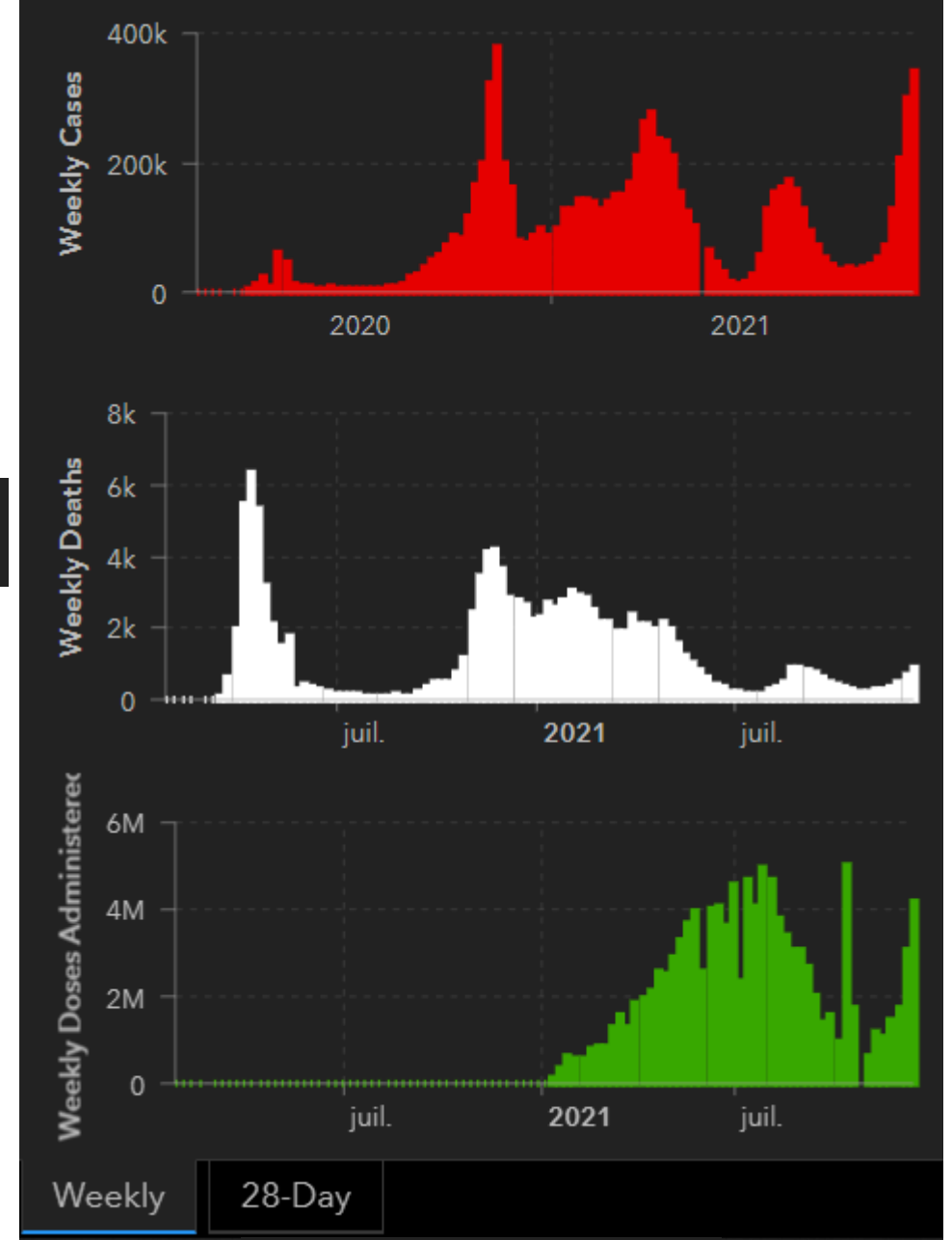
Covid-19

Last Updated at (M/D/YYYY)
16/12/2021, 15:20



Monde, 16/12/2021

Dr Gilles Roche – CZLR - 18/12/2021



France

28-Day: **1 070 529** | **2 687**

Totals: **8 504 074** | **121 968**

Indicateurs de suivi Coronavirus COVID-19 France

11 déc 2021

cascoronavirus.fr

510.93

Taux d'incidence - Ce taux correspond au nombre de tests virologiques positifs pour 100 000 habitants sur une semaine glissante.

Chiffre à l'échelle nationale au 7 décembre 2021

6.60 %

Taux de positivité des tests virologiques (RT-PCR) - Ce taux correspond au nombre de tests positifs sur une semaine par rapport au nombre de tests réalisés.

Chiffre à l'échelle nationale au 7 décembre 2021

1.42

R0 - Ce nombre correspond au taux de reproduction du virus, c'est-à-dire le nombre de personnes contaminées pour chaque malade.

Chiffre à l'échelle nationale au 4 décembre 2021

50.2 %

Taux d'occupations des lits de réanimation/SI/SC - Ce taux correspond au nombre de lits de réanimation occupés par les patients atteints du COVID-19 sur la capacité initiale en réanimation.

Chiffre à l'échelle nationale au 11 décembre 2021

Indicateurs de suivi Coronavirus COVID-19 France

11 déc 2021

8 214 844 (+53 720 en 24h)

Cas confirmés au total depuis le début de l'épidémie

575 545 (+787 en 24h)

Hospitalisations au total depuis le début de l'épidémie

120 383 (+65 en 24h)

Décès au total depuis le début de l'épidémie soit un taux de décès* de **1.5 %**

* Taux de décès = nombre de décès sur le nombre de cas confirmés.

106 618 (+176 en 24h)

Réanimations au total depuis le début de l'épidémie

442 940 (+467 en 24h)

Guéris après hospitalisation depuis le début de l'épidémie soit un taux de guérison* de **77.0 %**

*Taux de guérison = nombre de guéris suite à une hospitalisation sur le nombre total d'hospitalisations.

93 403 (+65 en 24h)

Décès après hospitalisation depuis le début de l'épidémie soit un taux de décès* de **16.2 %**

* Taux de décès = nombre de décès suite à une hospitalisation sur le nombre total d'hospitalisations.

Covid-19

Les conséquences : pas que les décès !!!

- ✓ **Les décès** (la létalité), partie émergée de l'iceberg. Monde: 15 M d'après OMS. 120 000 en France.
- ✓ **Les hospitalisations**: souffrances, complications, séquelles, etc.).
- ✓ Les Covid longs
- ✓ **La charge hospitalière** : ne pas quantifier en nombre de patients hospitalisés sans tenir compte ni de la durée ni de la nature de l'hospitalisation...

Activité hospitalière due à Covid-19 en 2020: 5 % des patients pris en charge en réanimation pour Covid, mais = 638 385 journées d'hospitalisation, soit taux d'occupation des lits de réa de 42,6 % ! = ont mobilisé près de la moitié des ressources disponibles dans les services de réa
- ✓ **La désorganisation du système de soins** = la non prise en charge (ou les retards) pour les autres pathologies
- ✓ **La focalisation des ressources de recherche**, d'essais cliniques, etc. sur le sujet, au détriment de tous les autres
- ✓ **Le coût** des tests, des consultations et hospitalisations, etc.
- ✓ **Les préjudices économiques, culturels, psychologiques, sociaux et sociétaux**, etc.

Coût hospitalisations pour COVID-19 en France

1 journée d'hospitalisation coûte en moyenne :

1370 € dans un service de médecine
1700 € dans un service de chirurgie
> 3000 € en soins intensifs

Le prix d'une journée de réanimation coûte environ **3000 euros**, le reste à charge d'un malade du coronavirus peut dépasser 8.000 euros après un séjour de deux semaines.

Durée médiane d'un séjour en MCO (hospitalisation conventionnelle ou soins critiques) =
20 jours qd le patient passé par les soins critiques (= réanimation, soins intensifs et soins continus)
8 jours s'il n'a vécu qu'une hospitalisation conventionnelle.

Covid-19 – Les vaccins

**Quelques données de base
sur les vaccins**

Vaccination : principes généraux

Inoculer des antigènes identiques ou proche d'un agent pathogène à un individu dans le but d'induire une immunité protectrice (humorale et cellulaire) durable afin de prévenir la survenue de la maladie ou de l'atténuer.

= Mimer une infection pour induire une immunité protectrice

➔ **Immunité individuelle**

➔ **Immunité de groupe :** protège les personnes sensibles mais qui ne peuvent pas être vaccinés : <6mois, immunodéprimés, femmes enceintes

1. VACCINS: L'HÉRITAGE DE JENNER ET PASTEUR

- ✓ Comprendre la maladie, sa transmission, sa protection
- ✓ Isoler l'agent responsable
- ✓ Concevoir un produit sûr, efficace, facile à manufacturer et à délivrer à faible coût



Jenner, le médecin qui a inoculé empiriquement la vaccine aux hommes



Pasteur, le chimiste qui a révolutionné la médecine en inactivant les microbes

2. VACCINS VIRAUX EN USAGE CHEZ L'HOMME

Virus atténués

Variole
Rage
Fièvre jaune
Polio
Rougeole
Oreillons
Rubéole
Varicelle

Virus tués

Polio
Hépatite A
Grippe
JEV
TBE

Pseudo-particules

HBV
HPV

NOUVELLES TECHNOLOGIES

ADN / mARN, Vecteurs viraux, Adjuvants, Protéines recombinantes, VLP

3. ETAPES HABITUELLES DU DÉVELOPPEMENT D'UN VACCIN

Fabrication industrielle

Recherche académique

Préclinique

Essais cliniques ph I

Essais cliniques ph II

Essais cliniques ph III

Mise sur le marché, pharmacovigilance

0

1

2

3

4

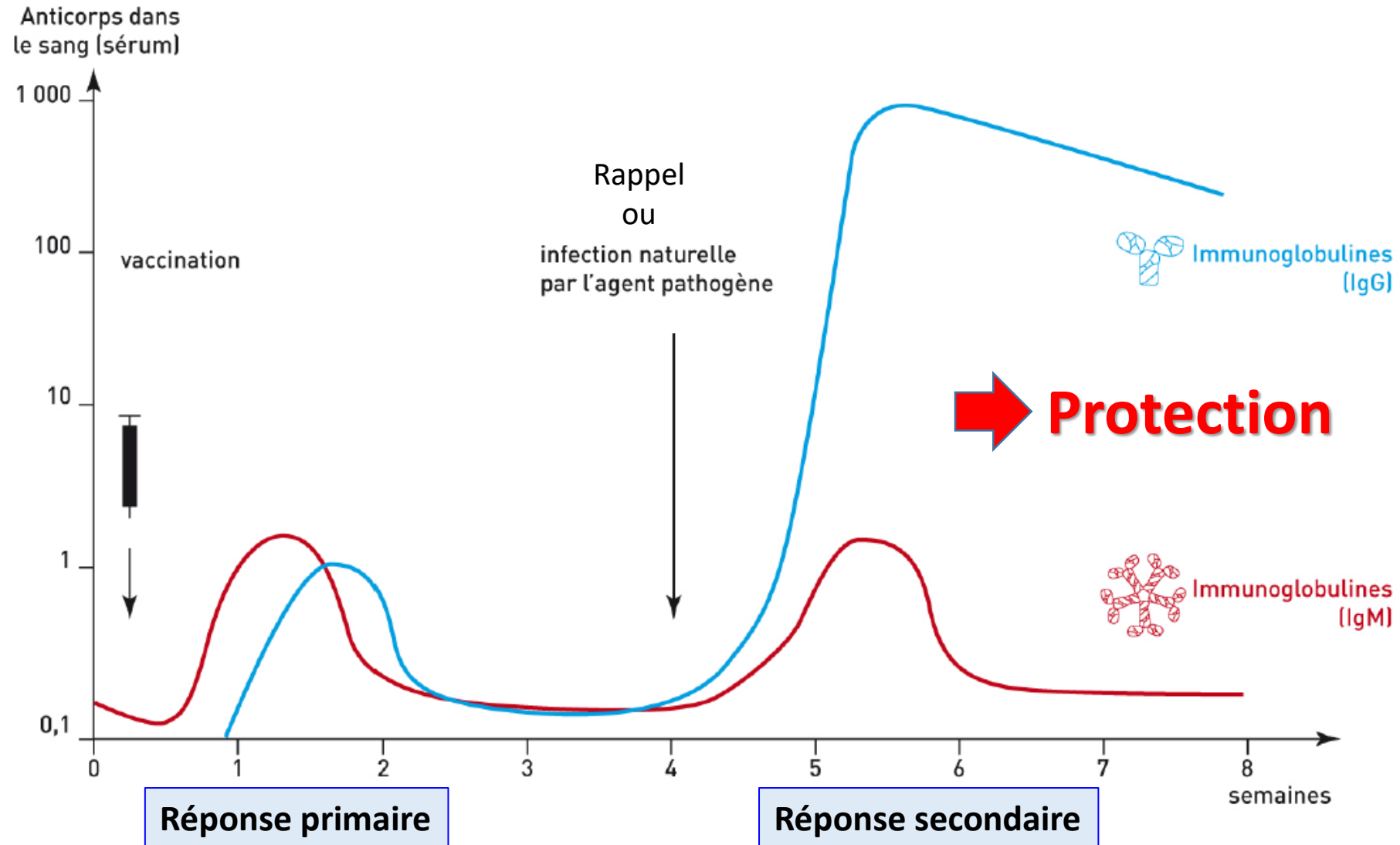
5

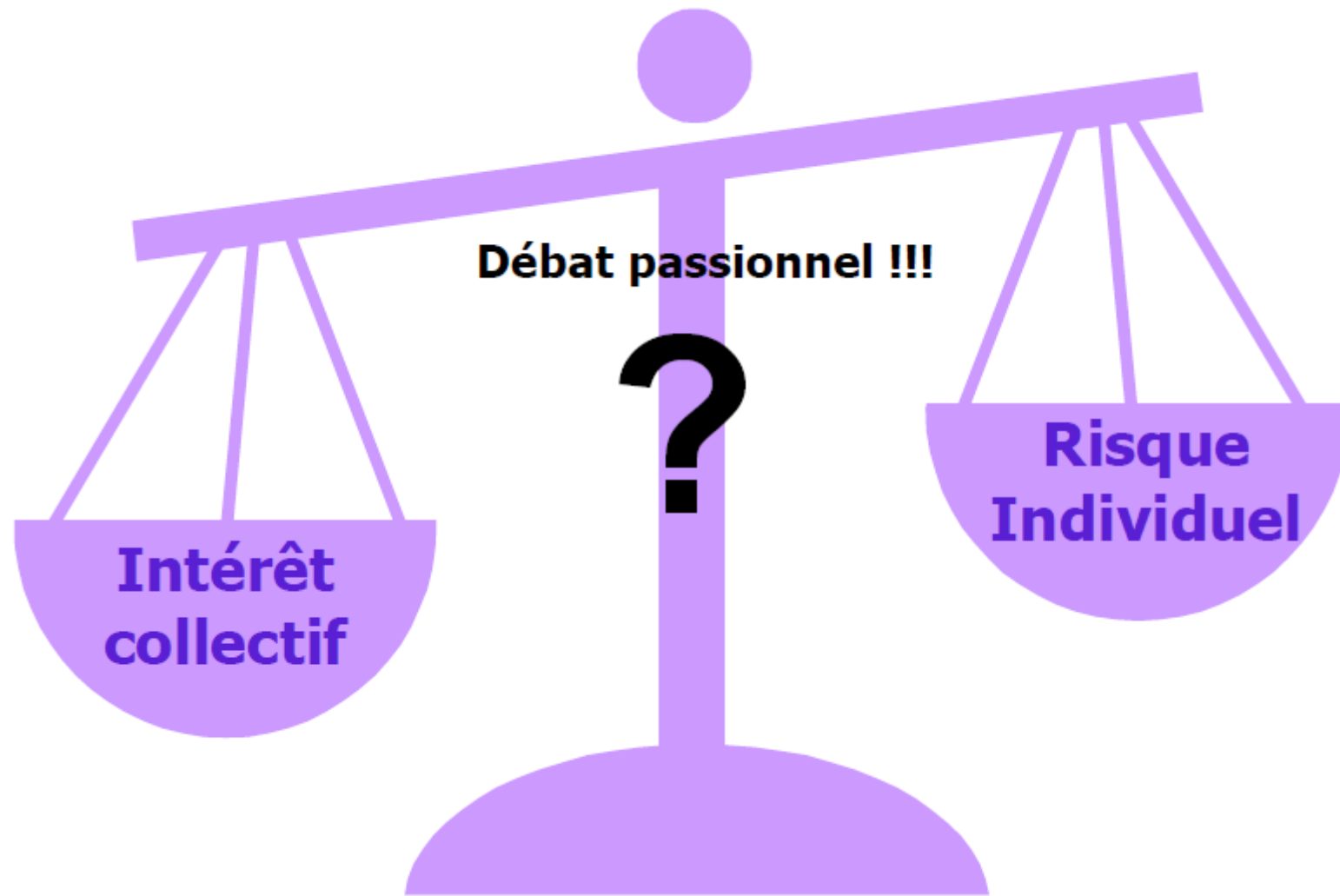
6

7

8

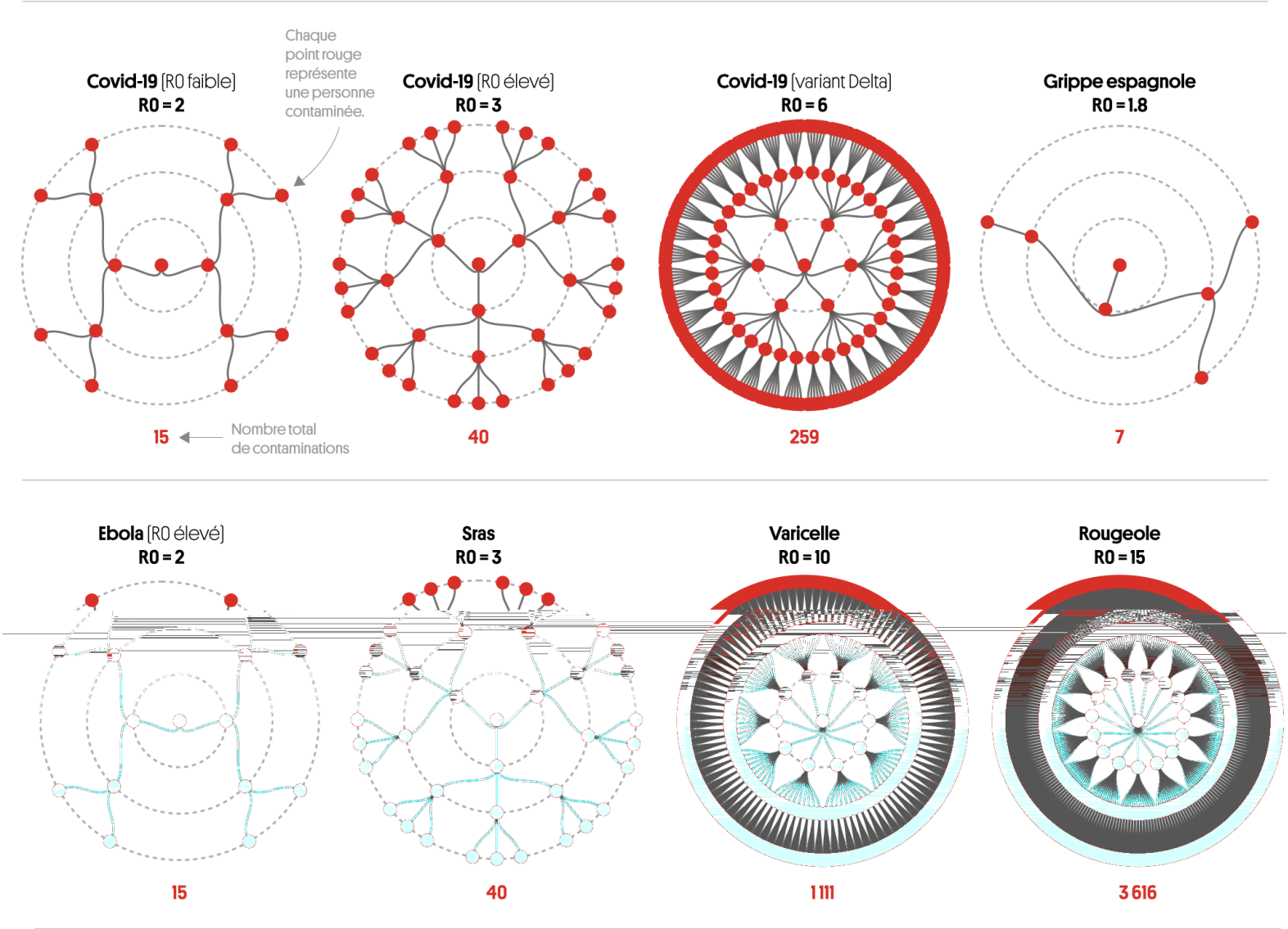
Vaccination : principes généraux





NOMBRE DE PERSONNES INFECTÉES PAR TYPE DE VIRUS, APRÈS TROIS PHASES D'INFECTION

Un indicateur important de la contagiosité des pathogènes est le **R0**, le **taux de reproduction de base**, qui indique combien de personnes en moyenne un individu infecté risque de contaminer. Cet indicateur part du principe que toute la population peut être infectée par le virus.



Le **R0** ne dépend pas seulement de l'infectiosité intrinsèque d'une maladie, mais aussi du nombre de contacts au sein d'une population ou de la durée de la période contagieuse. C'est une valeur qui dépend de la situation et qui peut donc être plus élevée dans une ville que dans une autre.

Sources : Zhang et al. 2020, Taylor et al. 2016, Wallinga et al. 2004, Centre de recherche et de politiques sur les maladies infectieuses de l'université du Minnesota, université Johns Hopkins, Information is Beautiful, Centres américains pour le contrôle et la prévention des maladies.

Notion de couverture vaccinale (CV)

= pourcentage du nombre de personnes vaccinées dans une population à un moment donné



→ Protection des personnes qui ne peuvent être vaccinées : enfants < 6 mois, femmes enceintes, immunodéprimés...

Notion de couverture vaccinale (CV)

Calcul de la couverture nécessaire pour enrayer l'épidémie, en fonction du R0

$$p > 1 - \frac{1}{R_0}$$

Si $R_0 = 2,5$:

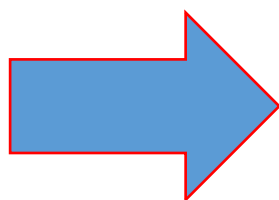
$$p > 1 - \frac{1}{2,5}$$

Soit :

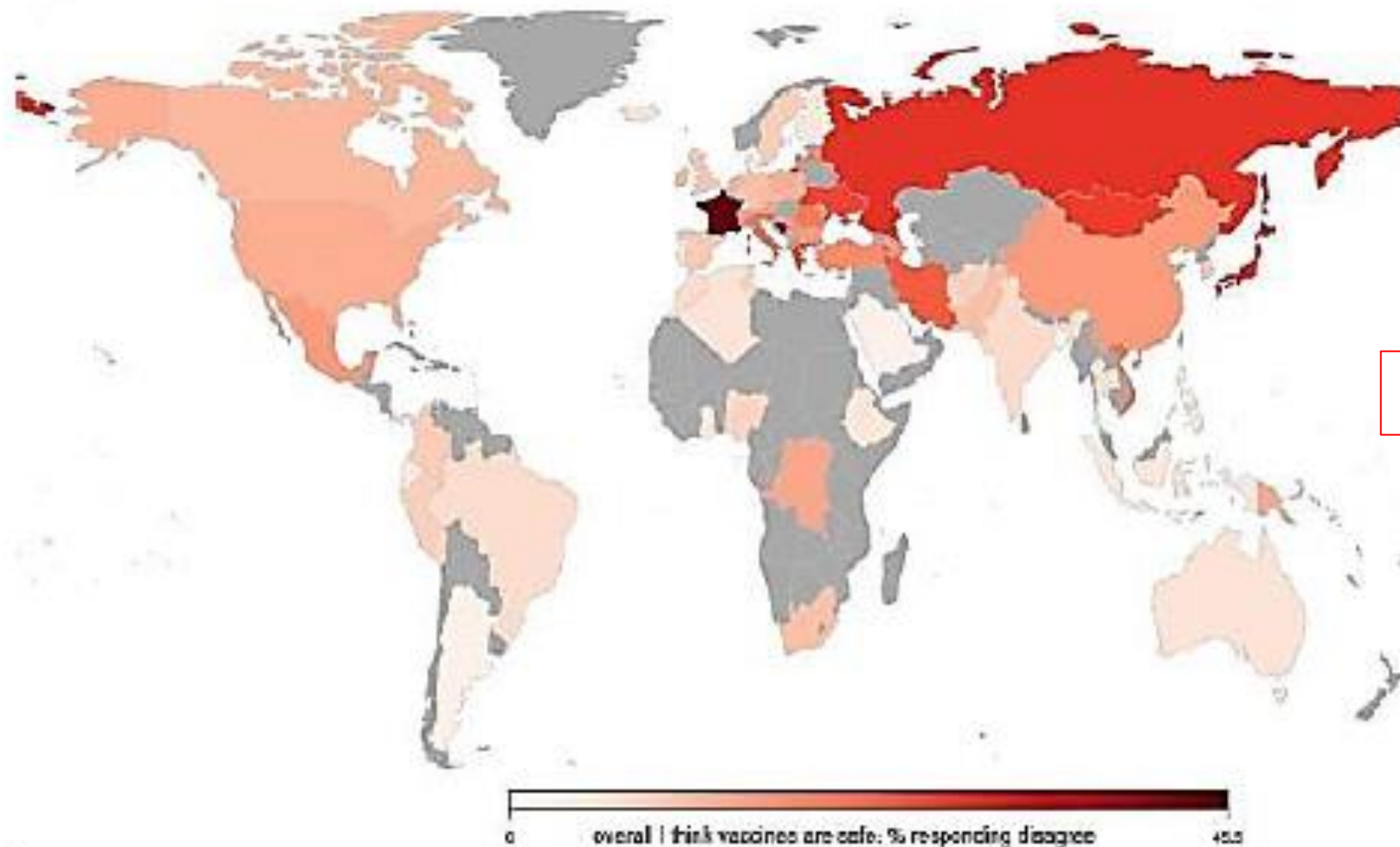
$$p > 60 \%$$

Plus la maladie est contagieuse, plus le taux de couverture vaccinale doit être élevé

Médicament	Vaccin
curatif	Préventif
Individus malades	Individus en bonne santé
Effet visible (guérison)	Effet invisible (absence de maladie)
Immédiat	Long terme
Bénéfice individuel >> collectif	Bénéfice individuel = collectif

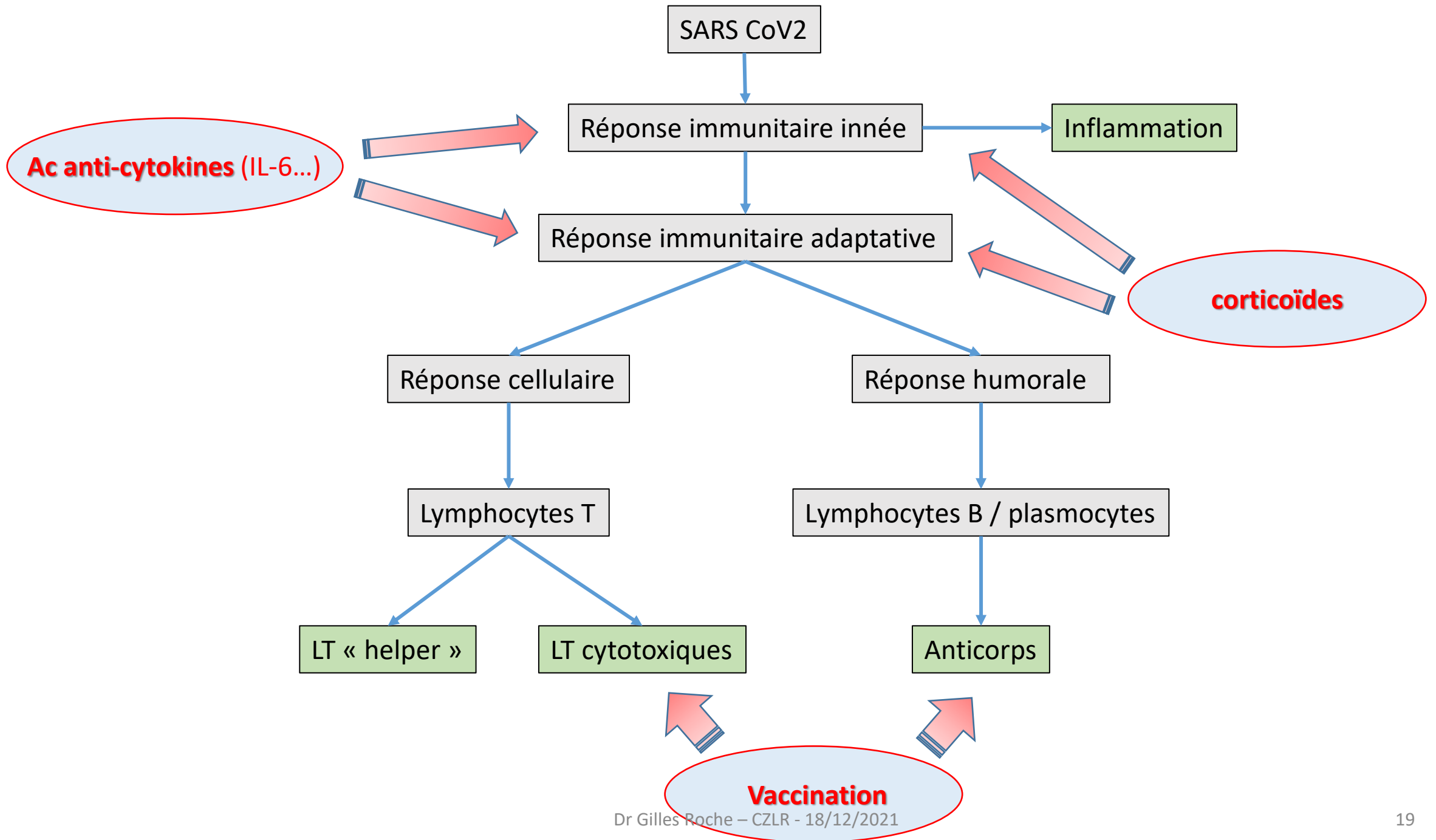


Perception du rapport bénéfice / risque :
Médicament >>> vaccin



France # 40 %

Figure 2 : Représentation par pays des pourcentages de personnes ayant répondu NON à la question « en général, je pense que les vaccins sont sûrs ». Le pourcentage est indiqué par un code couleur d'intensité de rouge. Les pays pour lesquels les résultats sont non disponibles sont indiqués en gris. *Tiré de H.J. Larson et al E/Biomedecine 2016.* Dr Gilles Roche – CZLR - 18/12/2021



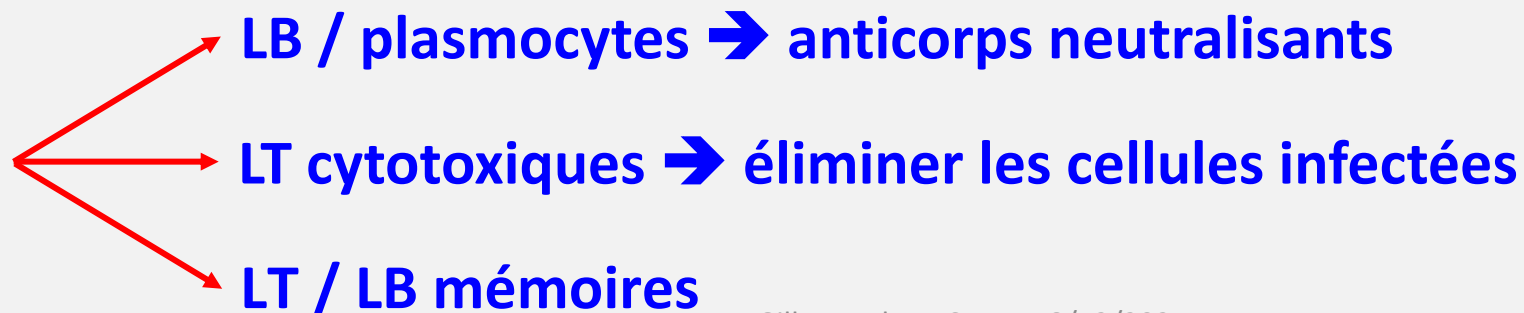
SARS-CoV-2: objectifs de la vaccination ?

➤ Induire une réponse immunitaire contre le virus SARS-CoV-2

- ➔ Réduire l'incidence de la maladie
- ➔ Réduire la sévérité de la maladie

➤ Réponse immunitaire dirigée contre la protéine Spike / S

- ➔ Empêcher le virus de se lier à son récepteur = ACE2
- ➔ Neutralisation



« Crises sanitaires » - Covid-19

Quel est le principe des vaccins contre la Covid-19 ?

Permettre au système immunitaire **d'acquérir une mémoire immunitaire spécifique contre le SARS-CoV-2**, afin qu'en cas de d'exposition à ce virus, il puisse le neutraliser avant qu'il n'ait le temps de provoquer la maladie Covid-19 (ou afin d'en atténuer les conséquences).

Majorité des vaccins en développement : **ciblent la protéine *spike* du virus** (= « protéine spicule » ou « protéine S »). Protéine située à la surface de l'enveloppe du SARS-CoV-2 et lui permet de se fixer à un récepteur cellulaire (ACE-2) puis de pénétrer dans les cellules : son rôle dans l'infection est donc central. Diverses études ont montré que déclencher des anticorps contre cette protéine permettait de protéger contre l'infection : elle est donc la cible de la plupart des vaccins développés en 2020.

« Plateforme vaccinale » = « technologie vaccinale », càd type de vaccin. Plusieurs types de vaccins et plusieurs moyens de déclencher une réponse immunitaire protectrice.

« Crises sanitaires » - Covid-19

Différents types de vaccins contre la Covid-19

2 classes de technologies vaccinales :

- **Technologies classiques :**

- Utilisation d'un **virus entier et inactivé**, ici le SARS-CoV-2 (3 vaccins chinois (1 de Sinovac, 2 de Sinopharm) et 1 indien (Bharat Biotech).) (efficacité 50 à 70%),
- Utilisation d'**une partie seulement du virus** (le plus souvent **une protéine**, ici la protéine S ou une partie de la protéine S) (vaccins Novavax et Sanofi-GSK). Ces derniers sont appelés les vaccins sous-unitaires ou protéiques (Cf. hép.B) . Antigène alors associé à un adjuvant de l'immunité. N'induit qu'un pan de la réponse immune: une réponse Ac. Ne déclenche pas de réponse à base de cellules (lymphocytes T) cytotoxiques. Pourraient être utiles pour faire des rappels, après 1 1ère vaccination par vaccin avec un vecteur viral, par ex.

- **« Nouvelles » technologies**, basées sur :

1. **Acide nucléique « pur » (ADN ou ARN)** = la séquence génétique d'une protéine-cible : ici la protéine S (ex : vaccins à ARN de Moderna, Pfizer-BioNTech, Bayer-CureVac, et vaccins à ADN) ; = faire produire la molécule cible à la personne que l'on souhaite immuniser
2. **Utilisation d'un vecteur viral dans le génome duquel on a inséré le gène de la protéine-cible**, ici la protéine S du SARS-CoV-2 (ex : vaccins Université d'Oxford-AstraZeneca, Johnson & Johnson / Janssen, Merck, Spoutnik V de Gamaleya en Russie, de CanSinoBIO développé en Chine...). « Vaccins OGM ».

Quels vaccins contre le SARS-CoV-2 ???

Vaccins vivants

Vaccins inactivés

Vaccins subunitaires

Vaccins à acides nucléiques

ADN / ARN

SARS CoV-2

Sinopharm
Sinovac

Protéine S
Pseudo-particules virales

Novavax
Sanofi-GSK

+ adjuvant

Nano-particules lipidiques +
ARN:

Moderna
Pfizer-BioNTech

Vecteur viral:

AstraZeneca (adenoV)
Merck (VSV)
Pasteur Merck (rougeole)
Sputnik (adenoV)
Johnson & Johnson...

« Crises sanitaires » - Covid-19

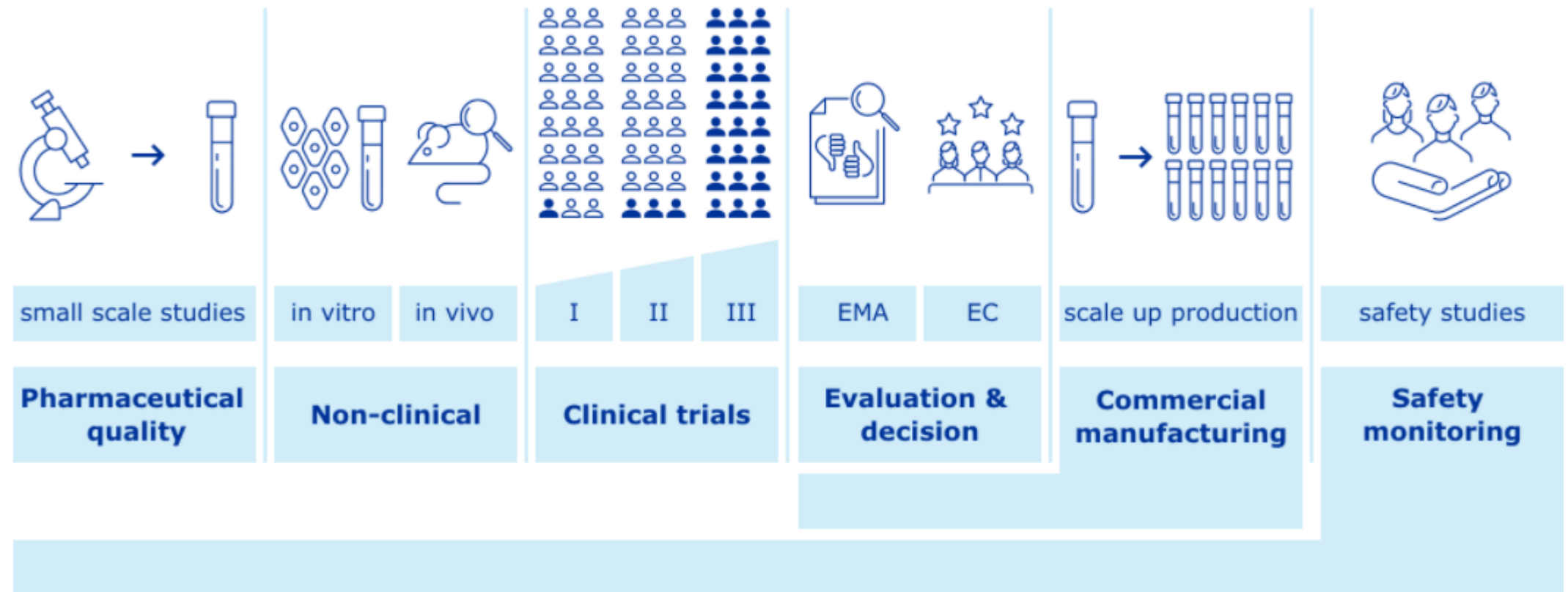
Les vaccins anti-Covid-19 contiennent-ils des adjuvants ?

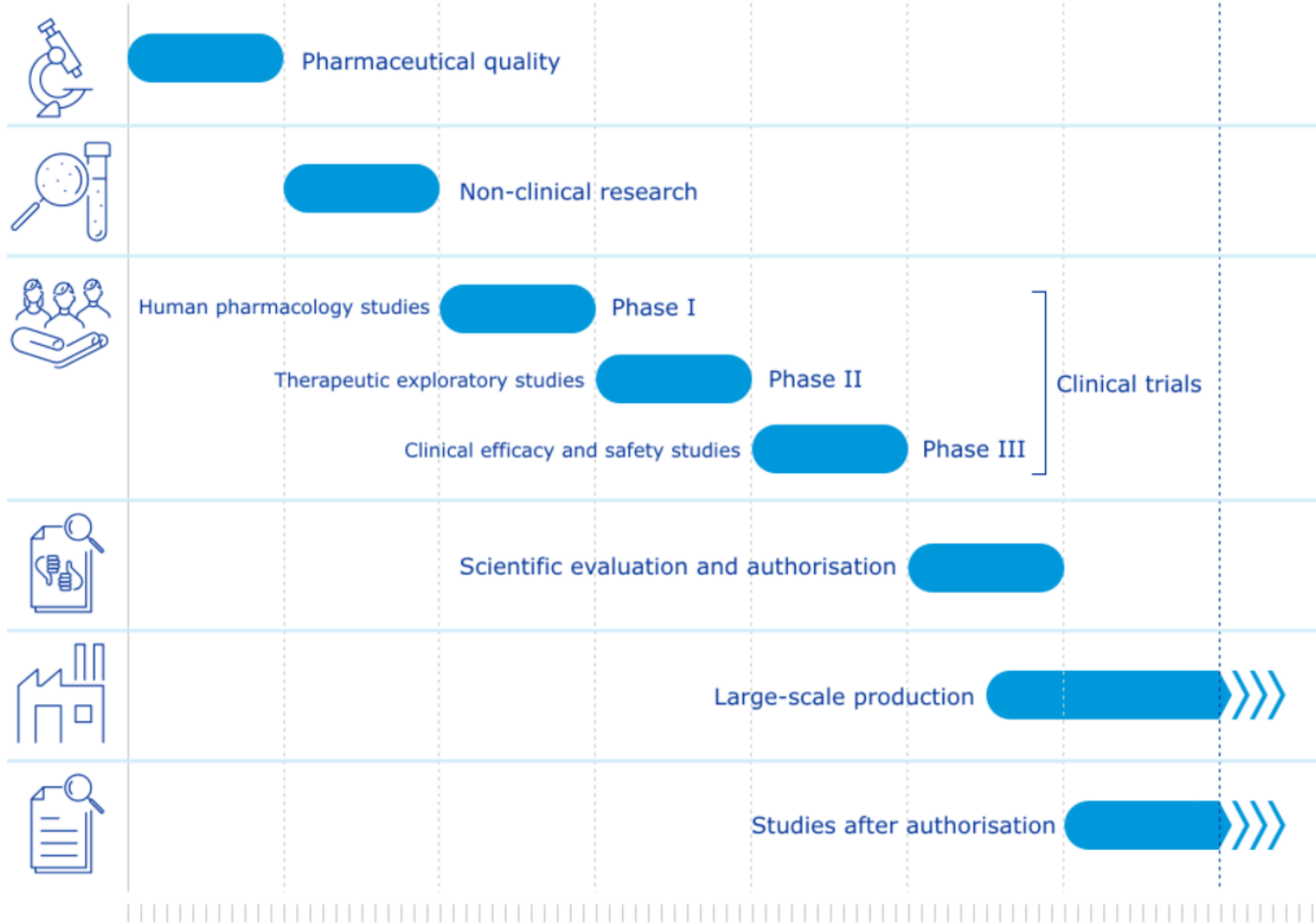
Vaccins à ARN et vaccins reposant sur des vecteurs viraux : ne contiennent pas d'adjuvant, leur structure même permettant de stimuler le système immunitaire inné.

Nécessitent l'utilisation d'adjuvant : vaccins inactivés et vaccins protéiques (= sous-unitaires).

Covid-19 – Les vaccins

Figure 1: Overview of vaccine development and approval stages

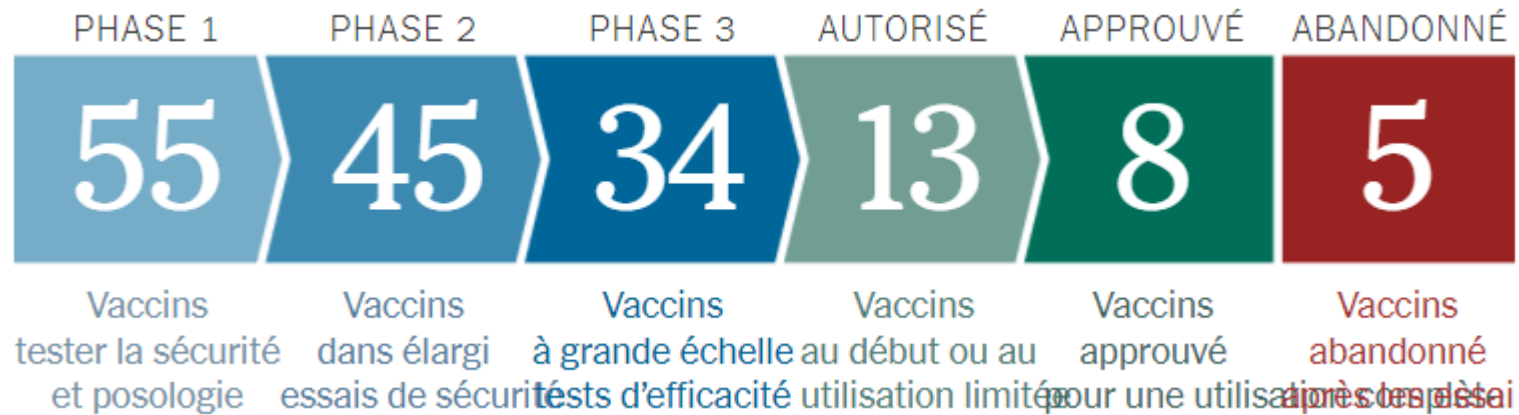




TYPE	Laboratoire	Mécanisme	Viabilité	Utilisable chez l'immunodéprimé
Acides nucléïques	Pfizer/BioNtech	ARNm	Inerte	Oui
	Moderna/NIH*	ARNm	Inerte	Oui
	Sanofi/translateBio	ARNm	Inerte	Oui
	CUREVAC	ARNm	Inerte	Oui
	Inovio	ADN	Inerte	Oui
	Arcturus/Duke	ADN	Inerte	Oui
	Entos	ADN	Inerte	Oui
Protéine recombinante	NovaVax	Nanoparticules antigéniques	Inerte	Oui
	GSK/Sanofi	Pseudocapside avec adjuvant	Inerte	Oui
	Medicago	Pseudocapside	Inerte	Oui
Vaccins viraux vectorisés	AZ/Oxford	Vecteur Adenovirus ChAd	Non réplicatif	Oui
	J&J/Harvard	vecteur Adenovirus AdV26	Non réplicatif	Oui
	Russie MH/GRI	Vecteur Adenovirus Atténué AdV5/26	Non réplicatif	Oui
	CanSinoBio	Vecteur Adenovirus AdVS	Non réplicatif	Oui
	Merck/Pasteur*	Atténué HMeasV	Réplicatif	Non
	Merck*	Atténué VSV	Réplicatif	Non
Vaccins viraux inactivés	SinoPharm/WIBP	SARS-CoV-2 inactivé	Inerte	Oui
	SinoVac	SARS-CoV-2 inactivé	Inerte	Oui

Mise à Jour 17 Septembre 2021

Actuellement **104** vaccins dans ECs sur des **humains**, et 34 ont atteint les dernières étapes des tests.
> 75 vaccins précliniques font l'objet d'études actives chez les animaux.



[Covid-19 Vaccine Tracker: Dernières mises à jour - The New York Times \(nytimes.com\)](https://www.nytimes.com/interactive/2021/09/17/health/covid-vaccine-tracker.html)

Vaccins – Développement particulièrement court

Vaccin COVID- 19: un développement accéléré

- 31 décembre 2019: déclaration à l’OMS de la survenue d’une épidémie de pneumonies d’allure virale d’étiologie inconnue
- 9 janvier 2020, autorités sanitaires chinoises et OMS annoncent la découverte d’un nouveau coronavirus, appelé 2019-nCoV (isolé le 7 janvier), renommé SARS-CoV-2
- 11-12 janvier 2020: séquence complète du génome du coronavirus transmise par les autorités chinoises
- 16 mars 2020: démarrage du 1^{er} essai clinique (Moderna, vaccin ARNm)
- 8 avril 2020 : 115 candidats vaccins dont 5 en développement clinique
- Juillet 2020: début des essais de phase 3
- 9 novembre 2020: premiers résultats d’efficacité
- 2 décembre 2020: autorisation vaccin Pfizer/BioNTech par le MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)
- 8 décembre 2020 : début vaccination UK

Infos Flash Spécial « Vaccination anti-Covid » - Odile Launay – 21/01/2021

Vaccination Covid-19

Un délai de développement exceptionnellement court,
à la « vitesse de l'éclair »!

- Rendu possible par :

- Les progrès scientifiques en immunologie et virologie, ayant permis par exemple le séquençage du coronavirus dès janvier
- L'existence de technologies développées antérieurement pour d'autres vaccins (plateformes vaccinales) en particulier en préparation d'une maladie infectieuse émergente qui ont pu être adaptées aux vaccins Covid-19
- L'identification de la protéine S comme antigène de choix lors des épidémies de SARS et MERS
- L'exceptionnelle mobilisation des équipes de recherche et des Etats pour le financement
- La mobilisation des volontaires pour réaliser les essais cliniques rapidement
- L'anticipation des industriels et des Etats pour le développement industriel de la production

FDA et EMA : procédures spéciales (*"rolling review"*)

Infos Flash Spécial « Vaccination anti-Covid » - Odile Launay – 21/01/2021

Vaccination Covid-19

Un délai de développement exceptionnellement court

Effort scientifique et financier sans précédent

Les différentes étapes se sont très rapidement succédé dès que les 1ers résultats ont été obtenus.

Par ailleurs, sans être dégradés, les processus de vérification des vaccins ont été considérablement accélérés.

Comme la FDA, l'EMA a **créé des procédures pour évaluer rapidement les vaccins en développement sans pour autant déroger à la rigueur scientifique**. Par exemple, la **“rolling review”** analyser les données fournies par les laboratoires toutes les 2 sem. ⇒ réduire la durée du processus.

Quelle que soit l'approche, vaccins ne seront autorisés que lorsque les autorités indépendantes confirment leur qualité, leur sécurité et leur efficacité.

Force de frappe jamais égalée : mobilisation des équipes de recherche et des Etats et création de partenariats public-privé ⇒ facilité et accéléré développement, fabrication (anticipation développement industriel) et distribution des vaccins. Programme interinstitutionnel US *“Warp Speed”* : a permis financer de plusieurs entreprises pour développer de plusieurs vaccins basés sur les nouvelles technologies.

Autre ex : « COVAX » = partie « vaccins » d'une collaboration mondiale pour accélérer la mise au point et la production de produits de diagnostic, de traitements et de vaccins et à en assurer un accès équitable.

Covax

Collaboration mondiale

COVAX souhaite accélérer la lutte contre le SARS-CoV-2 : **accélérer production de produits de diagnostic, de traitements et de vaccins avec un accès juste et équitable, à l'échelle mondiale.**

COVAX est co-dirigée par l'**Alliance Gavi**, la Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies (**CEPI**) et l'**OMS**. Objectif : accélérer la mise au point et la fabrication de vaccins contre la COVID-19

<https://www.youtube.com/watch?v=5opR6x6NMpQ&t=2s> (<https://www.youtube.com/watch?v=5opR6x6NMpQ&t=2s>)

EMA - comité des médicaments à usage humain (CHMP - CMPH) - examen continu = Rolling Review

Qu'est-ce qu'un examen continu?

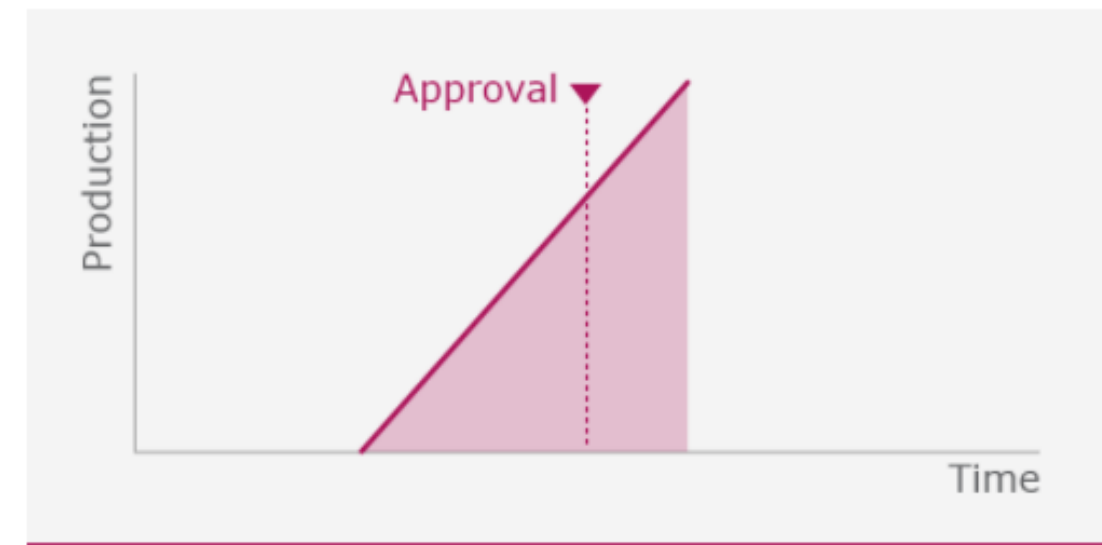
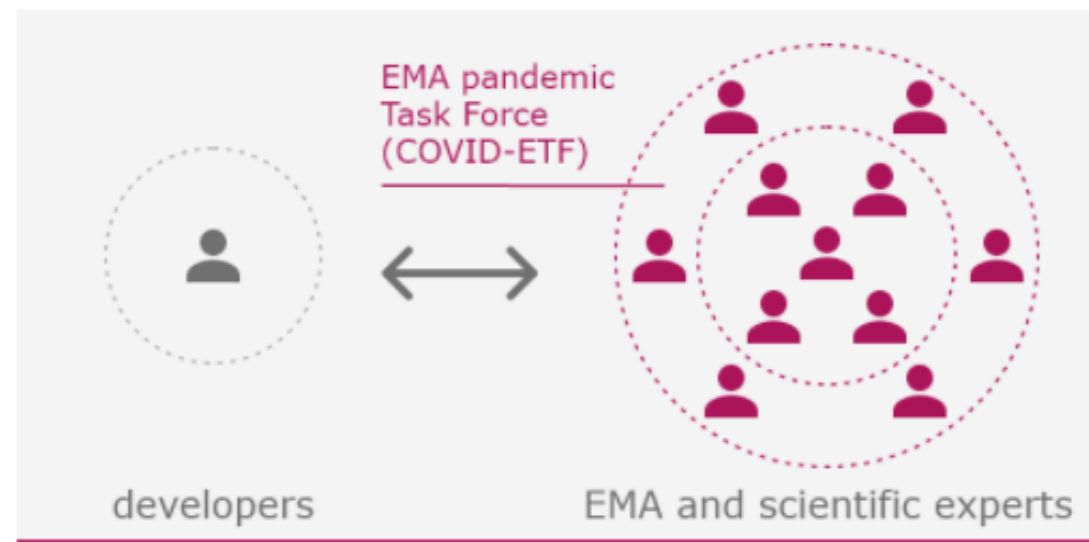
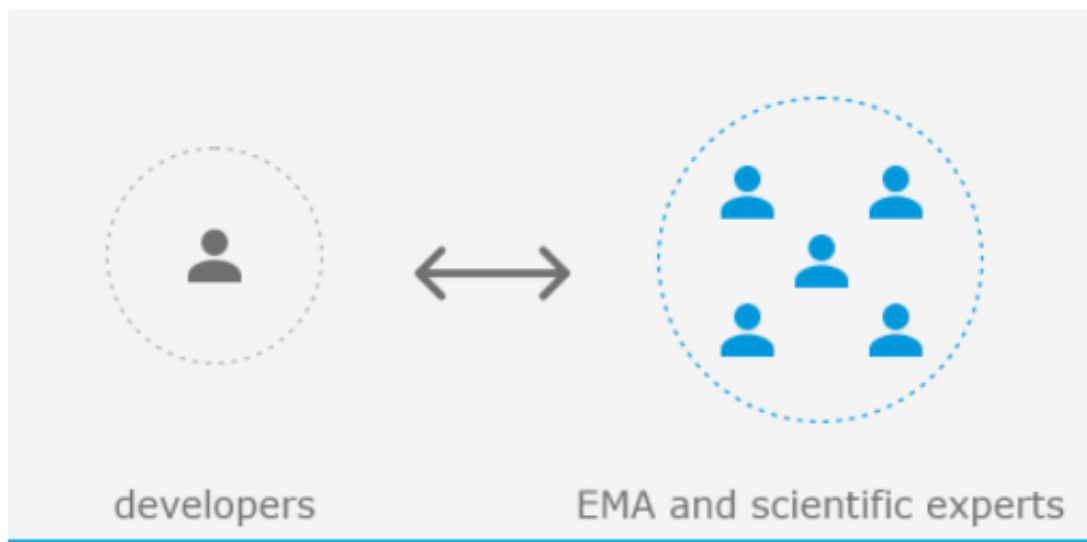
= Outil réglementaire de l'EMA pour accélérer l'évaluation d'un médicament prometteur en cas d'urgence de santé publique.

- **Normalement**, toutes les données sur l'efficacité, l'innocuité et la qualité d'un médicament ou d'un vaccin ainsi que tous les documents requis doivent être prêts au début de l'évaluation dans une demande formelle d'AMM.
- **Si examen continu** : CHMP examine les données au fur et à mesure qu'elles deviennent disponibles à partir d'études en cours.

Qd CHMP décide que suffisamment de données : entreprise peut soumettre une demande formelle.

⇒ CHMP peut se prononcer plus tôt sur l'AMM.

Pendant l'examen continu et tout au long de la pandémie, EMA et ses comités scientifiques : soutenus par le groupe de travail sur la pandémie de COVID-19 de l'EMA (COVID-ETF). Réunit des experts du réseau européen de réglementation des médicaments ⇒ conseils sur le développement, l'autorisation et la surveillance de la sécurité des médicaments et des vaccins contre la COVID-19 et faciliter action réglementaire rapide et coordonnée.



« Crises sanitaires » - Covid-19

Recherche d'un vaccin

24/02/2020: Commission européenne $\Rightarrow$ 100 millions € pour financer recherche d'un vaccin.
Mobilisation bien plus rapide (Etats + industrie - > 10 labos + recherche publique, que lors de la dernière crise sanitaire mondiale du SRAS, en Chine comme en Occident.

Création du CEPI : secteur public + privé, Coalition pour l'innovation en matière de préparation aux épidémies $\Rightarrow$ 66 M US\$ pour combattre le Covid-19, 19 M US\$ pour financer 4 vaccins.

USA: département américain de la Santé = accords avec Johnson & Johnson et Sanofi Pasteur.

Sanofi Pasteur :

- Accord de coopération avec Autorité pour la recherche-développement avancée dans le domaine biomédical (BARDA*) du département américain de la Santé
- A un candidat vaccin contre le SRAS qui possède 75 % de similarités génétiques avec le COVID-19.
- Utiliser la plateforme Protein Science (acquisition récente) pour produire rapidement de grandes quantités d'antigènes du coronavirus.

* Coalition for Epidemic Preparedness Innovations

* Biomedical Advanced Research and Development Authority

Vaccins COVID-19 autorisés en France au 17/09/2021

Vaccin	Indication	Description	Disponibilité
Comirnaty (Pfizer & BioNTech)	Comirnaty est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 12 ans et plus.	Comirnaty contient une molécule appelée ARN messenger (ARNm) comprenant des instructions pour la production d'une protéine à partir du SARS-CoV-2, le virus qui provoque la COVID-19. Comirnaty ne contient pas le virus lui-même et ne peut provoquer la COVID-19.	Disponible
COVID-19 Vaccine Janssen	COVID-19 Vaccine Janssen est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus.	COVID-19 vaccine (Ad26.COV2-S [recombinant]), vecteur viral Ad26 exprimant la protéine S, non répliatif. COVID-19 Vaccine Janssen est constitué d'un autre virus (de la famille des adénovirus) qui a été modifié de façon à contenir le gène permettant de produire une protéine présente sur le SARS-CoV-2. COVID-19 Vaccine Janssen ne contient pas le virus lui-même et ne peut pas provoquer la COVID-19.	Disponible
Spikevax (Moderna)	Spikevax est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les individus âgés de 12 ans et plus.	COVID-19 Vaccine Moderna contient une molécule appelée ARN messenger (ARNm) contenant des instructions pour la production d'une protéine à partir du SARS-CoV-2, le virus qui provoque la COVID-19. COVID-19 Vaccine Moderna ne contient pas le virus lui-même et ne peut pas provoquer la COVID-19.	Disponible
Vaxzevria (AstraZeneca)	Le COVID-19 Vaccine AstraZeneca est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus.	COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]), vecteur d'adénovirus simien exprimant la protéine S, non répliatif. COVID-19 Vaccine AstraZeneca est constitué d'un autre virus (de la famille des adénovirus) qui a été modifié de façon à contenir le gène permettant de produire une protéine du SARS-CoV-2. COVID-19 Vaccine AstraZeneca ne contient pas le virus lui-même et ne peut pas provoquer la COVID-19.	Disponible

Principaux vaccins

17 Sept. 2021

Promoteur	Comment ça marche	Phase	Statut
 Pfizer-BioNTech	ARNm	2 3	Approuvé aux États-Unis, dans d'autres pays. Utilisation d'urgence dans l'UE, dans d'autres pays.
 Moderna	ARNm	3	Approuvé en Suisse. Utilisation d'urgence aux États-Unis, dans l'UE et dans d'autres pays.
 Gamaleya	Ad26, Ad5	3	Utilisation d'urgence en Russie, dans d'autres pays.
 Oxford-AstraZeneca	ChAdOx1	2 3	Approuvé au Brésil. Utilisation d'urgence au Royaume-Uni, dans l'UE et dans d'autres pays.
 Cansino	Annonce5	3	Approuvé en Chine. Utilisation d'urgence dans d'autres pays.
 Johnson et Johnson	Annonce 26	3	Utilisation d'urgence aux États-Unis, dans l'UE et dans d'autres pays.
 Institut Vector	Protéine	3	Approuvé au Turkménistan. Utilisation précoce en Russie.
 Novavax	Protéine	3	
 Sinopharm	Inactivé	3	Approuvé en Chine, aux E.A.U., à Bahreïn. Utilisation d'urgence dans d'autres pays.
 Sinovac	Inactivé	3	Approuvé en Chine. Utilisation d'urgence dans d'autres pays.
 Sinopharm-Wuhan	Inactivé	3	Approuvé en Chine. Utilisation limitée aux E.A.U.
 Bharat Biotech	Inactivé	3	Utilisation d'urgence en Inde, dans d'autres pays.

Le cycle de développement d'un vaccin, du laboratoire à la clinique

TESTS PRÉCLINIQUES : Les scientifiques testent un nouveau vaccin sur des cellules, puis le donnent à **des animaux** tels que des souris ou des singes pour voir s'il produit une réponse immunitaire.

ESSAIS DE SÉCURITÉ DE PHASE 1 : Les scientifiques donnent le vaccin à un petit nombre de personnes pour tester **l'innocuité** et la posologie, ainsi que pour confirmer qu'il stimule le système immunitaire.

PHASE 2 ESSAIS ÉLARGIS : Les scientifiques donnent le vaccin à **des centaines de personnes divisées** en groupes, tels que les enfants et les personnes âgées, pour voir si le vaccin agit différemment en eux. Ces essais testent davantage l'innocuité du vaccin.

ESSAIS D'EFFICACITÉ DE PHASE 3 : Les scientifiques donnent le vaccin à **des milliers de personnes** et attendent de voir combien sont infectés, par rapport aux volontaires qui ont reçu un placebo. Ces essais peuvent déterminer si le vaccin protège contre le coronavirus, en mesurant ce que l'on appelle le taux d'efficacité. Les essais de phase 3 sont également suffisamment importants pour révéler des preuves d'effets secondaires relativement rares.

APPROBATION ANTICIPÉE OU LIMITÉE : De nombreux pays ont des procédures pour fournir des autorisations d'urgence pour les vaccins, sur la base de preuves préliminaires qu'ils sont sûrs et efficaces. En outre, certains pays comme la Chine et la Russie ont commencé à administrer des vaccins avant que les données détaillées de l'essai de phase 3 ne soient rendues publiques. Les experts ont mis en garde contre les risques graves liés à l'avance sur ces résultats.

APPROBATION : Les organismes de réglementation examinent les résultats complets de l'essai et les plans de fabrication d'un vaccin et décident s'il y a lieu de l'approuver pleinement.

PHASES COMBINÉES : Une façon d'accélérer le développement d'un vaccin est de combiner les phases. Certains vaccins sont maintenant en phase 1/2 d'essais, par exemple, que ce tracker compterait à la fois comme phase 1 et phase 2.

PAUSE ou **ABANDON** : Si les investigateurs observent des symptômes inquiétants chez les volontaires, ils peuvent suspendre l'essai. Après une enquête, le procès peut reprendre ou être abandonné.

AMM conditionnelle

AMM par la Commission Européenne à l'issue de cette évaluation et seront valables dans tous les Etats membres de l'UE. Dans le contexte de la pandémie et de l'urgence de santé publique, les AMM seront dites conditionnelles.

AMM conditionnelle : permet autorisation de médic. répondant à un besoin médical non satisfait avant que des données à long terme sur l'efficacité et la sécurité ne soient disponibles.

Possible uniquement si les bénéfices de la disponibilité immédiate du médicament l'emportent sur le risque inhérent au fait que toutes les données ne sont pas encore disponibles.

L'AMM conditionnelle rassemble tous les verrous de contrôles d'une AMM standard pour garantir un niveau élevé de sécurité pour les patients.

Qd AMM conditionnelle accordée : labos doivent fournir données complémentaires provenant d'études nouvelles ou en cours dans des délais fixés par l'EMA pour confirmer le rapport bénéfice / risque positif.

Accordée pour 1 an et peut être renouvelée.

Qd autorités européennes ont reçu et évalué toutes les données compl. exigées, l'AMM conditionnelle peut être convertie en une AMM standard.

Quelle est la durée de surveillance nécessaire pour établir la sécurité d'un vaccin ?

Expérience accumulée en vaccinologie : EI des vaccins surviennent dans les qqes jours, au max dans les 6 semaines suivant la vaccination.

Une exception : narcolepsies après certains vaccins de la grippe H1N1 pandémique de 2009, dont les 1^{er} signes sont apparus une médiane de 10 sem après l'injection.

Par précaution, on allonge la durée de surveillance jusqu'à 6 mois, bien qu'il soit très improbable que des évènements surviennent aussi tardivement.

Plan de gestion des événements graves pour les vaccins contre la Covid-19, tout EI peut faire l'objet d'une indemnisation par l'ONIAM * même si pas directement lié au vaccin.

Au 11 janvier 2021 : > 10 M de personnes ont reçu au moins 1 dose de vaccin à ARN en UK, USA, Israël, et autres pays ; données disponibles : aucun effet précoce + rare, non vu en phase 3, n'a été rapporté, sauf qqes cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, exceptionnelles (voir + haut).

* Office national d'indemnisation des accidents médicaux

Une fois vaccin approuvé par EMA, la surveillance des Els va-t-elle s'arrêter ?

Non, au contraire, **va s'intensifier (observation des personnes vaccinées).**

Surveillance des Els en place dans pays qui ont déjà commencé à vacciner comme USA et UK (> 9 M et > 2.7 M de personnes vaccinées au 11 janv 2021, respectivt).

La surveillance a aussi lieu en Europe et en France (système d'information et de suivi mis en place et qui permet aussi de tracer qui a été vacciné et avec quel lot de vaccin).

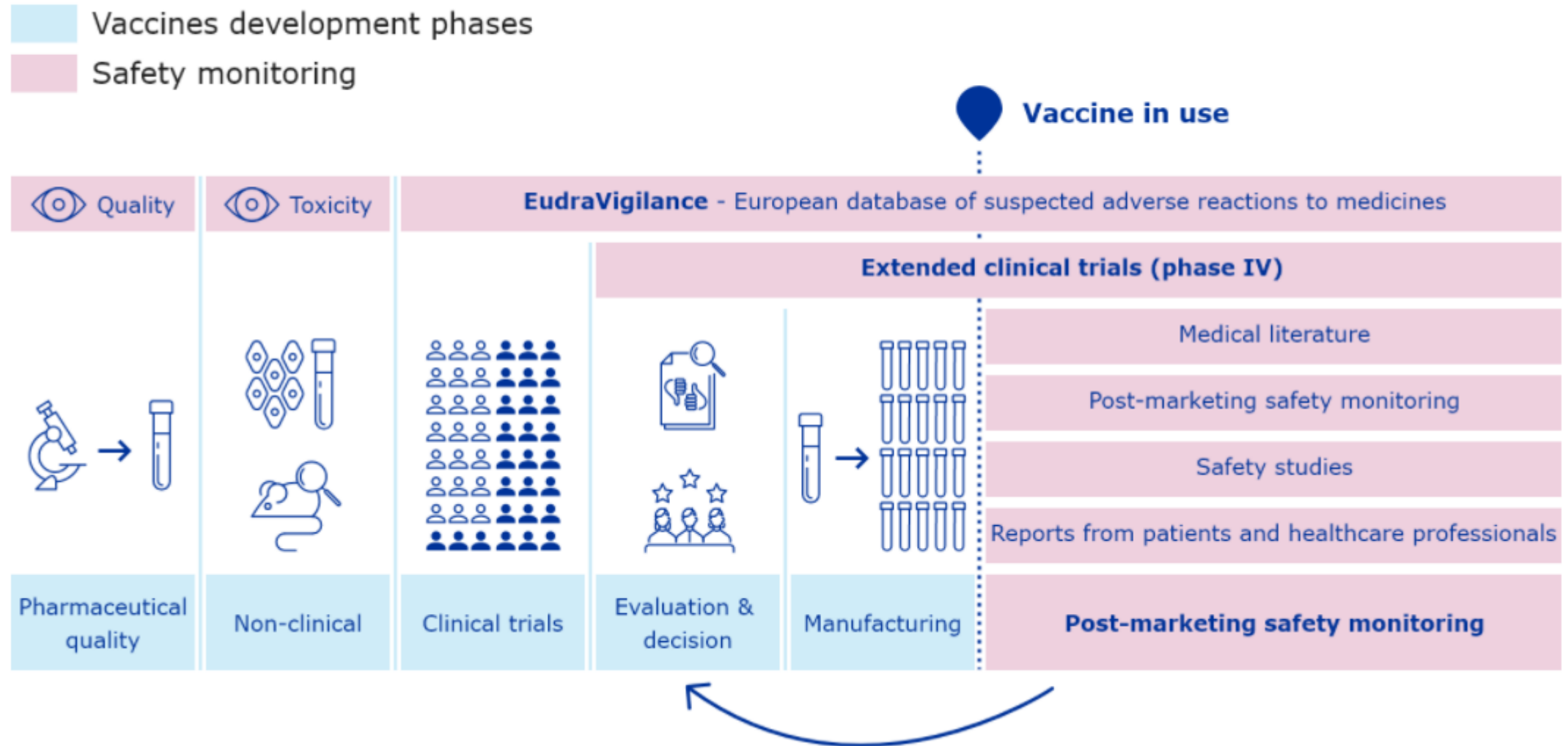
A l'heure actuelle, risque théorique que des Els très rares, < 1 / 10 000, non observés au cours des ECs, puissent être observés pendant la campagne de vaccination.

Tous les événements suspects après vaccination sont donc recensés par un suivi en pharmacovigilance renforcée, comme pour tout médicament, avec analyses indépendantes et rapports réguliers.

Il faut bien sûr s'attendre à ce que des maladies habituelles (infarctus, AVC, etc.) surviennent après la vaccination comme elles seraient survenues sans vaccination.

Le système de PV permettra de déterminer si de tels événements attribuables au vaccin ou au hasard.

Figure 7: How vaccine safety is studied



The pharmacovigilance plan for COVID-19 vaccines sets out how EMA and the national competent authorities in the EU Member States identify and evaluate any new information that arises promptly, including any safety signals that are relevant for the benefit-risk balance of these vaccines:

-  [Pharmacovigilance plan for COVID-19 vaccines](#)

This plan also ensures that regulators can take any appropriate regulatory actions and communicate these to the public as quickly as possible.

Companies need to submit monthly safety reporting summaries for COVID-19 vaccines, in addition to periodic safety update reports, and put processes in place to manage a high volume of safety reports. They need to carry out further studies on COVID-19 vaccines that receive a conditional marketing authorisation.

The **monitoring** activities in the plan apply to all vaccines, but they take place on a larger scale during this pandemic:

- Collecting exposure data to COVID-19 vaccines
- Adopting specific safety signal detection and management measures
- Setting up a [European infrastructure for monitoring COVID-19 treatments and vaccines](#)
- Using [real-world data from clinical practice](#)
- Applying [exceptional transparency measures](#)

EMA's guidance on preparing risk management plans for COVID-19 vaccines helps marketing authorisation applicants develop risk management plans for COVID-19 vaccines:

-  [Guidance on risk management plans for COVID-19 vaccines](#)

These risk management plans set out how the company will monitor and report on safety and how it will characterise and manage risks following authorisation of a COVID-19 vaccine.

Covid-19 – Les vaccins

**Divers vaccins en développement
ou commercialisés**

« Crises sanitaires » - Covid-19



Un vaccin de manière générale peut servir à trois choses :

- ✓ *Prévenir l'infection : vous n'attrapez pas la maladie*
- ✓ *Prévenir la maladie : vous êtes infecté par le virus mais vous ne développez pas la maladie, donc pas de symptômes. Mais vous êtes contagieux.*
- ✓ *Prévenir une forme sévère de la maladie : vous êtes infecté avec ou sans symptômes, mais vous évitez la forme sévère de l'infection. Vous êtes contagieux.*

Le vaccin Pfizer – BioNTech - tozinaméran - Comirnaty®

ECs phase 3 actuels évaluent efficacité pour prévenir la maladie COVID-19 (**endpoint primaire**).

Critères secondaires :

- Peut prévenir l'infection?
- Parmi les gens infectés, peut diminuer la gravité de la maladie?

L'idéal : vaccin qui prévient l'INFECTION.

2 autres cas ⇒ donne une protection individuelle mais pas de protection collective parfaite (virus toujours présent et circulant). Atteindre une protection collective de type « éradication », comme pour la variole, est donc très difficile dans ces cas-là.

« Crises sanitaires » - Covid-19



Le vaccin Pfizer – BioNTech - vaccin BNT162b2 - Comirnaty®

Pourquoi ces résultats maintenant (12/11/20) ?

Protocole déposé en juillet dernier:

164 patients pour déclencher les analyses finales,

Analyses intermédiaires (4) : à 32, 62, 92, 120 patients Covid.

Amendement au protocole: analyse à 32 cas de Covid repoussée pour attendre les 62^{1ers} cas.

Finalement: finalement 94 cas de Covid ont servi de base d'analyse.

« Crises sanitaires » - Covid-19



Le vaccin Pfizer – BioNTech - vaccin BNT162b2 - Comirnaty®

Quelle efficacité?

90% annoncés par Pfizer = réduction du risque d'être infecté (=risque de développer une forme symptomatique de la maladie) dans le groupe vacciné par rapport au groupe non vacciné (placebo).
Essai de phase 3, à ce jour 39 955 participants ayant reçu les 2 injections prévues.

- ✓ 19 478 : reçu le vaccin
- ✓ 19 477 : reçu le placebo

Ont eu la Covid :

Groupe vacciné : 8 = risque de $8/19478 = 0.041\%$

Groupe non vacciné : 86 = risque de $86/19477 = 0.442\%$

⇒ ratio du risque = $0.041\%/0.442\% = 0.093$

⇒ **EFFICACITE du vaccin : $1-0.093 = 0.907 = 90.7\%$** (Efficacité = $1 - \text{Ratio du Risque}$). D'où le fameux 90%

⇒ Efficacité des 2 vaccins de Pfizer et Moderna : 7 j après 2ème dose et 28 j après la 1ère

« Crises sanitaires » - Covid-19



Le vaccin Pfizer – BioNTech - vaccin BNT162b2 - Comirnaty®

Questions

Pour juger, il faut disposer de toutes les données.

Analyse finale : qd 164 personnes auront déclaré la Covid.

⇒ demande d'enregistrement en procédure accélérée à la FDA (puis Europe)

Peu de suivi disponible :

- ✓ Impossible à l'heure actuelle de prédire la durée effective de la protection vaccinale.
- ✓ Si perte d'efficacité, va permettre malgré tout une protection contre les symptômes de l'infection et / ou contre les formes graves ?

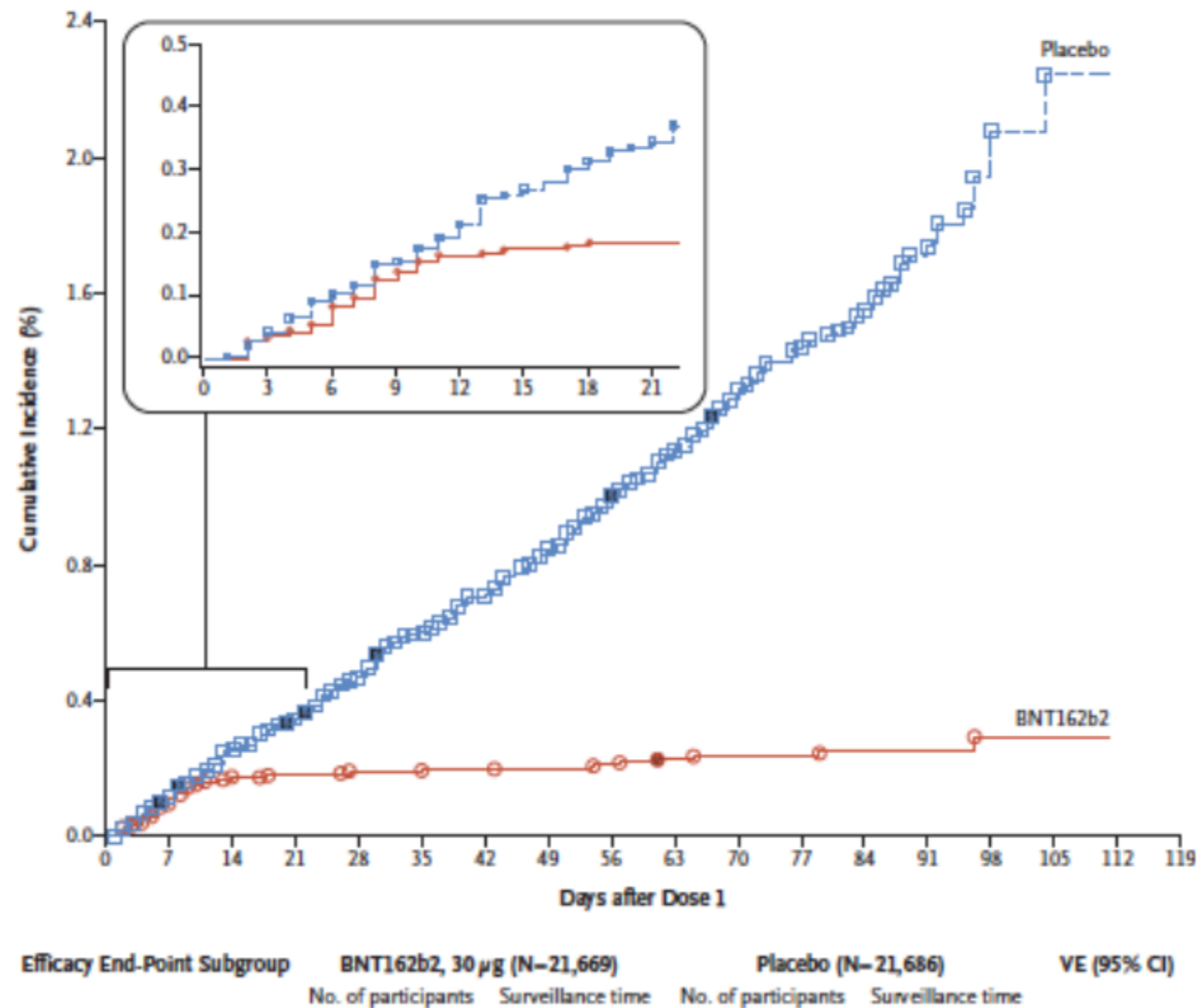
Il faudra beaucoup de données avant d'avoir le profil d'utilisation optimal

Devra être produit en grande quantité : problèmes logistiques

Se sont engagés à fournir environ 50 M de doses d'ici la fin de l'année, et jusqu'à 1,3 MM en 2021.

Mai 2021: flacon de vaccin COMIRNATY décongelé et non ouvert peut être conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pendant 31 j max, au lieu de 5 j jusqu'à présent. Id. Moderna, maintenant. (30j)

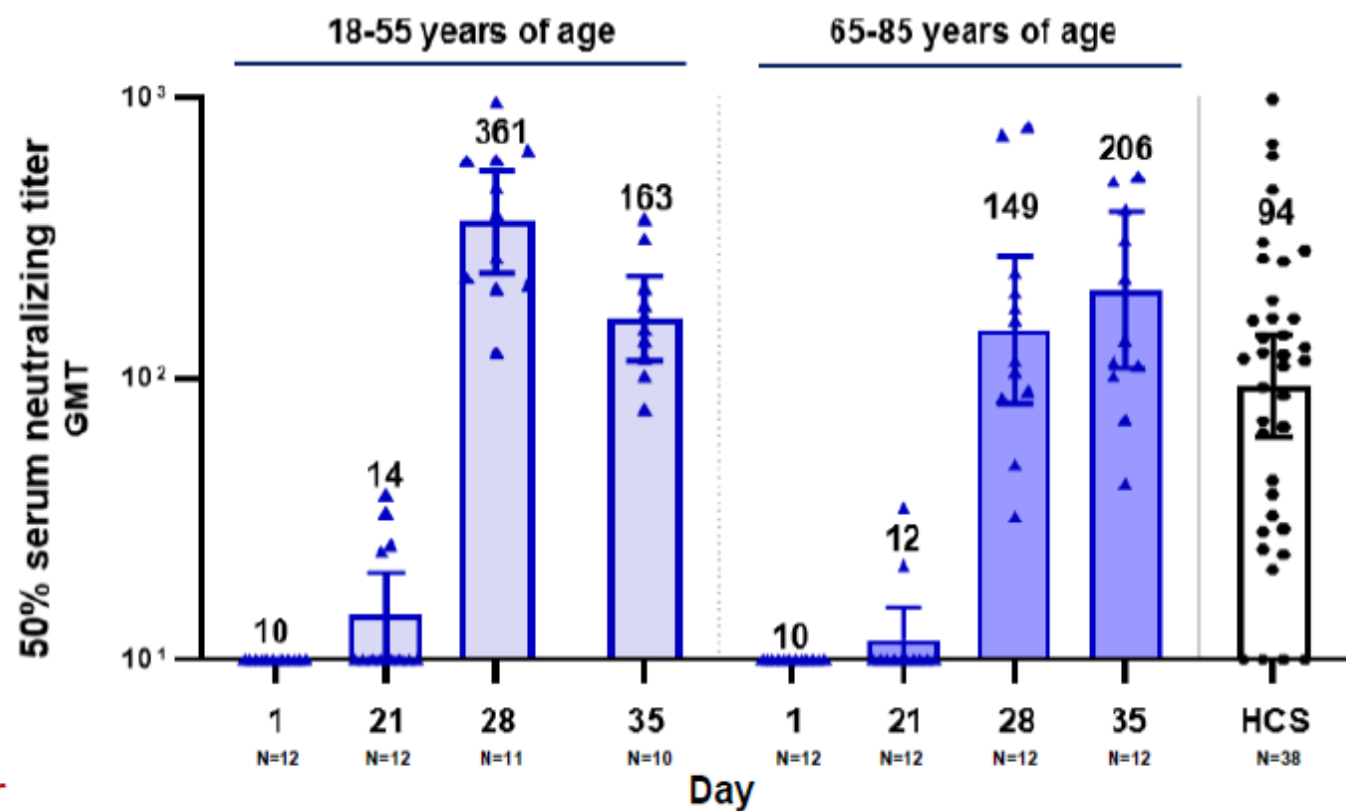
Résultats phase 3: **Pfizer-BioNTech** publication NEJM



Réponse anticorps neutralisants après une et deux doses

BNT162b2 30µg Vaccine Candidate Demonstrated Strong SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Responses in Younger and Older Adults (US Phase 1 data)

At Day 35, 30µg BNT162b2 elicited SARS-CoV-2 neutralizing GMTs in 18-55 and 65-85 year olds well above the GMT of a HCS panel



Infos Flash Spécial
« Vaccination anti-Covid »
Odile Launay – 21/01/2021

Pfizer
BioNTech

Day 35 data added to Figure 4 in Walsh E, Frenck R, Falsey A, et al. medRxiv2020.08.17.20176651; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.17.20176651> [preprint].

Human convalescent sera (HCS)
Geometric mean titers (GMT)

« Crises sanitaires » - Covid-19



Le vaccin Pfizer – BioNTech - vaccin BNT162b2 - Comirnaty®

Six cas graves "à l'issue favorable" et un décès

14/01/2021 (3ème sem de vaccination), l'ANSM a enregistré *"une 30aine"* de cas d'ElS non graves, et 6 graves *"avec une évolution favorable"*.

= 4 réactions allergiques et 2 cas de tachycardie.

1 décès rapporté en Ehpad *"environ 2 heures après la vaccination"*. Au regard des *"antécédents médicaux et du traitement lourd de la personne, rien ne permet de conclure que ce décès est en lien avec la vaccination"*, conclut l'agence.

Le cas de la Norvège

13 personnes âgées fragiles décédées peu après avoir reçu la 1ère injection du vaccin Comirnaty. Nausées, diarrhées et fièvres. *"Il est possible que ces réactions indésirables courantes, qui ne sont pas dangereuses chez les patients plus jeunes et en bonne santé et qui ne sont pas inhabituelles avec les vaccins, puissent aggraver la maladie sous-jacente chez les personnes âgées"* (responsable de l'Agence des médicaments, Steinar Madsen, ds BMJ. *"Nous ne sommes ni alarmés ni inquiets, car ces cas sont très rares et se sont produits chez des patients très fragiles atteints de maladies très graves."*

« Crises sanitaires » - Covid-19



Le vaccin Pfizer – BioNTech - vaccin BNT162b2 - Comirnaty®

FDA:

- **Autorisation d'utilisation d'urgence le 11 décembre 2020**
- **Autorisation complète (et pas seulement d'urgence) 23/08/2021**
 - Pour > 16 ans
 - Continue à être disponible pour les enfants et adolescents de 12 à 15 ans sous son autorisation conditionnelle.
 - Avec 1 avertissement sur un risque accru de myocardite (risque + élevé chez les jeunes hommes), dans les 7 jours suivant la 2ème injection.

EMA:

21 décembre 2020 - recommandé d'accorder une AMM conditionnelle

Mars 2021: AMM accordée

15/06/2021 : recommandée chez 12-18 ans avec Comirnaty, et depuis le 28/07 avec Moderna.

5/10/2021 : extension d'AMM pour les rappels

Autres AMM : 01/02/2021 - Vaccin AstraZeneca
26/01/2021 - Vaccin ARNm Moderna

« Crises sanitaires » - Covid-19

Et Moderna ? vaccin mRNA-1273 - Vaxzevria - Spikevax®



Curieusement, vaccin ARNm de Moderna, ne nécessite pas les mêmes installations.

Peut être transporté à -20 °C, et ensuite stocké décongelé dans un réfrigérateur (2 à 8 °C) pendant un mois. Prêt à l'emploi, alors que Pfizer doit être dilué avant usage.

Doses plus élevées d'ARNm dans le Moderna (1 dose de Pfizer = 30 µg d'ARN messenger, 1 dose de Moderna = 100 µg pour les 2 1ères doses, dans 0,5 ml). **Pour les rappels: 0,25 ml et 50 µg d'ARN m**

FDA: autorisation d'utilisation d'urgence le 18 décembre 2020
Autorisé par l'EMA 6/01/2021, validé par la HAS le 8/01.

« Crises sanitaires » - Covid-19

Et Moderna ? vaccin mRNA-1273 - Vaxzevria - Spikevax®



16/11/2020 : annonce que vaccin efficace à 94,5% pour réduire le risque de contracter la maladie. 90 participants du groupe placebo ont attrapé le Covid-19, contre 5 dans le groupe vacciné

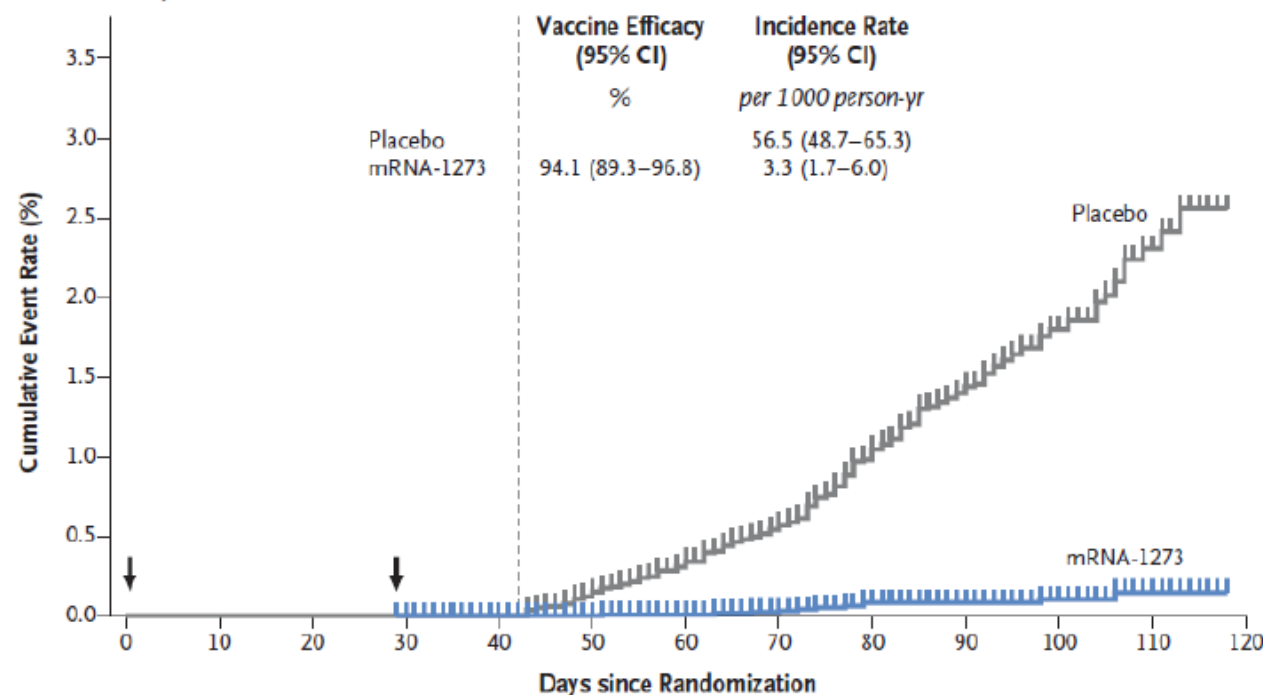
AMM OK > 18 ans (pas de mineurs dans Ecs; Cominarty®: OK> 16 ans), profil efficacité/sécurité excellent chez les + âgés.

Essai pivotal ph. III : 25% âgés > 65 ans (ds cette pop., efficacité vaccinale contre formes symptomatiques et formes sévères = 86%, contre efficacité 94%, tout public confondu

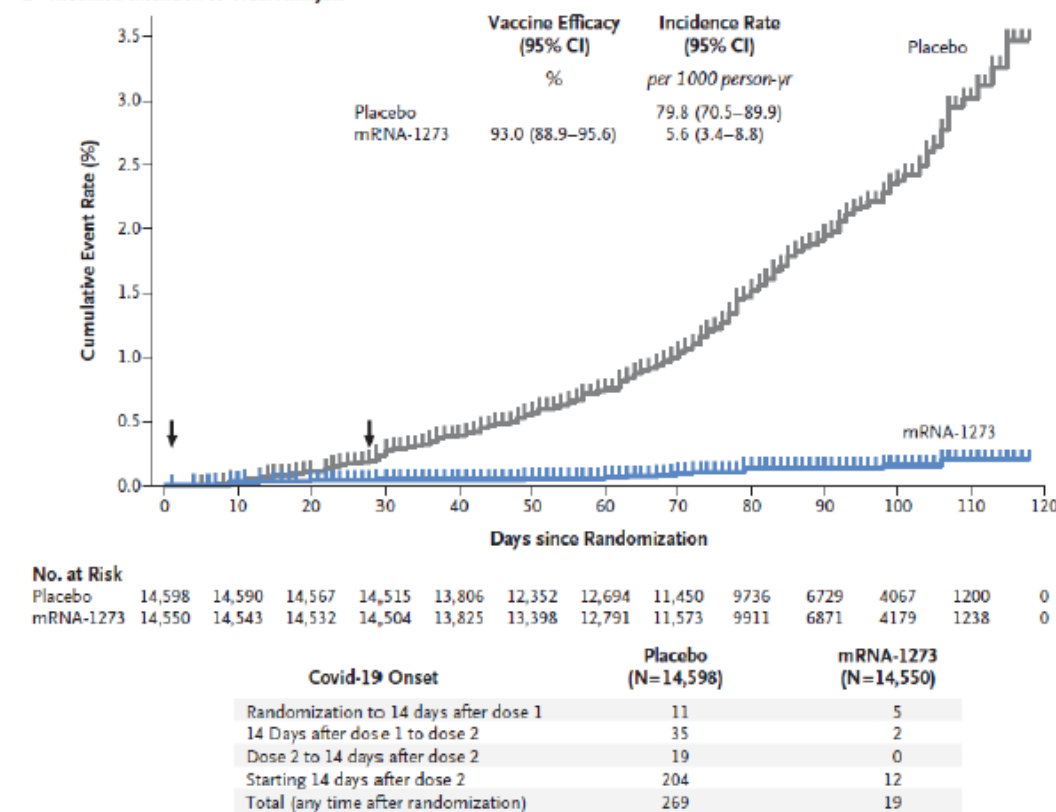
9 à 10 % des vaccinés : effets 2aires après 2nde dose (fatigue, courbatures, rougeur autour du point d'injection)

Résultats phase 3: MODERNA publication NEJM

A Per-Protocol Analysis

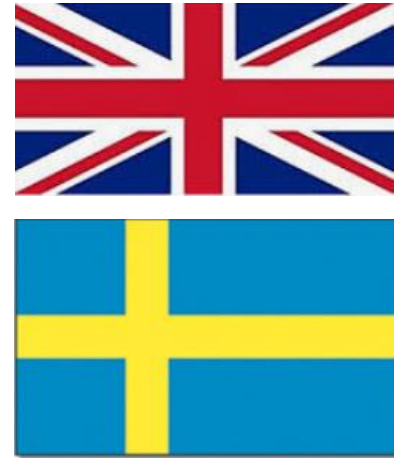


B Modified Intention-to-Treat Analysis



Infos Flash Spécial « Vaccination anti-Covid » - Odile Launay – 21/01/2021

« Crises sanitaires » - Covid-19



Et AstraZeneca ? vaccin ChAdOx1

Vaccin « ChAdOx1 », conçu par l'institut Jenner de l'université d'Oxford et développé par l'institut italien de recherche en biologie moléculaire Advent-IRBM

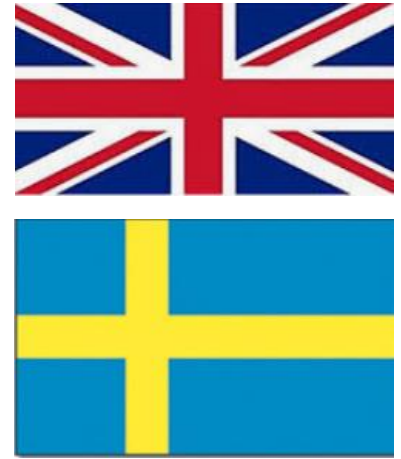
Un des plus avancés.

Utilise comme vecteur non pas le virus de la rougeole, mais un virus à l'origine de banals rhumes.

Adénovirus du chimpanzé

AMM européenne conditionnelle le 29/01/2021. HAS : avis le 2/02, concernant sa place dans la stratégie vaccinale en France : **réservé < 65 ans** en attendant nouvelles données pour patients plus âgés.

« Crises sanitaires » - Covid-19



Et AstraZeneca ? vaccin ChAdOx1

3 essais de ph. II/III, au total n= 16 437 volontaires dans analyse intermédiaire, dont 8 241 ont reçu le vaccin. Etudes hétérogènes (schéma des doses, dose faible vs. dose standard, répartition différente de la pop. âgée, intervalles multiples entre 2 doses). Donc difficile de pooler les résultats mais efficacité pour prévenir les formes symptomatiques de Covid-19 : entre 62% et 70%.

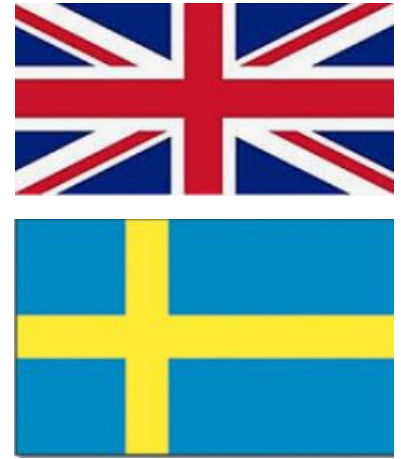
Efficacité sur les formes asymptomatiques n'a pas été évaluée.

Profil de tolérance globalement satisfaisant.

Quques cas d'allergie ⇒ surveillance > 15 mn post-geste vaccinal.

1 cas de myélite transverse et 1 autre de SEP dans le groupe vacciné lors des ECs, mais considérés par experts indépendants comme non liés au vaccin. En effet, ATCD (lésions IRM) qui n'avaient pas été identifiés ont été retrouvés chez ces patients.

« Crises sanitaires » - Covid-19



Et AstraZeneca ? vaccin ChAdOx1

Peut être **conservé au réfrigérateur**, ce qui simplifie grandement la logistique.

Médecins et infirmiers, et en + HAS préconise de permettre aux sages-femmes et pharmaciens d'officine pratiquant déjà la vaccination contre la grippe, de prescrire et réaliser la vaccination avec ce nouveau vaccin, dans tous lieux (lieux d'exercice, centres de vaccination, équipes mobiles...).

Disponible en **flacons multidoses permettant 10 injections** ⇒ une certaine organisation pour éviter les pertes.

Intervalle entre les doses :

AMM : délai de 4 à 12 sem. entre les 2 doses mais dans les études, impact positif de l'allongement de cette durée sur l'efficacité et persistance ⇒ 12 sem. de la protection due à la 1ère dose. HAS : privilégier un **intervalle de 9 à 12 sem. entre les 2 doses**, pour 1 efficacité optimale.

« C'est entre 9 et 12 semaines que l'efficacité conférée par la deuxième dose est la meilleure »

« Crises sanitaires » - Covid-19

Stratégie vaccinale France (HAS) au 2/02/2021

« A ce jour, nous recommandons de :

- réserver les **vaccins ARNm aux personnes > 75 ans** et > 65 ans avec comorbidités
- proposer le **vaccin d'AstraZeneca < 65 ans** dans des cibles spécifiques »
 - 2 groupes prioritaires :
 - Tous les professionnels du secteur de la santé ou du médico-social ;
 - 50 à 64 ans avec comorbidités, puis toutes les personnes de 50 à 64 ans.

(Dominique Le Guludec, présidente du collège de la HAS)

Etude avec personnes > 65 ans en cours aux USA. Résultats attendus dans le mois qui vient.

Comorbidités « à risque avéré d'hospitalisations ou de décès » : obésité (IMC >30) en partic. chez les plus jeunes, BPCO et insuff. Resp., HTA compliquée, IC, diabète types 1 et 2, IRC, K récents < 3 ans, transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques et trisomie 21.

Résultat phase 2/3: **ASTRAZENECA**

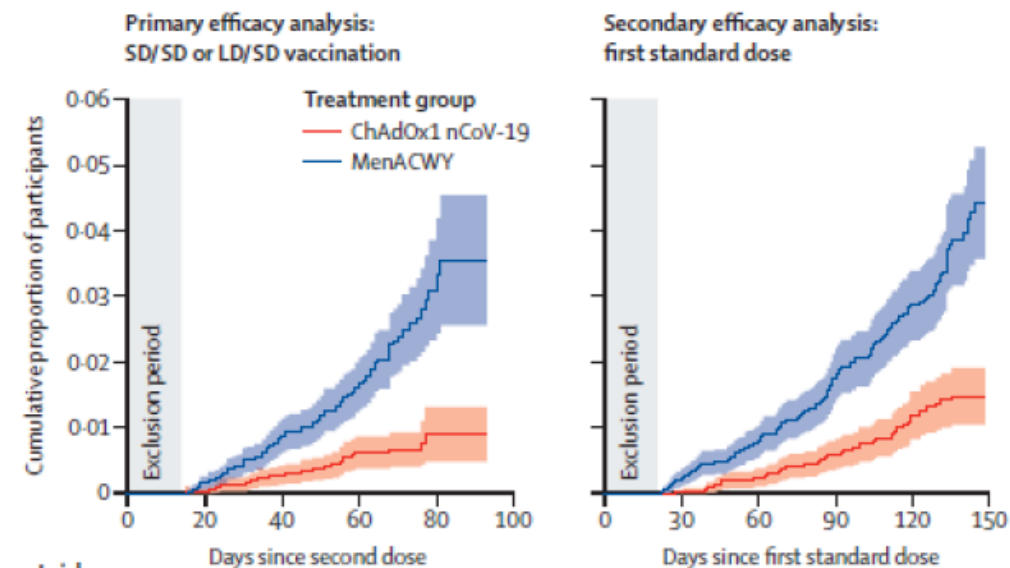
1ere publication scientifique phase 3 (Lancet)

- Vaccin vectorisé, adénovirus du chimpanzé
- Vaccin à +4°C
- Multidose (8-10 doses) à utiliser dans les 6 heures après ouverture
- 2 doses IM
 - UK: une demi-dose ($2,5 \times 10^{10}$ vp) suivie d'une dose complète (5×10^{10} vp) en médiane 84 jours après la 1ère dose
 - Brésil et UK: deux doses complètes à 4 semaines d'intervalle

Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK



	COV002 (UK; LD/SD; N=2741)		COV002 (UK; SD/SD; N=4807)		COV003 (Brazil; all SD/SD; N=4088)	
	ChAdOx1 nCoV-19 (n=1367)	MenACWY (n=1374)	ChAdOx1 nCoV-19 (n=2377)	MenACWY (n=2430)	ChAdOx1 nCoV-19 (n=2063)	MenACWY plus saline (n=2025)
Age, years						
18-55	1367 (100.0%)	1374 (100.0%)	1879 (79.0%)	1922 (79.1%)	1843 (89.3%)	1833 (90.5%)
56-69	0	0	285 (12.0%)	293 (12.1%)	209 (10.1%)	187 (9.2%)
≥70	0	0	213 (9.0%)	215 (8.8%)	11 (0.5%)	5 (0.2%)



	Primary efficacy analysis: SD/SD or LD/SD vaccination						Secondary efficacy analysis: first standard dose					
	ChAdOx1 nCoV-19	MenACWY	ChAdOx1 nCoV-19	MenACWY	ChAdOx1 nCoV-19	MenACWY	ChAdOx1 nCoV-19	MenACWY	ChAdOx1 nCoV-19	MenACWY	ChAdOx1 nCoV-19	MenACWY
Number at risk (number censored)	5807 (0)	5829 (0)	5639 (189)	5657 (182)	4779 (1162)	4765 (1164)	3181 (2620)	3146 (2636)	499 (5300)	435 (5322)	0 (5777)	0 (5728)
	6307 (0)	6297 (0)	5732 (645)	5718 (639)	4857 (1443)	4836 (1424)	3681 (2636)	3652 (2599)	2490 (3811)	2452 (3760)	0 (6256)	0 (6156)

Résultat phase 2/3: **ASTRAZENECA**

1ere publication scientifique phase 3 (Lancet)



- 1ère analyse après 131 cas confirmés :
 - Protection combinée estimée à 70 %
 - 90% demi-dose, suivie d'une dose complète (n=2 741),
 - 62,1% (41%-75,7%) 2 doses complètes (n=8 895).

Aucune hospitalisation
ou aucun cas grave de
COVID-19 chez les
participants vaccinés.

Infos Flash Spécial
« Vaccination anti-Covid »
Odile Launay – 21/01/2021

	Total number of cases	ChAdOx1 nCoV-19		Control		Vaccine efficacy (CI*)
		n/N (%)	Incidence rate per 1000 person-years (person-days of follow-up)	n/N (%)	Incidence rate per 1000 person-years (person-days of follow-up)	
All LD/SD and SD/SD recipients	131	30/5807 (0.5%)	44.1 (248 299)	101/5829 (1.7%)	149.2 (247 228)	70.4% (54.8 to 80.6)†
COV002 (UK)	86	18/3744 (0.5%)	38.6 (170 369)	68/3804 (1.8%)	145.7 (170 448)	73.5% (55.5 to 84.2)
LD/SD recipients	33	3/1367 (0.2%)	14.9 (73 313)	30/1374 (2.2%)	150.2 (72 949)	90.0% (67.4 to 97.0)‡§
SD/SD recipients	53	15/2377 (0.6%)	56.4 (97 056)	38/2430 (1.6%)	142.4 (97 499)	60.3% (28.0 to 78.2)
COV003 (Brazil; all SD/SD)	45	12/2063 (0.6%)	56.2 (77 930)	33/2025 (1.6%)	157.0 (76 780)	64.2% (30.7 to 81.5)‡
All SD/SD recipients	98	27/4440 (0.6%)	56.4 (174 986)	71/4455 (1.6%)	148.8 (174 279)	62.1% (41.0 to 75.7)



Comment se fait-il que le schéma à moindres doses du vaccin d'AstraZeneca-Université d'Oxford soit plus efficace que le schéma à doses pleines ?

Infections par adénovirus très courantes chez l'homme ⇒ vaccins basés sur ce vecteur ont l'inconvénient de rencontrer une immunité parfois déjà installée, capable d'amoindrir l'effet du vaccin.

Utilisation lors de la 1^{ère} injection vaccinale d'une demi-dose entraîne peut-être une moindre immunité antivectorielle, et donc une meilleure efficacité de la 2^{nde} dose, donc du vaccin, par un effet antagonisme.

C'est pour de telles **problématiques d'immunité antivectorielle** que Spoutnik V utilise 2 adénovirus différents (adénovirus 26 = le même que Janssen — et un autre adénovirus, de type 5, qui tous les 2 codent pour la protéine Spike). Pour les 2 injections vaccinales. AstraZeneca a d'ailleurs annoncé le lancement d'un essai clinique combinant son vaccin avec le Spoutnik V d'ici la fin de l'année 2020.

Un autre paramètre pouvant entrer en ligne de compte est la durée de l'intervalle entre les deux doses. Cet intervalle était légèrement plus long parmi les personnes ayant reçu la demi-dose. Un intervalle plus long peut avoir influencé la qualité de la réponse immune.



Pas de risque particulier de thromboses avec le vaccin d'AstraZeneca, estime l'EMA (17/09/2021)

EMA déclare ne pas pouvoir confirmer l'existence d'un risque accru de thromboses chez les femmes et les adolescents vaccinés avec AstraZeneca contre le Covid-19. Retarder la seconde dose n'aurait par ailleurs aucune influence sur le risque de thrombose

Nombreux pays européens avaient suspendu l'utilisation de ce vaccin.

France: l'avait temporairement interdit, avant de le réautoriser, et de le réserver aux personnes de plus de 55 ans.

Pas pu identifier de facteur de risque spécifique susceptible d'augmenter le taux d'incidence du syndrome thrombotique thrombocytopénique (STT). (plusieurs rapports avaient suggéré que le risque de thromboses « peut être plus élevé chez les femmes et les jeunes adultes, et plus faible après la deuxième dose par rapport à la première dose »).

Inutile de retarder la deuxième dose

« Rien ne prouve que le fait de retarder la 2ème dose ait une quelconque influence sur le risque de STT »

« Crises sanitaires » - Covid-19



Et Janssen (Johnson&Johnson) ?



Vaccin à adenovirus.

Bonne efficacité dès la 1ère dose et simplicité en termes de logistique

Réfrigération classique : important intérêt logistique et financier. Intérêt pour une vaccination mondiale et pour les PED.

Production lancée **sans qu'aucun test n'ait été pratiqué** sur l'homme !

ECs en partenariat avec ministère de la santé US avaient été suspendus mi-oct 2020 après détection d'une maladie contractée par un participant...

9/02: **1 seule injection**, bien sûr très attractif, 68 % efficacité sur critères cliniques à J28, mais 84 % de diminutions des formes sévères et 100 % de ↘ des formes réanimatoires ou des décès +++.

« Crises sanitaires » - Covid-19



Janssen (Johnson&Johnson)



EMA: a répertorié le 22/07/2021 le Sd de Guillain-Barré comme étant un effet secondaire “très rare” du vaccin contre le Covid-19 de Johnson & Johnson.

EMA : 108 cas de **syndrome de Guillain-Barré** signalés dans le monde à partir du 30 juin, sur les > 21 M de personnes ayant eu le vaccin Jansse. Un décès.

PRAC [Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'EMA] : « une relation causale entre le vaccin Covid-19 janssen et le syndrome de Guillain-Barré est possible », même si “très rare”.

Avertissement inclus dans les informations sur le produit Egalement inclus dans les informations du vaccin d'AstraZeneca (même technologie adénovirus).

« Crises sanitaires » - Covid-19



Janssen (Johnson&Johnson)



« Nombre important » de cas d'échec du vaccin unidose relevé en France (sept 2021: ANSM).
Sur ~ 1 M de vaccinés , 32 cas d'infection au Covid-19 signalés, soit 3,78 pour 100.000.
Un rappel est désormais préconisé en France.

Efficacité 85,4 % contre formes graves et 66,1 % contre une infection symptomatique 28 j après inoculation.

Janssen était le seul vaccin administré en dose unique.

- Etude juillet 2021 / NEJM : taux d'Ac stable jusqu'à 8 mois après vacc.
- Mais résultats intermédiaires d'ECs en cours (1 ph 1/2a et 1 ph 2) : 1 dose de rappel ⇒ augmentation rapide et robuste du taux d'Ac (9 fois + élevés que 28 j après la primo-vaccination en unidose).
- ⇒ en faveur d'une **vaccination à 2 doses** (HAS, avis du 24/08/2021). ⇒ qu'1 dose de vaccin à ARN soit administrée au - 4 sem. après la vaccination unidose.

« Crises sanitaires » - Covid-19

Abandons de projets

Merck a annoncé l'abandon de 2 vaccins en cours d'ECs le 25/01/2021:

- 1 avec Themis Bioscience/Institut Pasteur
- 1 avec IAVI

Va concentrer ses efforts sur le molnupiravir

The University of Queensland in Australia a arrêté ses recherches en Déc 2020

Inst. Pasteur

Mise en pause de projets

Sanofi et d'autres, du fait de résultats décevants, mais retravaillent pour redémarrer

« Crises sanitaires » - Covid-19



Le vaccin russe - vaccin expérimental Spoutnik V = Gam-COVID-Vac

Institut de recherche russe Gamaleya

2 doses à 3 semaines d'intervalle.

A vecteur viral : **2 adénovirus humains différents** (adénovirus 26 = le même que Janssen — et un adénovirus de type 5, qui, tous les deux codent pour la protéine Spike; famille très courante de virus, dont une quarantaine, dont le rhume, peut infecter l'humain).

Comme il y a 2 virus différents, donc 2 vaccins différents, il y a 2 soumissions à l'EMA (demandeur : R-Pharm Germany GmbH)

Grâce à ces 2 adénovirus humains, **introduction du matériel génétique du Covid-19** afin que le corps s'arme contre le virus. *"Le gène de l'adénovirus, qui cause l'infection, est éliminé tandis qu'un gène avec le code d'une protéine d'un autre virus est inséré. Cet élément inséré est sans danger pour le corps, mais aide toujours le système immunitaire à réagir et à produire des anticorps, qui nous protègent de l'infection".*

Problématiques d'immunité antivectorielle pour lesquelles on utilise 2 adénovirus ≠ pour les 2 inj. Devrait être disponible en Russie dès janvier 2021, même si la fin des essais cliniques est estimée à mai de la même année.

EC de phase 3 pas encore terminés : la Russie lançait déjà sa campagne nationale de vaccination. Près de 1,5 M de personnes ont reçu le Spoutnik V dans le monde, au 20/01.



« Crises sanitaires » - Covid-19



Le vaccin russe - vaccin expérimental Spoutnik V = Gam-COVID-Vac

Phase 3 - EC randomisés en da et avec placebo - 40 000 volontaires en août 2020.

Résultats le 24 nov : 28 j .après la 1ère dose, l'efficacité du vaccin **est de 91,4% et de 95% 42 jours après**. Calculs basés sur l'analyse des données de 18 794 volontaires ayant reçu à la fois la 1ère et la 2ème dose du vaccin ou du placebo au 2ème point de contrôle. Actuellement, 22 000 volontaires ont été vaccinés avec la 1ère dose et plus de 19 000 avec la 1ère et la 2ème dose. Il n'y aurait aucun événement indésirable inattendu au cours des essais.

Que sur les cas symptomatiques. "D'autres recherches sont nécessaires pour cerner l'efficacité du vaccin sur les cas asymptomatiques et sur la transmission" de la maladie. Essai un peu difficile à comprendre. Endpoint sur les données cliniques. Sont comptabilisées comme atteintes du Covid-19 les personnes qui ont une PCR + avec symptômes pulmonaires, mais la PCR n'a pas été faite chez les paucisymptomatiques et chez les asymptomatiques !

~ 2000 cas > 60 ans ⇒ le vaccin semble efficace dans cette classe d'âge.

Données partielles montrent qu'il protège extrêmement bien contre les formes modérées à sévères

« Crises sanitaires » - Covid-19



Le vaccin russe - vaccin expérimental Spoutnik V = Gam-COVID-Vac

Résultats Ph. 3 publiés le 2/02/2021 dans The Lancet et validés par des experts indépendants.

EMA reçu dossier 19 janvier 2021, pour examen en février?

« *Rolling review* », les Russes devront encore fournir les résultats intérimaires de leurs essais cliniques de phase 3.

« Crises sanitaires » - Covid-19



Les vaccins chinois

Sinopharm / China National Pharmaceutical Group (BIBP : Beijing Institute of Biological Products

Déc 2020: taux d'efficacité de 79,34 %, < aux vaccins Pfizer et Moderna

Vaccin inactivé

Adjuvant alun

2 doses de 0,5 ml par voie IM. Intervalle de 3 à 4 sem. entre 1ère et 2ème dose.

Pas recommandé pour les personnes <18 ans, dans l'attente des résultats d'études complémentaires

« Crises sanitaires » - Covid-19



Les vaccins chinois

➤ Sinovac a développé le vaccin Coronavac.

Basé sur un **virus inactivé incapable de répliquer dans les cellules humaines et nécessite 2 doses.**

Fait partie des 3 candidats les plus avancés de Chine ; a été utilisé pour vacciner ~ 1 M de personnes dans le cadre de son programme d'utilisation d'urgence.

2 doses (de 0,5 ml) IM. Intervalle de 2 à 4 sem. entre 1ère et 2ème dose.

EC de ph 3 de grande ampleur au Brésil : administration de 2 doses à 14 j d'intervalle ⇒ efficacité de 51 % contre infection symptomatique, de 100 % contre formes graves et de 100 % contre les hospitalisations, 14 j après admin. de la 2ème dose.

6/02/2021: autorité chinoise de régulation des médicaments a donné son accord « *conditionnel* » pour CoronaVac.

L'agence brésilienne du médicament (Anvisa) devrait autoriser sous peu l'achat et la commercialisation de 40 millions de doses du vaccin chinois.

« Crises sanitaires » - Covid-19



Les vaccins chinois

➤ CanSinoBIO : Ad5-nCoV or Convidecia

Recombinant intégré dans un vecteur viral vivant non répliquatif (adénovirus type 5).

Une seule dose. Voie intramusculaire.

Phase 3: déjà 20 000 inclus. Visent 40 000 (Pakistan, Russia, Mexico, Argentina and Chile)



« Crises sanitaires » - Covid-19



Les vaccins indiens

➤ Bharat Biotech : Covaxin (BBV152)

Virus inactivé.

A été développé par un organisme public, le Conseil indien de la recherche médicale (ICMR)

Autorisation d'utilisation d'urgence par le DCGI (Drugs Controller General of India).

Mais phase 3 pas terminée!!!

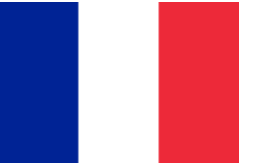
Le gouvernement invoque l'urgence sanitaire, mais celle-ci ne fait justement pas consensus (*disposent de dizaines de millions de doses de Covishield, Astra-Zeneca*)

16/01/2021: Inde a commencé la 1ère phase de sa campagne de vaccination, qui vise son personnel soignant et municipal = 30 M de personnes. Celles-ci se verront proposer les vaccins Covishield ou Covaxin, selon le stock disponible dans leur centre.

Possibilité de refuser le Covaxin, puisque « *son efficacité clinique n'a pas encore été établie* »,

Formulaire de consentement en principe distribué. Nombreux à ne pas le signer,

« Crises sanitaires » - Covid-19



Et Sanofi ?

Sanofi Pasteur développe 2 vaccins différents :

- L'un (MRT5500) à partir **d'ARN messenger**, comme celui de Pfizer ou Moderna. Avec TranslateBio. Phase I / II commencera fin 2020. Partenariat avec GSK et l'Institut Pasteur
- L'autre (Vidprevtyn®) avec technologie (fabrication à base de **protéine recombinante**) (+ adjuvant) déjà employée pour 1 de ses vaccins contre la grippe, (Supemtek®, AMM européenne le 18/11/2020, EMA; FluBlock aux USA).

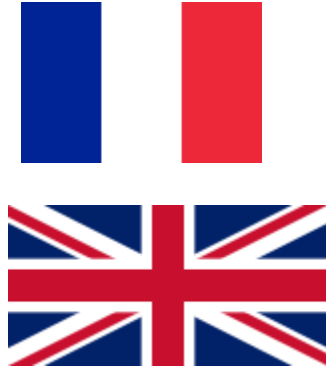
Avec GSK.

Le plus avancé : phase III - plusieurs milliers de patients - devrait commencer en décembre, résultats attendus début 2021.

Technique classique : bien connue et bien contrôlée, mais **longue à mettre en place**.

Il faut produire l'antigène du Covid-19 (protéine Spike) en quantité industrielle, et ça prend du temps.

« Crises sanitaires » - Covid-19



Et Sanofi ?

Pourquoi Sanofi a pris du retard ?

Essai clinique de phase II : son candidat vaccin i ne suscite pas une réponse immunitaire suffisante sur les plus de 50 ans.

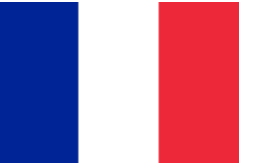
L'allergie au risque de l'industrie des vaccins ne l'a pas servi, cette fois.

« Formulation d'antigènes sous-optimale ». « Découlant d'un mauvais choix de réactifs pour le développement ».

Paul Hudson (DG) , 18 juin 2020 : « Le vaccin de Sanofi contre le Covid-19 a de fortes probabilités de succès et d'efficacité », « Nous sommes probablement la meilleure assurance qu'aucun pays puisse avoir ! »

~ 800 M de doses déjà précommandées, dont 300 M par l'UE !

« Crises sanitaires » - Covid-19



Et l'Institut Pasteur?

Plusieurs vaccins en développement (3 projets).

1) Le + avancé : recombinant construit à partir du **vaccin contre la rougeole modifié** pour exprimer un des antigènes du SARS-CoV-2, la protéine Spike, clé du virus pour entrer dans nos cellules.

Accord avec Merck USA (MSD (Merck Sharp & Dohme) pour le développer. Merck avait racheté l'an dernier la société de biotechnologie autrichienne Themis, avec laquelle Pasteur travaille depuis plusieurs années sur l'élaboration de différents vaccins

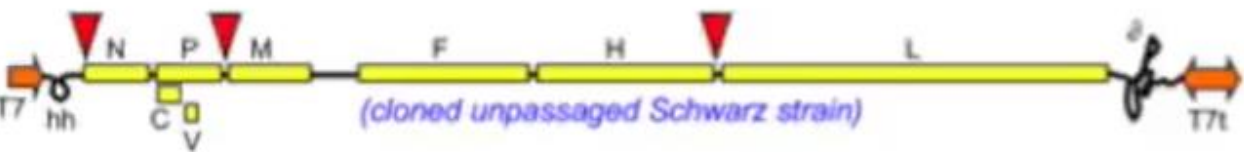
ECs ont démarré en août, mais vaccin pas < un an.

Passé en essai clinique de phase 1 (2 groupes de 45 volontaires en France et en Belgique).

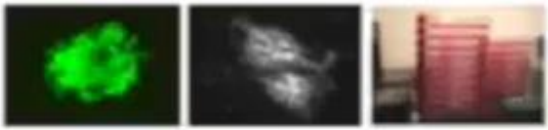
MSD se chargera des essais cliniques suivants. Cela pourrait lui permettre d'être produit rapidement dans des quantités industrielles

25/01/2021 : l'Institut Pasteur a annoncé l'interruption du travail sur ce projet de vaccin, faute de résultats probants lors des premiers essais cliniques.

LA PLATEFORME VACCINALE ROUGEOLE RECOMBINANTE



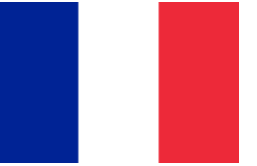
- Cloning
- Reverse genetics
- Amplification
- Characterization



UN VACCIN ROUGEOLE-SARS-COV-2



« Crises sanitaires » - Covid-19



Et l'Institut Pasteur?

2) en partenariat avec la société TheraVectys

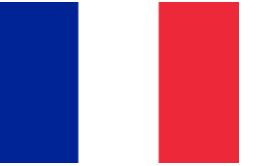
Même méthode, sauf que l'on s'appuie sur un **lentivirus** atténué. Pourrait être efficace par spray nasal.

Pour induire une immunité muqueuse, production d'IgA locales; les anticorps neutralisants présents dans le sang ne participeraient finalement que d'une façon marginale à la protection.

« le candidat vaccin induit une production d'anticorps très élevée (...) et réduit de façon drastique la charge virale dans les poumons ».

Fait inédit : la seconde injection peut être administrée grâce à un spray nasal plutôt que par injection.

« Crises sanitaires » - Covid-19



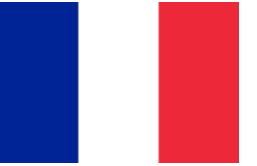
Et l'Institut Pasteur?

3) Candidat vaccin à ADN

Injecter un fragment d'ADN dans des cellules humaines. Les cellules reconnaissent ce fragment d'ADN, et le transcrivent en ARN messenger capable d'induire la fabrication de la protéine Spike du virus SARS-CoV-2, les cellules humaines devenant transitoirement des « usines » à produire cette protéine Spike. Ces protéines seront ensuite reconnues par le système immunitaire, qui fabriquera des Ac pour les neutraliser, Ac susceptibles par la suite d'empêcher l'infection par le SARS-CoV-2 quand elle se présentera.

Résultats prometteurs lors d'expérimentations sur des modèles animaux conduisant à envisager le passage au stade de l'expérimentation clinique chez l'homme.

« Crises sanitaires » - Covid-19



Et Valneva?



VLA2001 - 1er vaccin inactivé (et adjuvanté) contre COVID-19 en dévt clinique en Europe.

Particules inactivées du virus Sars-CoV-2 ayant une forte densité de protéine S (« clef » qui permet au coronavirus de pénétrer dans les cellules humaines).

Conjuguées à **2 adjuvants** : **alun** (gel d'hydroxyde d'aluminium) **et CpG 1018**. Cette combinaison d'adjuvants ⇒ niveaux d'Ac + élevés que formulations à base d'alun seul, + déplacement de la réponse immunitaire vers les cellules Th1. CpG 1018 = composant du vaccin HEPLISAV-B® approuvé FDA et EMA.

Chaîne du froid standard (2 à 8 °C).

Produit sur la plateforme de production que Valneva utilise pour son vaccin IXIARO® (contre encéphalite japonaise)

Si AMM:

UK : accord pour 60 M de doses

UE: accord 60 M doses d'ici à 2023 (27 M en 2022 et 33 M en 2023)

Valneva : labo franco-autrichien basé à Saint-Herblain, près de Nantes

« Crises sanitaires » - Covid-19



Et Valneva?

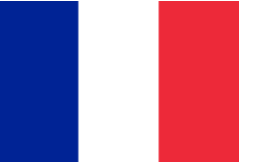
A priori efficacité < vaccins à ARNm (Pfizer-BioNTech ou Moderna : efficacité ~95%) mais > vaccins à vecteur viral (AZ ou J & J : efficacité ~60-70%)

VLA2001 - Dévt clinique en Europe

Phase 1/2 (innocuité et immunogénicité) de 3 doses (faible, moyenne, haute), ~ 150 adultes sains, sur plusieurs sites UK. Soutenu par n dose optimale : 2T2021, **AMM attendue 4T2021** (avait précédé indiqué mise à disposition mi-2021).

2 doses, J0 et J21

« Crises sanitaires » - Covid-19



Et Valneva?

Phase 3 (COV-COMPARE) : bons résultats d'efficacité

Comparer vaccin AZ et vaccin Valneva (il n'est plus éthique d'utiliser un placebo).

N = 4 012 participants majeurs (<18 ans) sur 26 sites en UK.

Résultats sur 990 participants ([18 octobre 2021](#)) :

•VLA2001 remplit avec succès les deux principaux critères d'évaluation de l'essai

- Niveaux de titres d'anticorps supérieurs (de 40%) vs. vaccin AZ
- Non-infériorité pour taux de séroconversion (SCR supérieur à 95% dans les 2 groupes vaccinés) 2 sem après 2ème injection (=au 43ème j)

•VLA2001 ⇒ large réponse des lymphos T produisant interféron gamma spécifique vs. protéines S (74,3%), N (45,9%) et M (20,3%).

« Crises sanitaires » - Covid-19



Et Valneva?

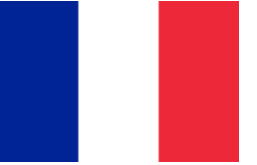
Phase 3 (COV-COMPARE) : tolérance

- **VLA2001 a été bien toléré.**

Profil de tolérance meilleur (statistiquement signif.), que celui du vaccin comparateur, pour:
réactions à l'endroit de l'injection (73,2% pour 91,1% pour AZ), $p < 0.0001$
réactions systémiques (70,2% contre 91,1% pour AZ, $p < 0.0001$).

Aucun EIG.

« Crises sanitaires » - Covid-19



Et Valneva?

1er vaccin dit « classique » = **alternative pour les 6 M Français qui n'ont pas encore franchi le cap vaccinal ?**

3 segments commerciaux:

1) 6 M Français non vaccinés :

- Certains ne veulent pas du tout
- D'autres : prêts à recevoir un vaccin basé sur une technologie connue et éprouvée.

2) **Adolescents et enfants** (certains parents seront plus sereins de les faire vacciner avec une technologie classique?).

3) **Les rappels**. Objectif : AMM pour les rappels après vaccination avec leur propre vaccin mais aussi après vaccinations avec d'autres vaccins à ARN, Adénovirus

« Crises sanitaires » - Covid-19



Et Novavax?

NVX-CoV2373

Vaccin sous-unitaire recombinant à nanoparticules avec adjuvant (Matrix M).

Ph. 3 en UK : n=15 000 de 18 à 84 ans, dont 27% > 65 ans, 50% dus au variant UK.

A 2 doses J0 et J21 : efficace à 89,3 %

Par souche : 95,6% contre souche initiale, et 85,6% contre le variant UK.

Bien **moins efficace sur variant B.1.351 d'Afrique du Sud** : efficacité globale de 49,4%, mais 60% parmi les 94% de participants séronégatifs au VIH.

EC éгалт en cours USA et Mexique, respectivt n= 16 000 et 30 000 participants.

A commencé recherches sur **nouveaux vaccins contre variants émergents** début janv. 2021,
Sélection candidats vaccins optimaux début 2021, puis EC 2nd trim. 2021.

« Crises sanitaires » - Covid-19



Et CureVac / Bayer / GSK ?

CureVac développe thérapies **basées sur ARNm**. Se concentre sur dével de vaccins pour mal. infectieuses, et de médic pour cancer et mal. rares. GSK actionnaire.



➤ 1^{er} vaccin (génération) : CVnCoV

Ph. 1, n= 248, doses 2 à 12 µg. > 90% des sujets : bon niveau de création d'Ac, se maintient pdt 57 j. Pas de réaction grave, mais douleur apparait après 93 % des 1^{ères} inj, et fièvre 57% (Pfizer : fièvre dans 20% des cas).

Ph. 2, n=690 Pérou et Panama.

Ph. 3 : n=40 000 (Europe et Am latine). Réponse immunitaire évaluée sur 228 patients ayant contracté le Covid. Efficacité = seult 48%. En cause les variants ?

Souche originale du virus présente seult ds 3% des cas, mais variants dits « préoccupants » chez > 1/2 patients
AMM en 2022?

Objectif **Bayer** : production de 160 M de doses en 2022.

Se conserve 3 mois dans réfrigérateur ordinaire puis 24 h à t° ambiante

➤ 3/02/2021: CureVac / GSK annonce dével **d'1 nouvelle gamme de vaccins, efficace contre les variants**

« Crises sanitaires » - Covid-19



Et CureVac / Bayer / GSK ?



Vaccin à ARNm: efficacité de seulement 48%

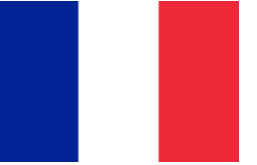
Performance légèrement supérieure, 53%, dans la tranche d'âge des 18-60 ans. Au sein de ce groupe, l'effet protecteur contre les formes modérées et graves de la maladie atteint 77 % et il est de 100% dans la prévention des hospitalisations et des décès.

Raisons?

- Formulation choisie par CureVac, notamment dosage plus faible de 12 µg ?
- Le type d'ARN utilisé, non modifié, à la différence de ses deux concurrents qui ont ainsi obtenu une molécule plus stable.

En examen à l'EMA

« Crises sanitaires » - Covid-19



Vaccin nasal

Inrae et université de Tours.

"100% de survie" chez les souris vaccinées

"Les tests pré-cliniques démontrent l'efficacité après 2 immunisations par voie nasale espacées de 3 sem., tant en termes de réponse immunitaire que de neutralisation précoce du virus original et de ses variants, bloquant tout risque de contamination par un individu vacciné« (pas encore publié dans une revue scientifique).

Plus-value : capacité à couper la transmission entre individus, en agissant directement sur la muqueuse nasale ?

Petit adaptateur placé au bout d'une seringue sans aiguille, permettant une diffusion au sein de la cavité nasale »

Sans adjuvant, pourrait aussi servir de rappel dans la population déjà vaccinée *"afin d'éviter la transmission de la maladie".*

Phase clinique prévue 2ème sem. 2022, mise sur le marché en 2023.

FOCUS PEDIATRIQUE (5ans à <18 ans) - Fiche comparative vaccins Covid-19 : Comirnaty® 10µg/dose et 30 µg/dose (Pfizer/BioNTech) et Spikevax® (Moderna)

Vaccin Comirnaty® 10 µg/dose (Pfizer/BioNTech)		Vaccin Comirnaty® 30 µg/dose (Pfizer/BioNTech)	Vaccin Spikevax® (Moderna)
Plateforme/ Composition		ARN messenger codant pour la protéine S encapsulé dans des nanoparticules lipidiques	
Âge (AMM)		5 ans à <12 ans	12 ans et plus
Présentation		Flacon multidoses (10 doses) munis d'un couvercle en plastique orange Dispersion blanche à blanc cassé à diluer	Flacon multidoses (10 doses) Dispersion blanche à blanc cassé prête à l'emploi
Conservation / Transport	Avant décongélation	Jusqu'à date de péremption entre -90°C et -60°C Flacon peut être reçu congelé entre -90 °C et -60 °C ou entre -25 °C et -15 °C	Jusqu'à date de péremption entre -25°C et -15°C
	Après décongélation	10 semaines entre +2 °C et +8 °C à l'abri de la lumière <12 h entre +8°C à +30°C Ne pas recongeler Transport en boîte isotherme entre +2 et +8°C	30 j entre +2°C et +8°C à l'abri de la lumière 24 h entre +8°C et +25°C Ne pas recongeler Transport en boîte isotherme entre +2 et +8°C : 12h en transport motorisé et 1h à pied
	Avant administration	Après dilution : 12 h entre +2°C et +30°C	Après percuton flacon : 19 h entre +2°C et +25°C Transport flacon décongelé percé en boîte isotherme : ≤ 19h entre +2°C et +8°C préférentiellement (possible entre +2°C et +25°C)
Préparation	Décongélation avant utilisation	Si flacons multidoses conservés congelés : décongélation du plateau de 10 flacons pendant 4h entre +2°C et +8°C décongélation d'un flacon individuel pendant 30 min <+30°C	Si flacons multidoses conservés congelés : décongélation 2h30min entre +2°C et +8°C ou décongélation 1h entre +15°C et +25°C
	Dilution	1,3 mL NaCl 0,9% en utilisant une aiguille de calibre 21 G ou plus fine	Non concerné (Suspension prête à l'emploi)
	Nombre doses unitaires à prélever/flacon	10 à 12 doses unitaires de 0,2 mL	10 doses unitaires de 0,5 mL (primo-vaccination)
Administration	Dispositifs médicaux	Aiguilles (16mm, 25G)) et/ou seringues à faible volume mort (volume mort de la combinaison aiguille + seringue doit être ≤ 35 µL)	Seringue 1 mL- Aiguille IM à adapter en fonction de la corpulence du patient (adolescent 12-18 : longueur de l'aiguille entre 16-25 mm en fonction de la corpulence du patient)
	Site injection	IM dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras	
Surveillance post-vaccinale		Surveillance étroite minimum 15 min	
Elimination		Filière DASRI	
Schéma vaccinal recommandé		<u>Primovaccination</u> Cible = enfants à risque de formes graves de Covid-19 ou vivant dans l'entourage d'une personne immunodéprimée Schéma = 2 doses espacées de 3 semaines (sauf exception cf « cas particuliers ») Délai avant protection optimale : 7 jours après la 2 nd e dose	<u>Primovaccination :</u> 2 doses espacées de 28 à 49 jours Délai avant protection optimale : 14 jours après la 2 nd e dose N.B : Lorsqu'il est disponible, le vaccin Comirnaty® 30µg/dose doit préférentiellement être utilisé pour la vaccination des patients ≥ 12ans (et <30ans).
Cas particuliers		- Enfants ayant déjà contracté la Covid-19 avant vaccination : 1 seule dose - Enfants ayant contracté la Covid-19 après la 1 ^{ère} dose <15j : 2 nd dose 2 mois après infection; >15j : PAS de 2 nd dose - Enfants sévèrement immunodéprimés : 3 ^{ème} dose peut être administrée au moins 28 jours après la 2 ^{ème} dose	Dose de rappel uniquement si enfants/adolescents immunodéprimés : 1 administration de vaccin à ARNm (Comirnaty® 30 µg/dose pleine dose de 0,3ml ou Spikevax demi-dose de 0,25ml) dès 5 mois après la primovaccination N.B : Lorsqu'il est disponible, le vaccin Comirnaty® 30µg/dose doit préférentiellement être utilisé pour le rappel des patients de 12ans à 17ans immunodéprimés.

ADULTES - Fiche comparative vaccins Covid-19 : Comirnaty® 30µg/dose (Pfizer/BioNTech), Spikevax® (Moderna), Vaxzevria® (AstraZeneca) et Janssen®

Version du 16/12/21

	Vaccin Comirnaty® 30µg/dose (Pfizer/BioNTech) 	Vaccin Spikevax® (Moderna) 	Vaccin Vaxzevria® (AstraZeneca) 	Vaccin Covid-19 Janssen® 
Plateforme/ Composition	ARN messenger codant pour la protéine S encapsulé dans des nanoparticules lipidiques		Vecteur adénoviral non réplcatif codant pour la protéine S	
Âge (AMM)	12 ans et plus ^{1a}	12 ans et plus	18 ans et plus	18 ans et plus
Présentation	Flacon multidoses (6 doses) Dispersion blanche à blanc cassé à diluer	Flacon multidoses (10 doses) Dispersion blanche à blanc cassé prête à l'emploi	Flacon multidoses (10 doses) Suspension incolore à légèrement brune, limpide à légèrement opaque prête à l'emploi	Flacon multidoses (5 doses) Suspension incolore à légèrement jaune, limpide à très opalescente prête à l'emploi
Conservation / Transport	Avant décongélation	Jusqu'à date de péremption entre -90°C et -60°C Conservation possible entre -25 et -15 °C pendant 2 semaines (1 fois) avant d'être remplacé entre -90 et -60 °C	Jusqu'à date de péremption entre -25°C et -15°C	NE PAS CONGELER Jusqu'à date de péremption entre -25°C et -15°C
	Après décongélation	30 j entre +2°C et +8°C à l'abri de la lumière <2 h entre +8°C à +30°C Ne pas recongeler Transport en boîte isotherme entre +2 et +8°C < 12h	30 j entre +2°C et +8°C à l'abri de la lumière 24 h entre +8°C et +25°C Ne pas recongeler Transport en boîte isotherme entre +2 et +8°C : 12h en transport motorisé et 1h en transport pédestre	Non concerné 4,5 mois entre +2°C et +8°C à l'abri de la lumière 12 h entre +9°C et +25°C Ne pas recongeler Transport en boîte isotherme entre +2 et +8°C
	Avant administration	Après dilution : 6 h entre +2°C et +30°C Transport flacon dilué en boîte isotherme : ≤ 6h entre +2°C et +8°C préférentiellement (possible entre +2°C et +30°C)	Après percuton flacon : 19 h entre +2°C et +25°C Transport flacon décongelé percé : ≤ 19h entre +2°C et +8°C préférentiellement (possible entre +2°C et +25°C) ^{1a}	Jusqu'à date de péremption entre +2°C et +8°C Transport en boîte isotherme entre +2 et +8°C En position verticale en évitant les secousses Après percuton flacon : 48 h entre +2°C et +8°C ou 6h ≤ +30°C
Préparation	Dilution	1,8 mL NaCl 0,9% avec seringue 2 mL et aiguille hypodermique diamètre 8/10mm		
	Nombre doses unitaires à prélever/flacon	6 à 7 doses unitaires de 0,3 mL	10 doses unitaires de 0,5 ml (primo-vaccination) 20 doses unitaires de 0,25 ml (rappel)	10 doses unitaires de 0,5 mL
Administration	Dispositifs médicaux	Seringue 1 mL- Aiguille IM à adapter en fonction de la corpulence du patient (adolescent 12-18 : longueur de l'aiguille entre 16-25 mm en fonction de la corpulence du patient)		
	Site injection	IM dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras		
Surveillance post-vaccinale	Surveillance étroite minimum 15 min			
Élimination	Filière DASRI		Filière DASRI - Contient des OGM - Désinfection des surfaces sur lesquelles du vaccin a été renversé avec un désinfectant ayant une activité contre les adénovirus (peroxydes, halogénés, aldéhydes, éviter ammoniums quaternaires)	
Schéma vaccinal recommandé	<u>Primovaccination :</u> 2 doses espacées de 21 à 49 jours¹ > 70 ans : 2 doses espacées de 28 jours sur avis du médecin supervisant la 1ere dose² Personnes âgées hébergées et professionnels de santé travaillant en EHPAD et USLD : 2 doses espacées de 21 jours^{1a} Délai avant protection optimale : 7 jours après la 2^{ème} dose		<u>Primovaccination :</u> 2 doses espacées de 28 à 49 jours ⁴ > 70 ans : 2 doses espacées de 28 jours sur avis du médecin supervisant la 1ere dose² Délai avant protection optimale : 14 jours après la 2^{ème} dose	<u>Primovaccination (cf § NB ci-contre)</u> ≥ 55 ans : 2 doses espacées de 12 semaines ⁶ Délai avant protection optimale : 15 jours après la 2^{ème} dose
<u>N.B :</u> il est désormais recommandé de privilégier la vaccination à ARNm dans toutes les situations, y compris pour les personnes ayant reçu une 1^{ère} dose de Vaxzevria® (AstraZeneca) et une dose de vaccin Janssen®^{7,8,9,18}. Lorsqu'il est disponible, le vaccin Comirnaty® doit préférentiellement être utilisé pour la vaccination des personnes <30ans^{3,19,20, 21}.	<u>Dose de rappel :</u> 1 administration de vaccin ARNm (cf § NB ci-contre) dès 5 mois après la primovaccination pour les personnes éligibles (≥18 ans et 12 à 17 ans immunodéprimées)^{17,18,19,22,23,27,28,30} si < 30 ans : vaccin Comirnaty® recommandé^{19,20, 21} Si ≥30 ans : vaccin Comirnaty® (pleine dose) ou Spikevax® (demi-dose)		<u>Primovaccination (cf § NB ci-contre) :</u> ≥ 55 ans : 1 dose Délai avant début de protection : 14 jours <u>Dose additionnelle¹ :</u> 1 administration de vaccin ARNm (cf §NB ci-contre) pleine dose (Comirnaty® ou Spikevax®) au moins 4 semaines après primovaccination <u>Dose de rappel¹ :</u> 1 administration de vaccin ARNm (cf §NB ci-contre) dès 5 mois après la dose additionnelle Comirnaty® (pleine dose) ou Spikevax® (demi-dose)	
Cas particuliers	Femmes enceintes (12 ans et plus) ^{9,10,11,12,25,26,32}	Vaccination en primo-vaccination et en rappel recommandée avec un vaccin à ARNm dès le 1er trimestre		Non concerné
	Atcd d'infection à Covid-19 ou infection à Covid-19 survenant entre la 1 ^{ère} et la 2 ^{ème} administration ^{3,9,13,21}	Voir arbre décisionnel ECCIS		Infection avant primovaccination par Janssen® : dose de rappel dès 1 mois (pas de dose additionnelle) ³ Infection par COVID-19 <2semaines après primovaccination par Janssen® : dose additionnelle et dose de rappel ¹ Infection par COVID-19 ≥ 2 semaines après primovaccination par Janssen® ou après dose additionnelle par ARNm : dose de rappel ¹
	Immunodépression ^{2,14,15}	Voir arbre décisionnel ECCIS		Non concerné

RCP :

- [RCP Comirnaty®](#) (EMA, EPAR Rev 17 13/12/2021)
- ³¹ AMM de Comirnaty® 10 microgrammes/dose (enfant 5-11 ans) → cf tableau comparatif spécifique OMEDIT IDF
- [RCP Spikevax®](#) (EMA, EPAR Rev 15 11/11/2021)
- [RCP Vaxzevria®](#) (EMA, EPAR Rev 14 11/11/2021)
- [RCP COVID-19 Vaccine Janssen®](#) (EMA, EPAR Rev 10 11/11/2021)

Ministère des Solidarités et de la Santé :

- ³⁰ Infographie La dose de rappel pour qui, quand et où ? (26/11/2021)
- ²⁹ DGS-URGENT N°2021_122 : VACCINATION ANTI COVID-19 : NOUVELLES MODALITES DE LA CAMPAGNE DE RAPPEL (26/11/2021)
- ²⁸ Décret n° 2021-1521 du 25 novembre 2021
- ¹⁹ DGS – Urgent N°2021-117 : Adaptation de la place du vaccin Moderna dans la stratégie vaccinale (09/11/2021)
- ¹⁶ Portfolio « vaccination anti-COVID » à destination des vaccinateurs (Version du 14/12/2021)
- ¹⁷ DGS urgent n°2021-90
- ⁹ DGS urgent n°2021-73
- ⁷ DGS urgent n°2021-69
- ³ DGS-Urgent N°2021_125 : Campagne de vaccination contre la COVID-19 (primo-vaccination et rappels) : synthèse de la doctrine
- ² DGS-Urgent N°2021-52 : Précisions sur la vaccination covid-19: modalités d'administration des rappels et vaccination des personnes immunodéprimées et de leurs proches (06/05/2021)
- ¹⁴ DGS-Urgent n°2021-43 : Vaccins contre la COVID-19 : modalités d'administration des rappels (11/04/2021)
- ¹² DGS-Urgent N°2021-39 : Rappel des cibles vaccinales (03/04/2021)
- Guide de la vaccination contre la Covid-19 en EHPAD et USLD (22/12/2020)

Recommandations HAS :

- ²⁷ Avis n° 2021.0083/AC/AC/SESPEV du 24 novembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'intégration des personnes de 18 ans et plus dans la campagne de rappel dès que 5 mois se sont écoulés depuis la complétude du premier schéma vaccinal **et communiqué de presse (24/11/2021)**
- ²³ Avis n° 2021.0082/AC/SESPEV du 18 novembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la pertinence d'un rappel chez les sujets avec antécédents d'infection par le SARS-CoV-2 vaccinés par une dose de vaccin contre la Covid-19, et chez les sujets infectés après une primovaccination complète ou incomplète **et communiqué de presse « Covid-19 : quel schéma vaccinal pour les personnes infectées avant ou après une vaccination ? » (19/11/2021)**
- ²² Avis n° 2021.0081/AC/SESPEV du 18 novembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la pertinence d'une extension de la population éligible à une dose de rappel **et communiqué de presse de la HAS préconisation d'une dose de rappel pour les personnes de 40 ans et plus » (19/11/2021)**
- ¹⁸ Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place d'un rappel par le vaccin à ARNm COMIRNATY® (06/10/2021) **et communiqué de presse de la HAS « Covid-19 : utiliser le vaccin de Pfizer pour le rappel de vaccination » (15/10/2021)**
- ²⁰ HAS recommandations vaccinales, Stratégie de vaccination contre la Covid-19, place du vaccin à ARNm SPIKEVAX® (05/11/2021)
- ⁸ Avis n°2021.0047/AC/SEESP du 8 juillet 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'adaptation de la stratégie vaccinale devant l'émergence de variants du SARS-CoV-2
- ¹ Avis n° 2021.0027/AC/SEESP du 8 avril 2021 du collège de la Haute Autorité de santé concernant le type de vaccin à utiliser pour la seconde dose chez les personnes de moins de 55 ans ayant reçu une première dose du vaccin AstraZeneca (nouvellement appelé VAXZEVRIA) contre la covid-19 (09/04/2021)
- ¹ Avis n° 2021.0032/AC/SEESP du 12 mai 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif aux vaccins à adénovirus suite aux nouvelles données disponibles sur la balance bénéfice/risque par tranche d'âge dans le contexte français (12/05/2021)
- Stratégie vaccinale contre la Covid-19 : impact potentiel de la circulation des variants du SARS-CoV-2 sur la stratégie (09/04/2021)
- Avis n° 2021.0008/AC/SEESP du 1er mars 2021 du collège de la Haute Autorité de santé sur l'efficacité du vaccin AstraZeneca chez les personnes âgées au vu des données préliminaires soumises au BMJ sur l'impact de la vaccination en Ecosse sur les hospitalisations (02/03/2021)
- ¹³ Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 – Vaccination des personnes ayant un antécédent de Covid-19 (12/02/2021) **et décision n° 2021.0139/DC/SEESP du 31 mai 2021 du collège de la HAS complétant les recommandations du 11 février 2021**

Documents ANSM :

- ²¹ [Le risque de myocardite et péricardite après la vaccination \(08/11/2021\)](#)
- ¹¹ [Vaccination chez les femmes enceintes ou allaitantes : ce qu'il faut savoir](#) (ANSM, 02/2021 maj 24/09/2021)
- [Avis de l'ANSM concernant la 2nd dose du vaccin Comirnaty® Pfizer BioNTech](#) (07/01/2021)

Pour plus d'informations, cliquez [ICI](#)

Autres sources :

- ³² Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale – Intérêt du rappel de vaccination chez les femmes enceintes (COSV, 30/09/2021 MAJ le 26/11/2021)
- ²⁶ Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale avis relatif au rappel en population générale (COSV, 19/11/2021)
- ²⁵ Vaccin anti SARS-CoV-2 et grossesse 3e injection ? (CNGOF et GRIG, 17/11/2021)
- ¹² Vaccination contre la Covid-19 – Grossesse et allaitement (CRAT, 11/02/2021 maj 15/09/2021)
- ¹⁰ Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale : Avis du 6 avril 2021 : élargissement des priorités d'accès à la vaccination anti-Covid-19 et avis du 21 juillet 2021 : vaccination des femmes enceintes durant le 1^{er} trimestre
- ¹⁵ SFT/ mailing du 17 juillet 2021
- [Recommandations seringues et aiguilles vaccination Comirnaty®](#) (Europharmat, SFPC, 10/01/2021)

¹ [Comirnaty®] : Selon recommandations ministérielles et HAS – Pour information, selon [RCP](#) : 2 doses espacées de 21 jours.

⁴ [Spikevax®] : Pour information, selon [RCP](#) : 2 doses espacées de 28 jours.

⁶ [Vaxzevria®] : [Sources HAS](#) – Pour information, selon [RCP](#), 2 doses espacées de 4 à 12 semaines.



Covid-19 – Les vaccins

**Vaccins à ac. nucléique (ARNm ou ADN)
Questions / Réponses**

Quels sont les avantages des vaccins à acide nucléique ?

Très faciles et rapides à produire. Synthèse en labo, ne requiert **pas de manipuler le virus**. De plus, une fois le vaccin injecté, la **protéine d'intérêt est produite dans nos cellules de façon naturelle** ; elle prend donc la conformation (la forme) qu'elle a habituellement et induit une **réponse immunitaire complète (anticorps et lymphocytaire T)**. C'est un avantage par rapport aux vaccins inactivés ou sous-unitaires qui induisent uniquement une réponse immunitaire de type anticorps.

FAQ : questions / réponses

Comment ont-ils fait pour aller aussi vite; sécurité bâclée ??



- Moyens financiers +++
- Technologie déjà à l'étude depuis >20 ans
- ARN / ADN facile à synthétiser
- Forte incidence de la maladie → essais phase III facilités
- Procédures administratives respectées mais...accélérées

Y a-t-il un risque de modification du génome / vaccin ARN – ADN ??



- L'ARN ne rentre pas dans le noyau de la cellule
- l'information circule dans le sens ADN→ARN→protéine
- L'ARN est fragile → rapidement dégradé
- Injection intra-musculaire → reste dans le muscle
→ ne va pas dans les gonades

Y a-t-il un risque si on est atteint d'une maladie auto-immune ??



- Risque théorique / stimulation du système immunitaire
- Essai Pfizer : pas d'induction de poussée de MAI
- → pas de contre-indication
- → éventuellement décaler en cas de poussée
- Possible réduction d'efficacité / ttt immunosuppresseur

FAQ : questions / réponses

Avec ou sans adjuvant ??



- Vaccins ARN/ADN → sans adjuvants
- Vaccins protéiques ou inactivés → adjuvants

Y a-t-il un risque d'allergies??



- 6 anaphylaxies sévères aux USA au 18/12/2020 / 272 000
- Allergie surtout au PEG (polyéthylène glycol)
- → pas de contre-indication en cas d'asthme... bénins
- → éviter si antécédents anaphylactiques sévères
- → CI si allergie sévère connue à un des composants (PEG)
- Si réaction anaphylactique à la 1e dose → pas de 2e

Quelle durée de protection ??



- Au moins 6-8 mois...

FAQ : questions / réponses

Peut-on se faire vacciner si on a déjà contracté la maladie ??



- Pas de risque # rappel vaccinal
- 3 mois après

Danger des nanoparticules ??



- Nécessaire pour permettre l'entrée ARN → cellules
- = nanoparticules lipidiques: cholesterol + PEG
- Ressemble aux membranes de nos cellules → fusion

Les mutations impactent-elles l'efficacité des vaccins ??



- À priori pour l'instant non...

Quel recul a-t-on sur la technologie des vaccins à acide nucléique ?

Jusqu'à aujourd'hui : aucun vaccin à ARN homologué.

Mais les chercheurs y travaillent **depuis > 20 ans**. Cette technologie a fait l'objet d'améliorations continues, qui ont largement contribué à sa sûreté.

Vaccins à ARN ont été testés chez l'être humain contre virus **Zika, de la grippe, de la rage, et cytomégalovirus**, avec ~ 600 participants à ces essais.

Vaccins à ARN contre le SARS-CoV-2 : ont été évalués dans ECs de phase 3 sur plusieurs dizaines de milliers de personnes et ont ensuite déjà été administrés à plusieurs millions de personnes en UK et USA depuis début des campagnes de vaccination en déc 2020.

Utilisés en médecine vétérinaire.

Vaccins à ADN aussi : ont montré des résultats prometteurs chez l'animal et dont les ECs chez l'humain, avaient déjà commencé avant le dévt des vaccins à ADN contre SARS-CoV-2.

4 vaccins à ADN ont eu autorisations réglementaires pour protéger plusieurs **espèces animales** contre des maladies virales ou traiter le mélanome buccal du chien.

Comment fonctionnent les vaccins à ARN ?

Information génétique (les gènes) est codée par l'ADN de 46 chromosomes contenus dans le noyau de nos cellules. L'ADN est « transcrit » en ARN messagers (ARNm), qui quittent le noyau et rejoignent le cytoplasme, pour être « traduits » en protéines par le ribosome.

Injection dans un muscle (en général le deltoïde) d'un vaccin à ARN : l'ARN vaccinal pénètre dans les cellules du muscle (myocytes, cellules dendritiques...) et est traduit dans leur cytoplasme en protéine (ici la protéine S).

Protéine S ainsi produite peut alors être présentée aux lymphocytes T par les cellules dendritiques et les macrophages soit parce que ces cellules auront reçu l'ARN, soient parce qu'elles auront phagocyté (en particulier les macrophages) certaines des cellules exprimant la protéine S à leur surface ; les lymphocytes B naïfs capables de reconnaître cette protéine vont par ailleurs être activés.

⇒ production d'Ac neutralisants par les lympho B et génération de lympho B mémoire, et réponse lympho T cytotoxique (permettant de détruire les cellules infectées par le SARS-CoV-2) et génération de lympho T mémoire. Rencontre ultérieure avec le coronavirus : ces cellules mémoire pourront détecter et combattre efficacement le SARS-CoV-2 avant qu'il ne développe une infection, ou limiter l'intensité de l'infection.

Vaccins utilisant un vecteur viral

Que sont les vaccins à vecteurs viraux ?

Technologie largement explorée depuis 30 ans dans 2 domaines : vaccination anti-K et vaccination anti-infectieuse.

On utilise un virus non pathogène pour déclencher une réponse immunitaire contre la maladie d'intérêt.
Virus utilisé = « vecteur viral » : virus atténués, ou naturellement non pathogènes pour l'homme ; ne peuvent pas provoquer de maladie.

On a modifié leur génome en y insérant la séquence d'ADN ou d'ARN de la protéine d'intérêt, ici la protéine S du SARS-CoV-2. Une fois que le vecteur viral est injecté, il infecte des cellules de l'hôte, et leur délivre son ADN ou ARN ; la machinerie de la cellule exprime alors la protéine vaccinale, qui est prise en charge par les cellules présentatrices d'Ag permettant d'activer les lymphocytes T et B.

Que sont les vaccins à vecteurs viraux ?

Nbreux virus développés comme vecteurs; 2 gdes catégories : **non répliatifs et capables de répliation**.

- **Adénovirus humains et non humains** : les + utilisés dans les vaccins vectorisés viraux **non répliatifs**. Virus communs responsables de légers symptômes de type rhume ou grippe. Vaccins Oxford-AstraZeneca, et Johnson & Johnson (Janssen) : adénovirus du chimpanzé pour vaccin d'Oxford, adénovirus humain pour vaccin de J&J). Également: Spoutnik V en Russie (2 adénovirus différents pour les 2 doses) et vaccin de CanSinoBIO en Chine (adénovirus humain). Ces vecteurs adénoviraux sont volontairement porteurs d'un défaut de répliation ⇒ 1 fois que virus a infecté 1 cellule, aucun autre virus n'est produit.

- **Vaccins Merck : ex. de vaccins vectorisés viraux répliatifs**. L'un d'eux : virus de la stomatite vésiculeuse (**VSV, à ARN**). Chez l'homme, virus généralt asymptomatique ou provoque une légère maladie de type grippal. On a remplacé une partie de sa séquence d'ARN par de l'ARN codant pour la protéine S du SARS-CoV-2. Après qu'il a infecté une cellule hôte, la machinerie de la cellule fabrique la protéine S, qui est ensuite exprimée par la cellule ; le virus vaccinal étant compétent pour la répliation, celui-ci va donc à son tour infecter d'autres cellules, et ainsi de suite. Cette technologie imite donc + fidèlement une véritable infection virale. Ces vecteurs répliatifs ne peuvent pas être utilisés chez les immunodéprimés.

Quel recul a-t-on avec les vaccins vectorisés viraux ?

Leur développement remonte aux années 1980.

Vaccin contre **la dengue** (Dengvaxia[®]) utilise la souche vaccinale du virus de la fièvre jaune exprimant les gènes de structure de chacun des quatre virus de la dengue.

Merck a utilisé cette technologie et le VSV pour un vaccin contre **virus Ebola** (Ervebo[®]), approuvé par FDA et EMA et a permis de vacciner des dizaines de milliers de personnes.

Autres vaccins de ce type sont en cours de développement : vaccins contre le **chikungunya**, le **Zika**, la **fièvre du Nil**...

Vaccin Covid-19 de Janssen : plateforme technologique AdVac[®] (adénovirus et virus MVA, Modified Vaccinia Ankara), qui a également été utilisée pour développer et fabriquer leur vaccin **Ebola combiné** (Zabdeno[®] et Mvabea[®]), approuvé par Commission européenne, et construire ses candidats vaccins **Zika, VRS et VIH**. Cette plateforme technologique AdVac[®] a été utilisée pour vacciner plusieurs milliers de personnes à ce jour dans le cadre des programmes de vaccins expérimentaux de Janssen.

Les vaccins à ADN peuvent-ils modifier nos gènes ?

Non.

Dans les vaccins à ADN, l'acide nucléique est sous une forme circulaire fermée (plasmide) qui ne peut pas s'intégrer à l'ADN chromosomique.

Par ailleurs, le vaccin ne contient pas l'enzyme (intégrase) qui permettrait cette intégration.

D'autres modes de délivrance de l'ADN ont pu être utilisés pour obtenir au contraire cet effet, mais il s'agit de technologies différentes, et pas d'ADN vaccinal.

Covid-19 – Les vaccins

**Les résultats de la vaccination anti Covid :
efficacité**

Vaccins – Rapport bénéfice-risque global

Après 8 mois de vaccination et > 5 milliards de doses

1. Que peut-on dire de l'efficacité réelle des vaccins actuels ?

Avril 2020 : OMS = objectif minimum de 50 % d'efficacité (mais efficacité de 70 % serait préférable) ⇒ les vaccins distribués aujourd'hui ont très nettement dépassé ces objectifs.

- **Pfizer-BioNTech** (qui a globalement les résultats les plus positifs)
 - ✓ Etude la plus solide, [mai 2021 ds The Lancet](#)): cohorte de 1,65 M de personnes en Israël : efficace à 95,3 % pour infection au SARS-CoV-2, à 97,2 % pour éviter hospitalisations et à 96,7 % pour éviter les décès chez les vaccinés ayant reçu leur seconde dose depuis > 7.
Efficacité est encore supérieure si on attend > 14 j après 2ème dose (= 98,1 % pour éviter les décès).
Variant Alpha, UK, + contagieux et + de formes graves = 95 % des nouveaux cas en Israël à cette époque.

Vaccins – Rapport bénéfice-risque global

Après 8 mois de vaccination et > 5 milliards de doses

1. Que peut-on dire de l'efficacité réelle des vaccins actuels ?

- **Moderna** : résultats similaires.

- ✓ [Essai clinique de ph 3](#) : 94,1 % d'efficacité vs. formes symptomatiques de la maladie.
- ✓ Etude ultérieure [sur une large cohorte au Qatar](#) (peu de personnes âgées et majorité d'actifs : efficacité de 100 % vs. infection au variant Alpha, et de 95,7 % contre les formes graves et les décès (variant Alpha et Gamma confondus) qd schéma vaccinal complet (2 sem après 2ème dose). Protection de 92,5 % contre infections) (paramètre-clé pour bloquer la transmission interhumaine du virus).

Egalement très efficace contre les hospitalisations, selon plusieurs travaux:

- ✓ [Etude observationnelle US](#) (prépub depuis le 8/07) : efficacité = 90 %,
- ✓ [1 équipe canadienne : 96 %](#) pour personnes ayant reçu 2nde dose.

Vaccins – Rapport bénéfice-risque global

Après 8 mois de vaccination et > 5 milliards de doses

1. Que peut-on dire de l'efficacité réelle des vaccins actuels ?

- **AstraZeneca** : résultats positifs, même si - spectaculaires que les ARNm.
 - ✓ [EC ph 3 face à souche historique](#) : efficacité de 62,1 % si reçu 2 doses standards, mais de 90 % si 1ère dose diminuée de moitié. Donc efficacité moyenne contre les infections ~70,4 %.
 - ✓ [Etudes ultérieures](#) : efficacité 81,5 % pour prévenir infections symptomatiques par la souche historique et 70,4 % par le variant Alpha.

Capacité à empêcher l'infection par le virus et donc la transmission interhumaine : moindre que les vaccins à ARNm, mais niveau comparable pour protéger des formes graves.

- ✓ [Large étude écossaise publiée début mai 2021](#) : 88 % d'efficacité de réduction des hospitalisations dues au Covid-19.

Tous ces chiffres sont valables pour la population adulte. Chez 12 à 15 ans, chiffres sont encore meilleurs: Pfizer-BioNTech (seul autorisé pour les <16 ans en France) : efficacité de 100 % dans cette tranche d'âge en ph 3 : aucun des 1 005 adolescents complètement vaccinés n'a été infecté par le Covid-19, tandis que 16 des 978 adolescents qui ont reçu un placebo ont contracté la maladie

Quel délai respecter entre un antécédent de Covid-19 et la vaccination ?

Il apparaît que la **réinfection est très peu fréquente dans les 90 jours suivant l'infection initiale** ; on recommande donc que **si on vaccine des personnes ayant une infection aiguë documentée par le SARS-CoV-2, cela soit réalisé après ce délai de 90 jours**. Cette recommandation repose encore une fois sur la logique de priorisation dans un contexte contraint de doses et du manque de données solides sur ce sous-groupe.

Quel délai respecter entre les 2 injections des vaccins Pfizer-BioNTech et Moderna ?

Pfizer-BioNTech : 2 doses (30 µg, 0,3 ml chacune par voie IM, à 21 j d'intervalle.

Moderna : 2 doses (100 µg, 0,5 ml) par voie IM à 28 j d'intervalle.

- ✓ Dans les ECs, certains patients n'avaient pas parfaitement respecté le calendrier, des données limitées sont donc disponibles sur des administrations plus précoces ou plus tardives de la dose 2.

Possibilité d'une administration + **précoce**, selon les CDC, la 2^{ème} dose peut être administrée **jusqu'à 4 j avant le J21 ou le J28** recommandé. Si par erreur plus tôt, pas nécessaire de la répéter.

Possibilité d'une administration + **tardive**, plusieurs patients ont reçu des doses > J21, pf jusqu'à J42.

Cas survenus chez ces patients et témoins similaires : peu ont développé une Covid-19 symptomatique entre les 2 doses (si on regarde les données > 12 jours après dose 1, temps nécessaire à la réponse immune).

- ⇒ Une efficacité satisfaisante est conservée même en cas d'un intervalle plus long, sans que l'on puisse dire si cela se traduit quand même par une perte d'efficacité et donc de chance sur cette courte période avant J42.

Sur cette base et étant donné priorité d'administrer la dose 1 à un nb le + large possible de personnes à risque de Covid-19 grave dans un contexte contraint, ANSM : avis le 07/01/2021 pour dose 2 du vaccin Pfizer. Recommande de maintenir 2 doses (1 seule pas suffisante à une immunité de long terme), mais **autorise le report de dose 2 jusqu'à J42 au + tard (au lieu de J21)**, soit 6 sem. **Argumentaire scientifique consultable sur le site de l'ANSM.**

En pratique, **si délai depuis la dose 1 allongé du fait d'une venue trop tardive** par exemple de la personne vaccinée : dose 2 doit être administrée dès que possible, mais **pas besoin de faire en tout + que 2 doses.**

Les erreurs d'administration doivent être rapportées en pharmacovigilance.

Quel délai respecter entre les vaccins Pfizer-BioNTech et Moderna et un autre vaccin ?

Intervalle minimal de 14 j recommandé entre un vaccin contre le Sars-CoV-2 et un autre vaccin. Cependant, si les vaccins Covid-19 sont administrés par inadvertance dans les 14 jours suivant l'administration d'un autre vaccin, il n'est pas nécessaire de faire de dose supplémentaire pour l'un ou l'autre vaccin par rapport au schéma prévu.

Les vaccins à ARN se font en deux injections. Que se passe-t-il si l'on est exposé au virus après la première injection, et avant la deuxième ?

Etude de phase 3 du vaccin Pfizer : seuls 39 cas de Covid-19 survenus entre 1ère et 2ème dose dans le gr. vaccinés vs 82 dans gr. Placebo = protection partielle précoce du vaccin dès 12 j après 1ère injection. Donc une forte chance d'être protégé si on est exposé au virus avant dose 2 mais seule 1 vaccination complète avec 2 doses permet de garantir une protection de l'ordre de 95 %, et surtout une protection prolongée (pour une durée qui reste à déterminer).

Quel délai respecter entre un traitement contre la Covid-19 par anticorps passifs ou plasma de convalescent et la vaccination ?

Pas de données de vaccination chez les personnes ayant reçu Ac monoclonaux ou plasma de convalescents dans le cadre du traitement Covid-19.

Sur la base de la 1/2-vie estimée de ces traitements et observations suggérant que la réinfection est peu fréquente dans les 90 jours suivant l'infection initiale: on recommande de **différer la vaccination d'au moins 90 jours.**

Quel délai respecter entre un traitement par immunoglobulines polyvalentes et la vaccination ?

Pour les personnes recevant des immunoglobulines polyvalentes (Ig IV ou Ig par voie sous-cutanée), l'administration d'un **vaccin à ARN est possible sans qu'il soit nécessaire de respecter un intervalle avant ou après la perfusion.** A l'heure actuelle, les quantités d'anticorps anti-SARS-CoV-2 contenus dans ces traitements ne semblent pas susceptibles d'antagoniser le développement d'une réponse anticorps protectrice.

Peut-on administrer les vaccins à ARN par voie sous-cutanée ?

Non. Le vaccin doit être injecté par voie IM stricte.

Sujets avec trouble de l'hémostase ou de la coagulation, ou chez personnes sous anticoagulants, vaccination **peut être faite** dans le muscle deltoïde avec une **aiguille fine (idéalement 25G)**, **suivie d'une compression forte et prolongée (2 mn)**.

Si trouble de l'hémostase ou de la coagulation particulièrement sévère, constituant une **CI à l'injection IM, ne devraient pas être vaccinées**, sauf si les bienfaits éventuels l'emportent nettement sur les risques liés à l'administration.

Rappels sur l'administration d'un vaccin par voie intramusculaire

Aiguille de diamètre 25 à 22 G, dont la longueur peut varier :

- Si tissu adipeux normal ou épais : longueur 25 mm et diamètre 25G (0,5 mm) (orange), longueur 30 mm et diamètre 23G (0,6 mm) (bleue), ou longueur 30 mm et diamètre 22G (0,7 mm) (noire) ;
- Si tissu adipeux peu important en partic. chez personnes âgées : aiguille de longueur 16 mm et diamètre 25G (0,5 mm) (orange) utilisables, à condition d'être bien perpendiculaire à la peau et d'enfoncer l'aiguille jusqu'à la garde

Y a-t-il un danger et faut-il vacciner quelqu'un qui déjà eu la COVID-19 ou qui a été infecté par le SARS-CoV-2 sans le savoir ? (1)

ECs ph 3 Pfizer et Moderna : peu de données à ce sujet (des personnes dont la sérologie témoignait d'une infection antérieure ont été incluses, mais peu nombreuses). Le risque même théorique chez ces personnes apparait cependant extrêmement faible. (NB: quel risque?)

Intérêt ou non de la vaccination de ces personnes : trop peu de recul sur l'infection et la durée de la protection qu'elle confère.

Durées de protection après l'infection *versus* par le vaccin : on ne peut qu'extrapoler.

Personnes ayant un antécédent de Covid-19 symptomatique : semblent moins à risque d'être à nouveau exposées à une forme grave de Covid et donc pas prioritaires = pas dans programme de la HSA, mais personnes pourront être vaccinées si elles le souhaitent.

Vaccination peut être réalisée sans tenir compte des antécédents d'infection asymptomatique par le SARS-CoV-2, et il n'est pas recommandé d'effectuer un test viral ou une sérologie à la recherche d'une infection en cours ou antérieure par le SARS-CoV-2.

Y a-t-il un danger et faut-il vacciner quelqu'un qui déjà eu la COVID-19 ou qui a été infecté par le SARS-CoV-2 sans le savoir ? (2)

HAS – 12/02/2021:

1 seule dose de vaccin contre le Covid-19, quel qu'il soit, recommandée pour personnes ayant déjà contracté l'infection par le Sars-CoV-2. HAS vient d'actualiser ses recommandations concernant cette situation particulière. La France devient ainsi le premier pays au monde à préconiser cette monodose.

En outre, nécessité d'attendre > 3 mois, et recommande de se rapprocher des 6 mois de préf.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/strategie_de_vaccination_contre_le_sars-cov-2_vaccination_des_personnes_ayant_un_antecedent_de_covid-19_-_synthese.pdf

Y a-t-il un danger et faut-il vacciner quelqu'un qui déjà eu la COVID-19 ou qui a été infecté par le SARS-CoV-2 sans le savoir ? (3)

SPILF : Les personnes ayant déjà été infectées gardent, une mémoire immunitaire, et "la dose unique de vaccin jouera ainsi un rôle de rappel". Ces personnes "doivent être considérées comme protégées pendant au moins 3 mois par l'immunité post-infectieuse. Mais les données actuelles ne permettent pas pour le moment de statuer sur la réponse immunitaire au-delà de 6 mois »

Pour rendre cet avis, la SPILF, et la HAS se sont appuyées sur les résultats d'études portant sur l'immunologie liée au Sars-CoV-2, mais aussi sur 4 études récentes, non revues par les pairs (publication uniquement sous forme de "preprint" sur le site MedRxiv), concernant la réponse immune après une dose de vaccin chez des personnes ayant un antécédent d'infection Covid. Il s'agissait d'études portant sur des effectifs réduit de patients. Dans tous les cas, a été noté une apparition plus rapide des anticorps anti-Spike chez les sujets avec antécédents de Covid-19. Le taux d'anticorps après une seule dose était supérieur à celui obtenu après deux doses et également à celui observé chez des sujets infectés convalescents.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/strategie_de_vaccination_contre_le_sars-cov-2_vaccination_des_personnes_ayant_un_antecedent_de_covid-19_-_synthese.pdf

Y a-t-il un danger et faut-il vacciner quelqu'un qui déjà eu la COVID-19 ou qui a été infecté par le SARS-CoV-2 sans le savoir ? (4)

Test sérologique pré-vaccinal : pas pertinent, et donc non recommandé

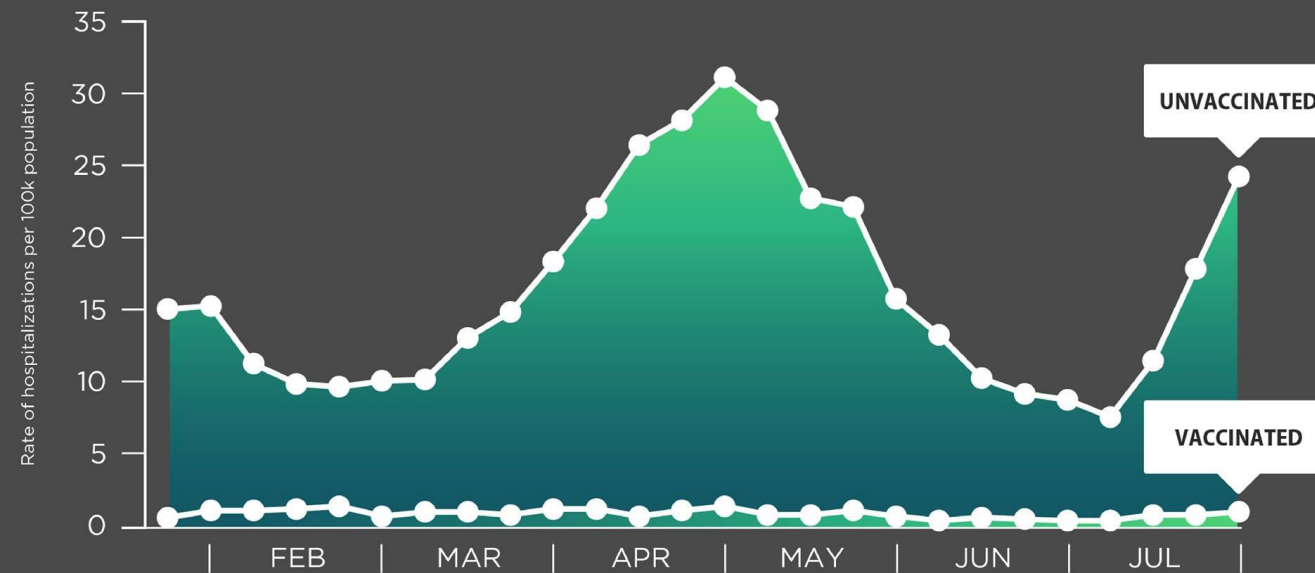
Présence de symptômes persistants après un Covid-19 : pas une CI à la vaccination.

2 exceptions à cette recommandation de dose unique :

- personnes immunodéprimées : 2 doses de vaccins recommandées après un délai de 3 mois après le début de l'infection.
- personnes qui ont présenté un Covid après une 1ère dose vaccinale : la 2nde dose doit être administrée de 3 à 6 mois après l'infection.

Unvaccinated people are **17x more likely** to be hospitalized due to COVID-19

JAN. 30–JUL. 24, 2021



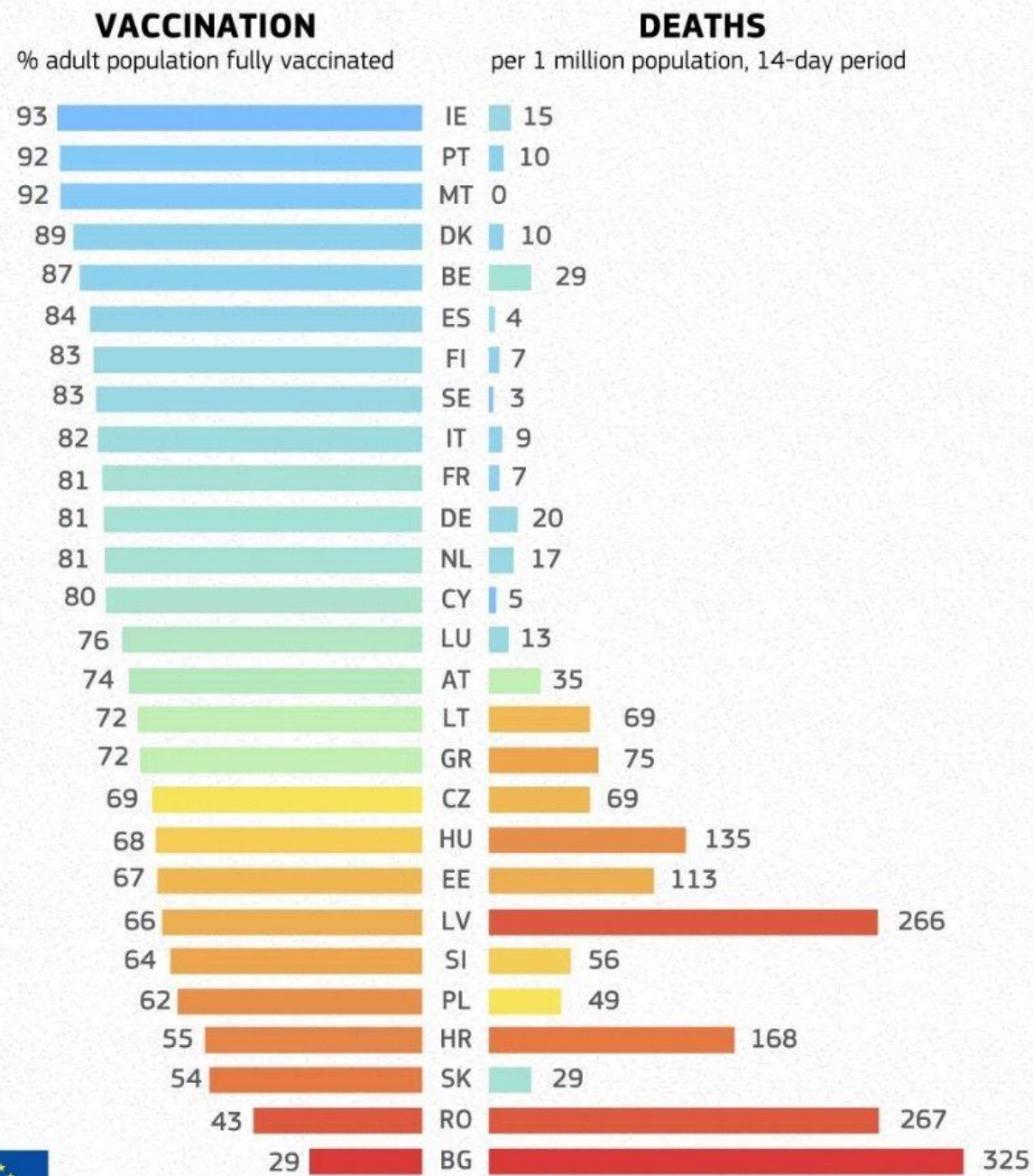
cdc.gov/coronavirus

CS326537-A 09/01/2021

Efficacité des vaccins en France - 2021-09-03

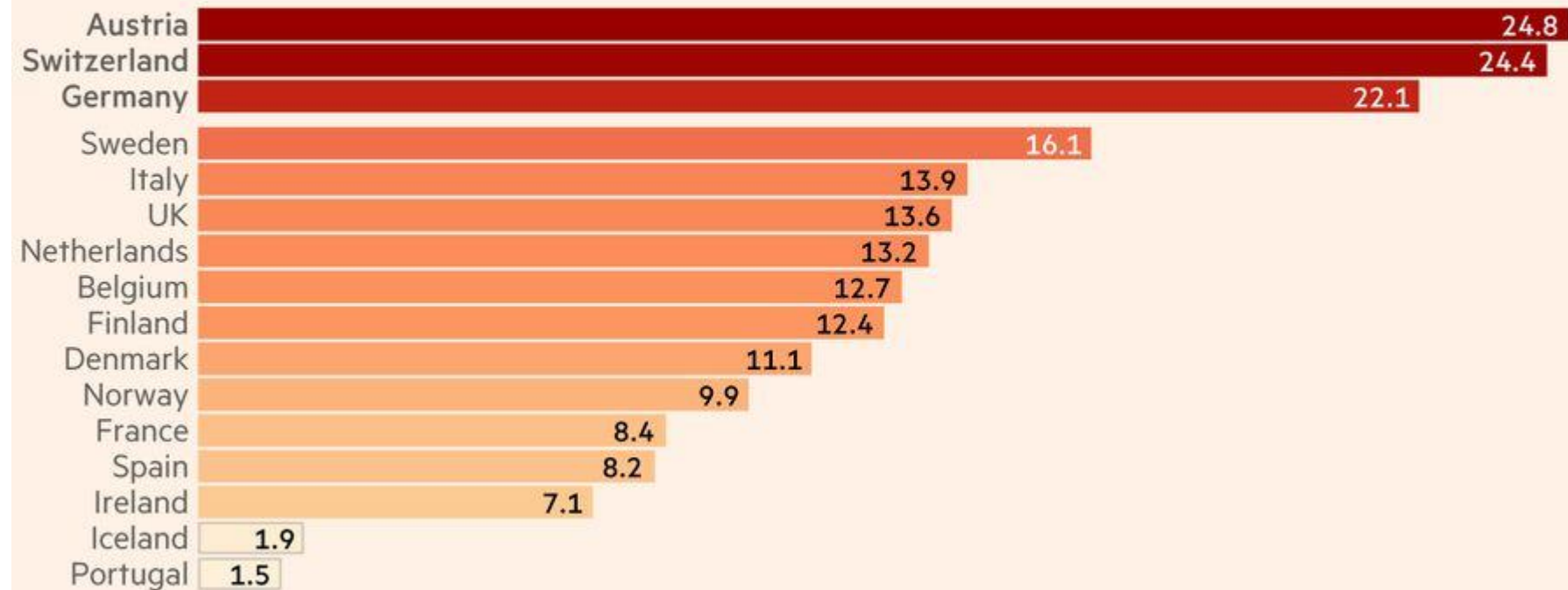
	Non vaccinés	Complètement vaccinés
Incidence tests positifs pour 100 000 hab	405 = 8 fois + de cas	50
% des admissions en soins critiques	80%	14%
% des admissions en hospitalisation conventionnelle	76%	18%
Entrées en soins critiques pour 1 million de personnes	34 patients = 10 fois + d'hospitalisations en réa	3,4 patients
Entrées en hospitalisation conventionnelle pour 1 million de personnes	111	16

Nouveaux chiffres de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees) du ministère de la Santé



German-speaking countries have the highest shares of unvaccinated people in western Europe

Share of population aged 12+ that has not had any Covid vaccine dose (%)



Source: FT analysis of figures from national sources and Our World in Data. Rates shown are as of November 9
© FT

La vaccination peut-elle être utilisée en post-exposition ?

Aucune étude réalisée à ce sujet.

Vu période d'incubation (5 j en médiane) et délai entre la 1^{ère} dose vaccinale et protection conférée par les vaccins ARN (10 à 15 jours), la **vaccination ne constitue probablement pas une stratégie efficace pour prévenir la maladie de cette exposition particulière.**

⇒ Autorités de santé recommandent que les personnes ayant eu une exposition connue au SARS-CoV-2 ne devraient pas se faire vacciner avant la fin de leur période de quatorzaine.

Certains pays comme UK ont choisi **d'utiliser le vaccin autour des cas.** ⇒ suivre éventuelles études.

Résidents d'EHPAD ou d'USLD, où l'exposition et la transmission du SARS-CoV-2 peuvent se produire de manière répétée pendant de longues périodes : vaccination recommandée quels que soient les antécédents d'exposition ; par ailleurs, la vaccination pourrait prévenir la maladie chez les sujets contacts de sujets contacts (2^{ème} génération de cas).

Covid-19 – Les vaccins

**Les vaccinés peuvent-ils être contaminés ?
Les vaccinés peuvent-ils transmettre la maladie ?**

Effet des vaccins ARNm sur la transmission?

Data to Support Efficacy Against Asymptomatic Infection

Table 1: Summary of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections as Measure by Scheduled Nasopharyngeal Swabs Prior to 2nd Injection, Per Protocol

RT-PCR NP Swab Results	mRNA-1273 N=14,134		Placebo N=14,073	
	n	%	N	%
No documented COVID-19 symptoms between 1 st injection and 2 nd injection	14	0.1%	38	0.3%

MODERNA

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine

L.R. Baden, H.M. El Sahly, B. Essink, K. Kotloff, S. Frey, R. Novak, D. Diemert, S.A. Spector, N. Rouphael, C.B. Creech, J. McGettigan, S. Khetan, N. Segall, J. Solis, A. Brosz, C. Fierro, H. Schwartz, K. Neuzil, L. Corey, P. Gilbert, H. Janes, D. Follmann, M. Marovich, J. Mascola, L. Polakowski, J. Ledgerwood, B.S. Graham, H. Bennett, R. Pajon, C. Knightly, B. Leav, W. Deng, H. Zhou, S. Han, M. Ivarsson, J. Miller, and T. Zaks, for the COVE Study Group*

Infos Flash Spécial « Vaccination anti-Covid »
Odile Launay – 21/01/2021

Les vaccins sont-ils efficaces contre les infections asymptomatiques ?

ECs de phase 3 des vaccins à ARN approuvés ont été élaborés afin de démontrer une **efficacité contre la maladie Covid-19 symptomatique**, la recherche d'infection n'étant réalisée qu'en cas de symptômes.

1ers résultats en faveur d'une excellente efficacité contre les épisodes symptomatiques de Covid-19 et contre les formes graves de la Covid-19, mais pas encore de résultats consolidés concernant la protection contre l'infection asymptomatique par le SARS-CoV-2 ou sa transmissibilité.

Vaccin Moderna : 1 PCR nasopharyngée réalisée avant 2ème dose $\Rightarrow$ **39** sujets avec PCR SARS-CoV-2 positive sans signe clin. dans gr. placebo contre **15** dans gr. vaccin. Intéressant, effet possible sur infections asymptom., mais ne permettent pas de conclure à ce stade.

EC du **vaccin d'AstraZeneca** (vecteur ChAdOX1) : 1 partie des participants : un prélèvt hebdomadaire systématique pour détecter infections asymptom. ; schéma avec ½ dose lors de la 1ère injection protégeait à 58 % contre infections asymptom. ; celui avec pleine dose vaccinale lors de la 1ère injection n'apportait par contre pas de protection significative en ce sens.

Nécessaire d'attendre données complémentaires pour juger éventuel effet de certains vaccins sur la transmission, mais **résultats seront certain - spectaculaires que l'effet sur les formes symptomatiques.**

Efficacité de la vaccination sur la transmission:

En prenant les chiffres les plus pessimistes (variant Delta donc) : 2 fois - de chances de l'attraper (et de le transmettre), 3 fois - de chance de le transmettre (contagieux 3 fois - de temps y compris en étant asymptomatique).

Explication:

Persephone n'est pas vaccinée et fréquente des non vaccinés, Demeter est vaccinée et fréquente des vaccinés. Elle sont positive asymptomatiques toute les 2 et l'ignorent. Dans les dix jours à venir :

- Persephone va contaminer 5 personnes, qui contaminent à leur tour 5 personnes. On a rapidement 125 positifs, 12 malades, 1 hospitalisé, et ça continue de courir.
- Demeter va contaminer 2 personnes, qui vont à leur tour contaminer 2 personnes. Sur le même cycle, on a donc 8 positifs, probablement aucun malade, et probablement aucun hospitalisé. Alors certes oui ça va continuer de courir, mais nettement - rapidt et avec bien - de conséquences.

En atteignant un certain seuil de couverture vaccinale, limiterait-on la circulation de la maladie ?

1ères phases de la campagne de vaccination : objectif de protéger les personnes à risque de complications pour éviter décès et hospitalisations.

Si l'on démontre que la vaccination Covid-19 est efficace contre l'infection virale (et pas seulement la maladie), et donc contre la transmissibilité du virus, il sera alors intéressant d'atteindre un certain seuil de couverture vaccinale afin de favoriser l'immunité de groupe, et ainsi protéger indirectement les personnes qui ne peuvent pas être vaccinées, voire permettre l'interruption de l'épidémie.

Covid-19 – Les vaccins

Quelle est la durée de la protection vaccinale ?

La 3ème dose

Pfizer vs Moderna pour les rappels (doses, ..)

Combien de doses faudra-t-il ?

Vaccins – Rapport bénéfice-risque global

Après 8 mois de vaccination et > 5 milliards de doses

3. Combien de temps dure la protection immunitaire conférée ?

Encore un peu tôt pour savoir exactement combien de temps, mais observations accumulées = rassurantes.

- **Pfizer-BioNTech** : [Etude inédite \(28 juin 2021 dans Nature\)](#) : réponse immunitaire des personnes complètement vaccinées est même + durable qu'envisagée en 1er lieu.

Pour quantifier précisément cette réponse immunitaire : pas contents de mesurer la quantité d'Ac dans le sang, ont également extrait des échantillons des ganglions lymphatiques jusqu'à 15 sem après la 1ère dose sur 14 personnes vaccinées ⇒ chez tous ces vaccinés les centres germinatifs étaient encore présents et actifs (= le système immunitaire continue à produire des lymphos B, qui synthétisent les Ac et incarnent la mémoire immunitaire qui permet au corps de lutter contre le virus, même longtemps après la vaccination ou l'infection.

« Habituellement, en 4 à 6 sem on n'observe presque plus rien »

⇒ l'immunité conférée par le vaccin de Pfizer-BioNTech pourra probablement résister aux futures évolutions du SARS-CoV-2.

Difficile de savoir combien de temps la protection durera, mais pourrait durer plusieurs années.

- **Moderna** : confère aussi une protection durable. [Article dans NEJM](#) le 10 juin 2021 : essais sérologiques sur personnes ayant reçu le mRNA-1273 = haut niveau d'Ac 6 mois après la 2nde dose = très bon résultat, signe que cette protection est, elle aussi, durable.

Vaccins – Rapport bénéfice-risque global

Après 8 mois de vaccination et > 5 milliards de doses

3. Combien de temps dure la protection immunitaire conférée ?

Paradoxe: dans plusieurs pays du monde fortement vaccinés : net rebond des contaminations sans hausse équivalente des décès.

Etude US – 800 000 vétérans de l'armée US (= 2,7% de la pop.), dont 498 148 complètement vaccinés - 1^{er}/02 à 1^{er}/10/2021 (inclut donc l'émergence du variant Delta) :

Protection contre la contamination induite par la vaccination : chute de manière spectaculaire en qqes mois.

Efficacité contre la contamination passée :

- de 86,4 % à 13,1 % pour Janssen ;
- de 89,2 % à 58 % pour Moderna ;
- de 86,9 % à 43,3 % pour Pfizer-BioNTech.

Globalement, les 3 vaccins : protection contre contamination passe **de 87,9 % à 48,1 %** = chute d'efficacité de près de la moitié !

Mais pas de baisse contre le risque de décès +++

chez > 65 ans, Moderna conserve la + forte protection contre risque de décès : 75,5 %.

Pfizer-BioNtech et Janssen protègent respectivement de la mort à 70,1% et 52,2 % Futura Sciences

Vaccins – Rapport bénéfice-risque global

Après 8 mois de vaccination et > 5 milliards de doses

3. Combien de temps dure la protection immunitaire conférée ?

Paradoxe: dans plusieurs pays du monde fortement vaccinés : net rebond des contaminations sans hausse équivalente des décès.

Reprise épidémique sans impact significatif sur la mortalité
= le virus continue à circuler et pourrait toujours être amené à muter

Les vaccins ne doivent pas être considérés comme la solution miracle à l'épidémie et "*doivent être accompagnés de mesures supplémentaires pour les personnes vaccinées et non vaccinées, notamment le port du masque, le lavage des mains et la distanciation physique.*"

Durée de l'immunité

Ce virus hautement infectieux donne une **véritable immunité qui dure au moins une année et certainement plus**, l'observation se faisant en temps réel.

Infections répétées : dossiers anecdotiques, pas assez bien établis et trop peu nombreux pour remettre en cause cette notion d'immunité induite par le virus. Expérimentations animales : prouvent que **la surinfection n'est guère possible**. Et que **l'immunité induite après l'infection tient la route**.

Baisses d'Ac au fil du temps : tout à fait classiques dans ce type d'infection sans persistance virale et cela ne remet pas en cause - quel que soit le titre d'anticorps - la possibilité d'une réponse immune secondaire forte.

Quels soient les antigènes (lysats, ARNm, recombinants, protéiques) et les voies d'inoculation : tout lieu d'être **optimiste sur la réponse immune de l'organisme et la protection induite**.

Reste à savoir quelle sera la durée de cette immunité. Mais **les rappels vaccinaux seront là pour rebooster**.

CORRESPONDENCE

Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination

TO THE EDITOR: We recently reported the results of a phase 1 trial of a messenger RNA vaccine, mRNA-1273, to prevent infection with SARS-CoV-2; those interim results covered a period of 57 days after the first vaccination.^{1,2} Here, we describe immunogenicity data 119 days after the first vaccination (90 days after the second vaccination) in 34 healthy adult participants in the same trial who received two injections of vaccine at a dose of 100 μ g. The injections were received 28 days apart. The recipients were stratified according to age (18 to 55 years, 56 to 70 years, or ≥ 71 years), and the assays used have been described previously.^{1,2}

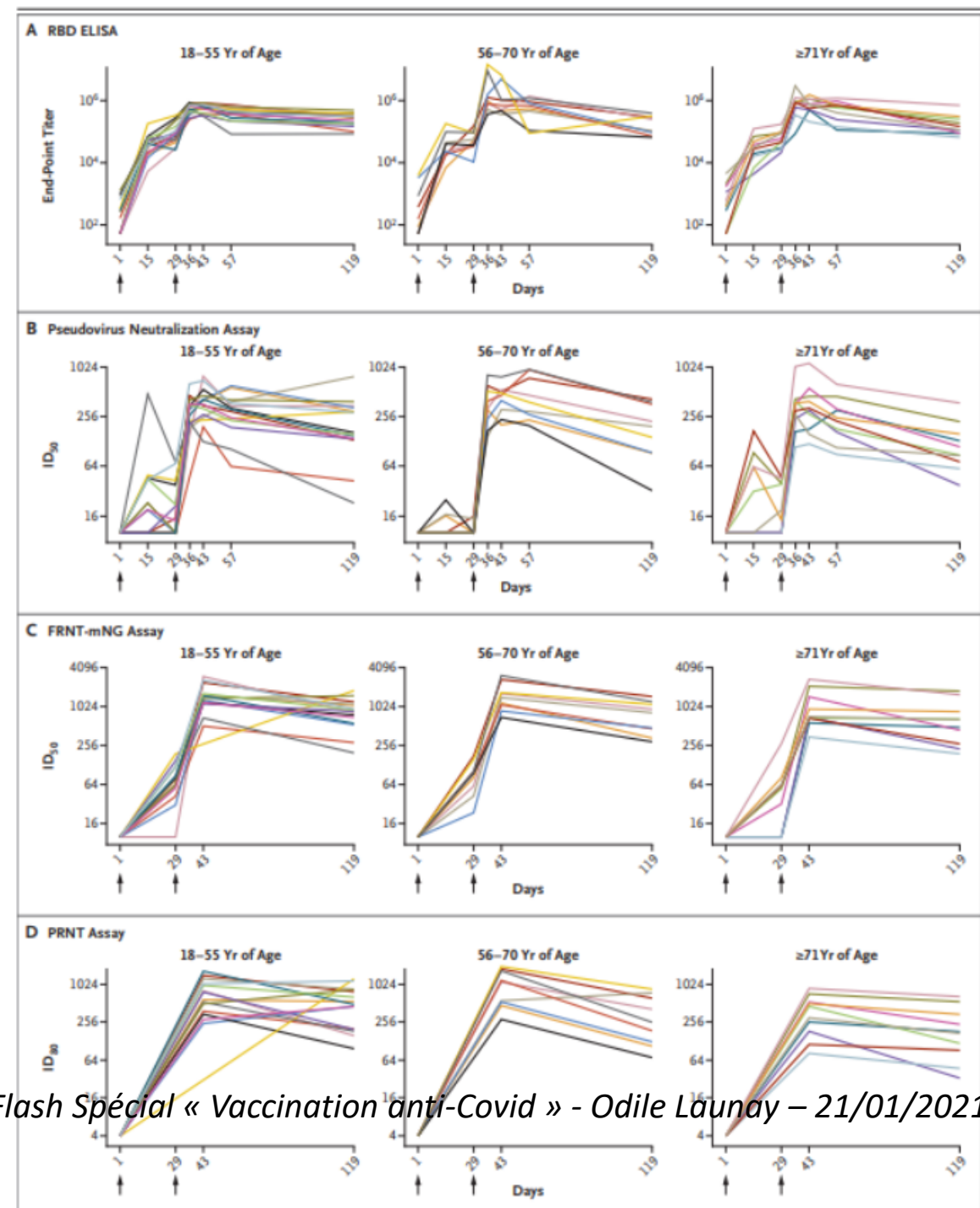
At the 100- μ g dose, mRNA-1273 produced high levels of binding and neutralizing antibodies that declined slightly over time, as expected, but they remained elevated in all participants 3 months after the booster vaccination. Binding antibody responses to the spike receptor-binding domain were assessed by enzyme-linked immunosorbent assay. At the day 119 time point, the geometric mean titer (GMT) was 235,228 (95% confidence interval [CI], 177,236 to 312,195) in participants 18 to 55 years of age, 151,761 (95% CI, 88,571 to 260,033) in those 56 to 70 years of age, and 157,946 (95% CI, 94,345 to 264,420) in those 71 years of age or older (Fig. 1).

Serum neutralizing antibodies continued to be detected in all the participants at day 119. On a pseudovirus neutralization assay, the 50% inhibitory dilution (ID_{50}) GMT was 182 (95% CI, 112 to 296) in participants who were between the ages of 18 and 55 years, 167 (95% CI, 88 to 318) in those between the ages of 56 and 70 years, and 109 (95% CI, 68 to 175) in those 71 years of age or older. On the live-virus focus re-

duction neutralization test mNeonGreen assay, the ID_{50} GMT was 775 (95% CI, 560 to 1071), 685 (95% CI, 436 to 1077), and 552 (95% CI, 321 to 947) in the same three groups, respectively. On the live-virus plaque-reduction neutralization testing assay, the 80% inhibitory dilution GMT was similarly elevated at 430 (95% CI, 277 to 667), 269 (95% CI, 134 to 542), and 165 (95% CI, 82 to 332) in the same three groups, respectively (Fig. 1).

At day 119, the binding and neutralizing GMTs exceeded the median GMTs in a panel of 41 controls who were convalescing from Covid-19, with a median of 34 days since diagnosis (range, 23 to 54).² No serious adverse events were noted in the trial, no prespecified trial-halting rules were met, and no new adverse events that were considered by the investigators to be related to the vaccine occurred after day 57.

Although correlates of protection against SARS-CoV-2 infection in humans are not yet established, these results show that despite a slight expected decline in titers of binding and neutralizing antibodies, mRNA-1273 has the potential to provide durable humoral immunity. Natural infection produces variable antibody longevity^{3,4} and may induce robust memory B-cell responses despite low plasma neutralizing activity.^{4,5} Although the memory cellular response to mRNA-1273 is not yet defined, this vaccine elicited primary CD4 type 1 helper T responses 43 days after the first vaccination,² and studies of vaccine-induced B cells are ongoing. Longitudinal vaccine responses are critically important, and a follow-up analysis to assess safety and immunogenicity in the participants for a period of 13 months is ongoing. Our findings provide support for the use of a 100- μ g dose of mRNA-1273 in an ongoing



Effet des vaccins à long terme : efficacité

Plusieurs études observationnelles sur la persistance de la protection vaccinale au cours du temps : la plupart : **baisse de protection vaccinale significative contre l'infection** asymptomatique ou symptomatique, au moins en partie, **attribuable à l'émergence du variant delta dans la population.**

Une étude anglaise* $\Rightarrow$ efficacité de Pfizer :

- 92 % 14 j après la 2^e dose,
- 90 %, 85 % et 78 % après 30, 60 et 90 j

(69 % vs. 61 % à 90 j pour AstraZeneca).

Mais n'ont pas fait le distinguo entre les infections a- ou peu symptomatiques et les Covid-19 graves ou sévères.

Limites méthodo : évol. du contexte épidémique et des mesures mises en œuvre pour lutter contre l'épidémie (pratiques de dépistage et respect des gestes barrières).

Pas de randomisation : biais potentiels pour comparaison des groupes vaccinés et non vaccinés.

* Pouwels, K.B. *et al.* Préimpression à l'Université d'Oxford <https://www.ndm.ox.ac.uk/files/coronavirus/covid-19-infection-survey/finalfinalcombinedve20210816.pdf> (2021).

Effet des vaccins à long terme : efficacité

Données d'efficacité à 6 mois d'EC de ph III : publiées unikt pour Comirnaty (preprint) (n=40 000).

> déc 2020 :

- ✓ participants du groupe placebo ont pu devenir éligibles à la vaccination
- ✓ l'essai s'est poursuivi en ouvert.

Pdt la période en aveugle :

- 51 % des participants de chaque groupe ont eu un suivi de 4 à 6 m après la 2^e dose,
- 8 % des receveurs de vaccin et 6 % des receveurs de placebo ont eu un suivi > à 6 m après la 2^e dose.

⇒ Efficacité globale de la vaccination entre J7 post-2^e dose et 6 mois : excellente sur les cas de Covid symptomatiques (91,3 %), mais **diminuait avec le temps** :

96,2 % entre 7 j et 2 m après 2^{nde} dose,

90,1 % entre 2 et 4 m

83,7 % entre 4 et 6 m.

Covid-19 – Les vaccins

**Les résultats de la vaccination anti Covid :
tolérance**

Vaccins – Tolérance
Voir aussi à chaque vaccin et à
Vaccins à RNAm

« Crises sanitaires » - Covid-19

Tolérance des vaccins – Méfiance et attirance !!!



Margaret Keenan, Britannique de 90 ans, 8 déc 2020, 1ère personne au monde vaccinée contre le Covid-19 - vaccin Pfizer et BioNTech.



Sandra Lindsay, infirmière à New York, 1ère personne à se faire vacciner aux Etats-Unis, 14 déc 2020



Svein Andersen, premier patient de Norvège - vaccin Pfizer-BioNTech, à Oslo, le 27 décembre

« Crises sanitaires » - Covid-19

Tolérance des vaccins

Exemple de la Suisse:

La Suisse a commencé à vacciner dès le 23 décembre dans certains cantons, et officiellement le 11 janvier. À date du 21 janvier, sur 170'000 personnes vaccinées, SwissMedic dénombre:

- 42 déclarations d'effets indésirables;
- dont 26 sont des réactions légères, déjà identifiées dans les essais vaccinaux,
- et 16 ont trait à des effets indésirables graves, parmi lesquels cinq décès.

Les cinq décès concernent des personnes âgées de 84 à 92 ans, décédées de pathologies «fréquentes dans cette tranche d'âge». Pour l'heure, l'agence réglementaire exclut un rôle causal des vaccins:

«Malgré la proximité temporelle entre l'injection du vaccin et le décès, on ne peut concrètement, dans aucun de ces cas, soupçonner la vaccination d'être la cause du décès.»

2300 personnes de plus de 85 ans décèdent tous les mois en Suisse. Les deux doses de vaccin étant espacées de 3 semaines environ, il est inévitable de constater des décès ayant un lien temporel – mais pas nécessairement causal – avec les vaccinations Covid-19. SwissMedic:

« Crises sanitaires » - Covid-19

Tolérance des vaccins

Blaise Genton (Unisanté), responsable médical de la campagne de vaccination vaudoise :
«Quand on vaccine en EMS, la probabilité de mourir d'une femme de 90 ans dans la semaine est de 2,5 pour mille. Si on vaccine 1000 personnes, on aura 2 à 3 morts par coïncidence. C'est ce qui arrivé à Lucerne, en lien peut-être un antécédent de grosse réaction au vaccin contre la grippe. On va avoir des décès après la vaccination, par pure coïncidence.»

«A chaque fois qu'on introduit un nouveau vaccin, le reporting explose. Il y a de tout! Parce qu'on surveille comme du lait sur le feu et qu'on est obligé de signaler. Si un patient nous dit «j'ai les cheveux roses à cause du vaccin», on est presque obligés de signaler.»

« Crises sanitaires » - Covid-19

Tolérance des vaccins

Exemple de la Norvège:

A ce jour, seule la Norvège a modifié ses recommandations suite à la détection de 33 décès post-vaccinaux, afin de d'inviter les médecins à évaluer l'opportunité de vacciner les personnes âgées très fragiles ou malades. Il s'agit d'une simple précaution, l'agence norvégienne du médicament estimant par ailleurs que les données disponibles ne permettent pas d'incriminer les vaccins.

« Crises sanitaires » - Covid-19

Tolérance des vaccins

Exemple de la France:

1er rapport de PV (15/01/2021) (but: détecter des effets indésirables nouveaux et/ou graves non identifiés dans les ECs) :

135 événements indésirables chez **388 730** personnes vaccinées. Délai de survenue médian : < 1 jour
9 cas de décès au 19 janvier 2021, tous des personnes > 85 ans avec d'importantes comorbidités (démence, infarctus, épilepsie, état fragile ou grabataire...). Aucun considéré comme lié au vaccin.

113 (83,7%) : non graves et attendus, en partic. réactogénicité et malaises post-vaccinaux

22 (16,3%) : cas graves (Cf déf. Réglem. Internat. de PV)

29 (21,5%) : classés comme inattendus.

Parmi ces cas, 8 (27,6%) = cas graves (1 décès, 3 fibrillation auriculaire (dont un avec poussée d'IC), 1 tachycardie, 1 dissection aortique, 1 éructation répétées toutes les 2-3 sec ayant duré >12 h et conduit à 1 nuit d'hospitalisation), 1 myalgies prolongée avec raideur nucale.

Signal potentiel concernant un risque de tachycardie actuellement en cours d'investigation.

9 cas de décès ont été analysés. Personnes âgées, pour la plupart lourdes comorbidités.

Au vu des connaissances actuelles rien ne permet de conclure que les décès rapportés sont liés à la vaccination.

« Crises sanitaires » - Covid-19

Tolérance des vaccins

Événements intercurrents

Si 60 millions de Français vaccinés d'un coup demain, dans les 2 mois suivants :
20.000 infarctus du myocarde, 400 diagnostics de SEP, > 140 narcolepsies et 6.500 fractures du poignet.
Sans que cela n'ait aucun lien avec le vaccin puisque ce sont des statistiques calculées sur ces dernières années.

Quels que soient les événements consécutifs à une vaccination, il faut donc distinguer les "événements intercurrents", qui sont le résultat d'une coïncidence, et les réactions ou effets secondaires à proprement parler, qui peuvent être mis sur le compte de la vaccination.

« Crises sanitaires » - Covid-19

Tolérance des vaccins

Les vaccins Covid-19 peuvent-ils rendre les femmes stériles ?

Non, les vaccins anti-infectieux ne peuvent pas rendre les femmes stériles.

Il a été évoqué qu'un ARN codant pour la protéine Spike puisse entraîner la production d'anticorps contre des protéines humaines impliquées dans la gestation (comme la syncytine-1), mais aucun fait ne vient étayer cette supposition.

Quels sont les effets indésirables les plus fréquents des vaccins à ARN ?

Grande majorité des Els lors des ECs : **le lendemain de la vaccination et durent habituellement < 3 jours.**

Classiques et relativement attendus, 1 peu + fréquents qu'avec les vaccins habituellement utilisés : rougeur au point d'injection, fatigue, maux de tête, douleurs musculaires, frissons ou fièvre. C'est ce que l'on appelle la « **réactogénicité** ».

Effets généraux : **+ fréquents après la 2^{ème} dose de vaccin et chez personnes + jeunes.**

Le + svt minimales à modérés et durent en moy. 2 à 3 jours.

Comme pour toute autre vaccination, personnes vaccinées doivent être averties de la possibilité de tels effets. Prise de paracétamol possible, mais pour le moment pas recommandée de manière préventive.

Parmi les symptômes généraux : dans le gr. placebo, 23 % des sujets ont eu des **maux de tête** (contre 59 % dans le gr. vacciné) et 23 % ont rapporté une **fatigue** (contre 65 % dans le gr. vacciné) dans les 7 j suivant la 2^{ème} dose dans l'EC de Moderna. Dans l'EC de Pfizer, chiffres du même ordre.

Survenue plus fréq. **d'adénopathie(s) axillaire(s)** dans le gr. des volontaires vaccinés (0,3 et 1,1 % dans les essais de Pfizer et Moderna respectivement) que parmi ceux du placebo.

Les vaccins à ARN sont-ils responsables de paralysie faciale ?

Plusieurs cas de paralysie faciale ont été rapportés dans Ecs de Pfizer-BioNTech et Moderna.

Pfizer : 4 cas de paralysie faciale dans le groupe des participants vaccinés, dont 2 attribués au vaccin, **contre 0 dans le groupe placebo**. PF apparue J 37 après la dose 1 (ce participant n'a pas reçu la dose 2) et les j 3, 9 et 48 après la dose 2 pour les 3 autres.

Moderna : 3 cas dans le groupe vacciné et 1 dans le groupe placebo.

Fréquence de survenue de PF parmi volontaires vaccinés : proche de ce qui est attendu en pop. générale (15 à 30 pour 100 000 personnes). Donc pas de signal en faveur d'un tel effet indésirable après vaccination, mais ces événements font l'objet d'une surveillance particulière depuis la mise sur le marché des vaccins.

Peut-il y avoir des effets indésirables graves avec les vaccins à ARN ?

a) Données dans les ECs

« Événements » indésirables graves (lien avec le vaccin?), $\neq$ « effets » indésirables (pense qu'il y a un lien de cause à effet, et pas seulement un lien chronologique).

- EC ph 2/3 du vaccin Pfizer : **événements indésirables graves** pas $>$ dans gr. « vaccin » par rapport au gr. « placebo » (0,6 % chez vaccinés, 0,5 % chez placebo). Idem dans EC Moderna (1 % dans les deux groupes). La plupart : considérés par les investigateurs comme non liés au vaccin (appendicites, cholécystites, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, etc.).
- **Très rares évènements graves considérés comme liés à la vaccination.** EC Pfizer : 19 000 participants gr. Vaccin : 1 lésion à l'épaule (injection par erreur du vaccin en intra-articulaire ?), 1 arythmie ventriculaire pdt 8 j, et 1 adénomégalie axillaire. DEC Moderna : 15 000 participants gr. Vaccin : 1 cas de vomissements importants, 2 cas de gonflement transitoire du visage, et 1 cas de polyarthrite rhumatoïde (lien entre la vaccination et cette maladie difficile à assurer). Aucune réaction anaphylactique grave n'a été rapportée à la vaccination dans ECs Pfizer et Moderna, mais personnes avec ATCD allergiques graves pas incluses dans les essais.

Peut-il y avoir des effets indésirables graves avec les vaccins à ARN ?

b) Données depuis la mise sur le marché

Plusieurs cas de « **réactions allergiques graves immédiates** » ; certaines déjà connues pour un terrain d'allergie. USA, au 23/12/2020, CDC ont identifié **21 cas d'anaphylaxie pour 1,8 M de doses administrées** (<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm>). Cela représente donc une fréquence de survenue de **11 par million de vaccinés** (à mettre en regard de la fréquence des **accidents allergiques graves de 1 pour un million de vaccinés avec l'ensemble des vaccins commercialisés**, ou des **anaphylaxies alimentaires estimées à 79 par million chaque année en France**). 7 avaient des antécédents d'anaphylaxie. Accident anaphylactique s'est résolu chez 20 (pas de suivi pour 1). 71 % des événements : survenus dans les 15 mn suivant l'injection, 14 % entre 15 et 30 mn.

Données accumulées donc rassurantes et rapport bénéfice/risque très nettement en faveur de la vaccination pour les populations chez lesquelles elle est recommandée.

Rappeler que le taux de létalité de l'infection à SARS-CoV-2 est estimé à 0,5-1,4 %, et dépasse 10% après 70 ans.

Voir aussi au chap. « Tolérance des vaccins »

Petit rappel des termes « hypersensibilité », « allergie » et « anaphylaxie »

L'hypersensibilité est un terme assez général qui désigne la survenue de phénomènes délétères après exposition à un aliment, un médicament, une autre substance... Plus précisément, lorsque l'hypersensibilité est due à une réponse immunitaire (anormale et excessive) vis-à-vis d'un antigène exogène, **on parle d'allergie**. Les hypersensibilités immunologiques sont de 4 types ; **l'anaphylaxie appartient au type 1**.

L'anaphylaxie est une forme rare et grave d'allergie et affecte un ou plusieurs organes avec une intensité variable : urticaire, oedème du visage et des voies aériennes supérieures (oedème de Quincke), difficultés respiratoires, crise d'asthme (bronchospasme), signes digestifs (douleurs abdominales, nausée, vomissement, diarrhée) ou choc anaphylactique. Les symptômes apparaissent très rapidement, dans les minutes ou dans l'heure suivant le contact avec l'allergène.

Les personnes avec des antécédents d'allergie peuvent-elles se faire vacciner avec un vaccin à ARN ?

CI : antécédents d'hypersensibilité à un des composants du vaccin, en particulier au PEG, ou antécédent d'allergie au polysorbate (risque d'allergie croisée avec le PEG contenu dans le vaccin).

PEG = constituant des macrogols; présent dans différents médicaments tels que les interférons pégylés (alpha dans le traitement de certaines hépatites virales et anti-cancéreux, et bêta dans le traitement de la SEP), les facteurs de croissance hématopoïétique pégylés (G-CSF et EPO), la naloxone pégylée, certaines chimiothérapies (irinotécan, asparaginase et doxorubicine pégylés), le certolizumab pégylé, et le facteur VIII pégylé. On peut également trouver du PEG dans l'enrobage de nombreux traitements (antibiotiques, AINS...) ; dans la situation d'une réaction à ces traitements, l'allergène est exceptionnellement le PEG.

Fédération française d'allergologie a recommandé que les antécédents d'allergie ou d'anaphylaxie ne constituent pas une CI systématique.

Les personnes avec des antécédents d'allergie peuvent-elles se faire vacciner avec un vaccin à ARN ?

Recommandations :

- antécédent d'anaphylaxie (survenue rapide d'un oedème laryngé, d'une détresse respiratoire, d'un choc...) à un traitement contenant du PEG ou du polysorbate, et bilan allergologique d'imputabilité non fait : vaccination différée en attendant le bilan allergologique, ou avis allergologique si bénéfice majeur à la vaccination (facteurs de risque et exposition par exemple).
- anaphylaxie prouvée au PEG : pas de vaccination, ou avis allergologique si bénéfice majeur à la vaccination.
- antécédent de réaction d'allure allergique tardive (survenant au-delà d'1 heure) au PEG ou au polysorbate, ou à une autre substance : vaccination et surveillance « standard » (15 mn).
- antécédent de réaction immédiate mais sans signe de gravité à un médicament ou une autre substance (par exemple urticaire isolée ou oedème du visage après une prise de Ciflox®, dont l'enrobage contient du polysorbate) : vaccination puis surveillance prolongée (1 h).
- antécédent d'anaphylaxie à un médicament connu avec identification de l'allergène (différent du PEG ou du polysorbate) après bilan allergologique : vaccination puis surveillance 1h.

En pratique, l'administration du vaccin Pfizer-BioNTech doit avoir lieu dans une structure capable de gérer une réaction d'hypersensibilité immédiate grave. Toutes les personnes vaccinées doivent être observées pendant 15 minutes (1 heure pour les personnes ayant un antécédent d'anaphylaxie (oedème laryngé, détresse respiratoire, choc). En cas de réaction allergique grave ou immédiate après la 1ère dose, la 2nde est contre-indiquée.

Myocardite

Davantage que la vaccination, être malade du virus accroît le risque de myocardite.

- Etude des Centres de prévention et de lutte contre les maladies (CDC) (données de consultations dans > 900 hôpitaux) :
Patients atteints du Covid-19 entre mars 2020 et janv 2021 : en moy. quasiment 16 fois + de chances de développer une myocardite que ceux n'ayant pas contracté le virus.
Risque + prononcé chez les < 16 ans, ainsi que > 50 ans. Enfants, certains cas de myocardites peuvent correspondre à un syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique (PIMS ou MIS-C).
- Etude israélienne fin 08/2021, NEJM : risque de développer une myocardite :
 - ✓ après l'injection d'un vaccin à ARN messager (celui de Pfizer) : multiplié par 3.
 - ✓ associé à infection par le coronavirus : multiplié par 18 .
- Balance bénéfice-risque clairement en faveur de la vaccination, notamment dans le contexte de la flambée actuelle de l'épidémie liée au variant Delta

Myocardite

On pense désormais que les vaccins ARN augmentent le risque de myocardite ou plus rarement de péricardite – surtout chez les jeunes adultes et les adolescents, et à l'issue de la 2ème dose.

- **Dans le cas général**, risque de conséquences graves d'une infection Covid-19 est absolument sans commune mesure. Donc consensus médical pour estimer que la balance bénéfices-risque est très clairement en faveur du vaccin chez les adultes.
- **Chez les adolescents**. Question un peu plus délicate (adolescents + susceptibles de faire des myocardites et beaucoup moins exposés aux conséquences néfastes de Covid-19).

CDC US : estimaient en juillet 2021 le risque de myocardite chez les 12-19 ans à ~ 10 cas / 1 M de vaccinés

D'où des **positions parfois contrastées selon les pays**:

- USA et la plupart des pays d'Europe, dont Italie, Espagne, France : recommandent la vaccination de tous les adolescents (id. depuis fin août pour Suisse et Allemagne).
- UK, Norvège : ligne plus prudente et vaccinent les adolescents avec 1 seule dose (au lieu de 2), en attendant d'avoir plus de recul.

Myocardite (et péricardite)

Etude de Tracy Beth Hoeg et al., 8 sept. 2021 sur la plateforme de prépublication MedRXiv.

Ont recalculé la balance bénéfices-risques du vaccin Pfizer chez adolescents :

Rapport moins favorable ⇒ préconisent de s'abstenir de vacciner les adolescents à faible risque Covid ou de se limiter à l'injection d'une seule dose, sur le modèle UK, dans l'attente de données de meilleure qualité.

Nombreuses critiques de cette étude (qui n'est pas encore validée par les pairs, donc publiée) ⇒ **attendre les analyses et d'autres données+++**

Myocardite (et péricardite)

ANSM / EPI-PHARE / (HAS, 8 /12/2021) : nouvelle étude (données du Système National des Données de Santé (SNDS)) : mesurer association entre vaccins Comirnaty et Spikevax et risque de myocardite et péricardite.

Etude cas-témoins sur toutes personnes de 12 à 50 ans hospitalisées en France pour une myocardite ou une péricardite entre 15 mai et 31 août 2021, soit **919 myocardites et 917 péricardites**.

Appariés à 9190 témoins (pour myocardite) et à 9170 témoins (pour péricardite), même âge, sexe et dépt de résidence. Risques de survenue d'une hospitalisation pour myocardite ou péricardite comparés.

Confirme que vaccination par Comirnaty et Spikevax augmente risque de myocardite et péricardite ds les 7 j. Risque + marqué chez jeunes hommes <30 ans en partic. après 2ème dose de Spikevax, même si cas peu fréquents vs. nb élevé de doses administrées.

Vaccination Spikevax ⇒ **132 cas** de **myocardite** supplém. / M de doses administrées (vs. **26,7** pour Pfizer).

Survenue d'1 myocardite soit - fréquente que chez les hommes, mais risque également augmenté chez jeunes femmes <30 ans (excès de cas attribuables à 2ème dose de Spikevax ~ **37** / 1 M de doses.

Risque de **péricardite** : id après Spikevax, surtout après 2ème dose; excès de cas ~ 18 / 1M de doses jeunes hommes.

Dosage plus puissant chez Moderna ⇒ conséquences et effets secondaires un peu plus forts?

Or chez les <30 ans: vaccins + réactogènes. Notamment risque de myocardite + élevé.

Chez les 12-29 ans : risque ~5 fois moindre pour le vaccin Pfizer vs. vaccin Moderna (100 µg)

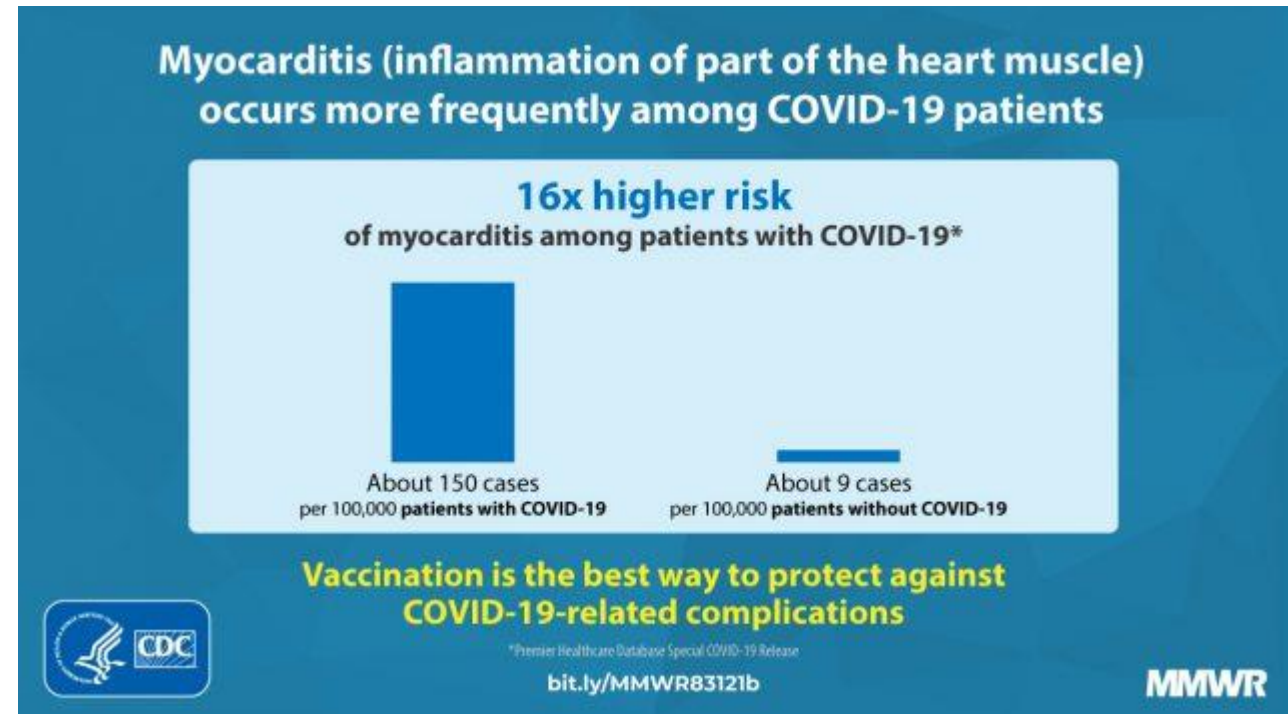
⇒ Pour 3ème injection, Moderna rééquilibre son dosage (à 50 µg d'ARN m = 1 demi-dose).

⇒ Par précaution : < 30 ans : privilégier le Pfizer vs. le Moderna.

Myocardite (et péricardite)

Risque de myocardite selon le CDC :

- dans la population générale, hors Covid19 : 90 cas/million de personnes ;
- avec le vaccin : + 18 cas/million de personnes ;
- patients Covid19 : + 1500 myocardites/million de patients.



Les femmes enceintes peuvent-elles se faire vacciner ?

Très peu probable que ces vaccins présentent un risque pour les femmes enceintes.

1ères études de tératogénicité sur animaux : absence d'effet sur le développement embryonnaire et foetal et l'absence d'effet sur la reproduction ; des études sur les femmes enceintes sont prévues.

Dans ECs des vaccins Pfizer et Moderna, **23 et 13 grossesses inattendues ont eu lieu respectivement**, autant dans gr. vaccinés que dans gr. placebo. Aucun EI chez les femmes enceintes.

En attendant résultats des études vaccination **néanmoins pas proposée aux femmes enceintes sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus.**

Les femmes qui allaitent peuvent-elles se faire vacciner ?

Pas de données, ni sur effets des vaccins COVID-19 à ARN sur le nourrisson allaité ou sur production de lait.

Vaccins à ARN pas considérés comme un risque pour le nourrisson allaité.

HAS ne recommande pas la vaccination en cours d'allaitement pour le moment.

Pour les CDC, une femme qui allaite et qui fait partie d'un groupe ciblé par la vaccination peut choisir de se faire vacciner. En pratique, l'indication peut donc être posée, en tenant compte des connaissances actuelles, chez les femmes allaitantes ayant une exposition importante au virus et/ou des facteurs de risque de Covid-19 grave.

Femmes enceintes – ANSM – Sept 2021

En pratique :

- Les femmes enceintes, à partir du 2e trimestre (16e semaine d'aménorrhée), sont prioritaires pour accéder à la vaccination contre la COVID-19. La vaccination est possible dès le premier trimestre.
- Les vaccins actuellement recommandés sont les vaccins à ARNm (Comirnaty ou Moderna).
- Si une première dose a été administrée en début de grossesse, alors que celle-ci n'était pas encore connue, il n'existe aucun élément inquiétant à ce jour pour la mère et pour l'enfant à naître, quel que soit le vaccin.

S'il n'existe pas d'étude sur le passage dans le lait, les mécanismes biologiques ne laissent pas attendre d'effet attendu chez le nourrisson et l'enfant allaités par une femme vaccinée. La décision de se faire vacciner ou non, dans ce contexte d'allaitement et surtout s'il existe des facteurs de risque, doit se faire en étroite concertation avec son médecin, sa sage-femme ou son gynécologue.

Femmes enceintes ou allaitantes – ANSM – Sept 2021

Femmes enceintes avec comorbidités (surpoids, hypertension, diabète,...) : **risque accru de forme sévère**, notamment au cours du 3e trim.

1) **Vaccins à ARNm** : études chez l'animal = pas de conséquence sur le déroulement de la grossesse ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Données cliniques à compléter.

USA, 30 mars 2021 : > 35 000 femmes enceintes avaient reçu 1 1ère injection d'un vaccin à ARNm (Pfizer 53,9 % et Moderna 46,1 %) au cours de leur grossesse. Fréq. Des Els locaux et systémiques similaire à ce qui est observée dans la pop. générale. A ce jour, les données ne mettent pas en évidence de risque pour la femme enceinte et le futur enfant.

2) Vaccin à vecteur viral Vaxzevria (**AstraZeneca**) : études chez l'animal en cours. Résultats prélim.: pas d'effet nocif sur le développement du fœtus. Données clin. chez la femme enceinte : limitées et ne permettent pas d'exclure un risque. Ce vaccin n'est **pas recommandé à ce jour en France chez les femmes enceintes.**

Les vaccins à acides nucléiques peuvent-ils induire des poussées de maladies auto-immunes ?

Les vaccins à ARN (et les vaccins vectorisés viraux) induisent un « signal d'alerte », améliorant la réponse immunitaire. Les cytokines et les interférons pro-inflammatoires ainsi présents dans l'environnement sont propices au recrutement et à l'activation adéquate des cellules immunitaires, et à l'acquisition de la mémoire immunitaire.

Il existe l'hypothèse selon laquelle cette réponse inflammatoire pourrait être délétère chez certains individus ayant un terrain les prédisposant aux réactions inflammatoires, voire aux maladies auto-immunes. **A ce jour, ce risque n'est que théorique et cela n'a jamais été observé avec aucun vaccin.**

L'ARN du vaccin est composé de nucléotides légèrement différents des nucléotides naturels (pseudo-uridines), afin d'atténuer ce phénomène, et pour qu'il n'aboutisse pas à la destruction de l'ARN par notre système immunitaire avant qu'il n'ait eu le temps d'être traduit.

Dans l'essai clinique de phase 2/3 de Pfizer-BioNTech, un antécédent de maladie dysimmunitaire n'était pas un critère d'exclusion, à la condition qu'elle ne fût pas instable. Avec un suivi médian de 2 mois après la 2ème dose vaccinale, il n'y a pas eu de signal de poussées de maladie dysimmunitaire.

Dans l'essai de Moderna, un cas de polyarthrite rhumatoïde est survenu dans le groupe ayant reçu le vaccin (rappelons que l'incidence de la polyarthrite rhumatoïde est de 1 pour 10 000 en France).

Les personnes atteintes d'une maladie auto-immune ou dysimmunitaire peuvent-elles recevoir un vaccin à ARN ?

Aucune maladie auto-immune ou dysimmunitaire n'est une contre-indication à la réalisation d'un vaccin inerte (tels que les vaccins à acide nucléique), contrairement aux vaccins vivants qui peuvent, eux, déclencher une infection vaccinale si un traitement immunosuppresseur est en cours. Le fait **de présenter une maladie auto-immune ou dysimmunitaire n'est donc pas un critère de contre-indication à la réalisation d'un vaccin Covid-19 non vivant**. Il paraît par contre **raisonnable de décaler la vaccination chez les individus en poussée de leur maladie auto-immune**. Des études observationnelles conduites sur ces groupes de patients pourront préciser l'efficacité et la tolérance des vaccins.

Un antécédent de syndrome de Guillain-Barré (SGB) est-il une contre-indication aux vaccins à ARN ?

Non. Au 9 janvier, aucun cas de syndrome de Guillain-Barré n'a été signalé à la suite de la vaccination parmi les participants aux essais cliniques des vaccins Pfizer-BioNTech ou Moderna, ou parmi les personnes ayant reçu le vaccin depuis sa mise sur le marché. Toute apparition de SGB après vaccination doit être signalée.

Les vaccins à ARN peuvent-ils modifier nos gènes ?

Non. ARN ne pénètre pas dans le noyau des cellules où est l'ADN humain. Synthèse protéique : l'info circule dans le sens ADN→ARN→protéine. Il n'y a pas dans notre organisme d'enzyme permettant d'inverser ce sens. Ainsi, les vaccins ARN ne peuvent pas modifier nos gènes (qui eux sont sous forme d'ADN).

L'ARN viral peut-il être transcrit par des rétrovirus endogènes ?

Cette information circule sur internet mais elle est fausse.

Rétrovirus : virus à ARN capables de « transcrire à l'envers » leur ARN en ADN grâce à une enzyme très particulière qu'ils possèdent, la transcriptase inverse. Cf VIH, qui peut retro-transcrire son ARN en ADN à l'aide de sa transcriptase inverse, puis l'intégrer dans le génome par l'intermédiaire de l'intégrase. Notre génome contient des reliquats de virus qui avaient infecté nos lointains ancêtres, il y a des 100aines de milliers d'années : les rétrovirus endogènes. Ces séquences : des fossiles. Ne peuvent pas donner naissance à une transcriptase inverse ni à une intégrase. ⇒ pas possible que l'ARN des vaccins donne naissance à des séquences d'ADN et soit intégré dans le génome de la cellule hôte.

Transcriptase inverse du VIH ne peut pas réverser l'ARNm vaccinal.

Pourquoi utiliser des « nanoparticules » pour véhiculer les ARN vaccinaux ?

ARN vaccinal ne peut pas être injecté sous une forme « nue » car serait en grande partie immédiatement dégradé, avant même de pénétrer dans une cellule.

Pour lui permettre d'entrer dans le cytoplasme, il doit être protégé au sein d'une enveloppe lipidique, de taille est inférieure à 0,1 μm , d'où le préfixe « nano » ; mais il ne s'agit pas des nanoparticules telles qu'elles ont pu être évoquées en science-fiction (nano-robots par exemple). La membrane de nos cellules est composée du même type de molécules.

Une fois injectées, les nanoparticules peuvent fusionner avec la membrane de la cellule, et ainsi libérer l'ARN pour qu'il puisse être traduit en protéine antigénique, qui va permettre de déclencher une réaction immunitaire.

Le polyéthylène glycol (PEG) contenu dans les nanoparticules lipidiques des vaccins à ARN peut-il être toxique ?

Particules lipidiques (nanoparticules) qui contiennent l'ARN = molécules de lipides dont cholestérol et plusieurs lipides synthétiques.

Dans les vaccins de Pfizer et Moderna, 1 de ces molécules est conjuguée à 1 molécule de PEG.

PEG : souvent utilisé dans l'ind. médicale car à la fois hydrosoluble et liposoluble.

Utilisé au quotidien en médecine par voie orale contre la constipation (macrogol).

Egalement utilisé par voie injectable en combinaison avec certains principes actifs pour augmenter leur durée de vie de (interféron dit « PEGylé » dans le cadre du traitement des hépatites, facteurs de croissance hématopoïétique, anti-cancéreux etc.).

Réactions allergiques vis-à-vis du PEG : très rares mais elles existent.

Expérience accumulée dans d'autres médicaments : agences d'enregistrement considèrent que PEG et nanoparticules lipidiques sont bien tolérées. Réactions anaphylactiques observées avec le vaccin de Pfizer-BioNTech : probablement liées à Ac anti-PEG préexistants.

Liste complète des excipients lipidiques des vaccins : dans les RCP du produit site de l'EMA)

Les traitements immunosuppresseurs risquent-ils d'avoir un impact négatif sur l'efficacité des vaccins Covid-19 ?

Oui, la plupart des immunodépressions et des **traitements immunosuppresseurs risquent d'impacter négativement l'efficacité du vaccin à la fois pour les réponses immunitaires humorale (anticorps) et cellulaire (lymphocytes T).**

La description de Covid-19 chroniques chez des patients souffrant de déficit immunitaire humoral ou recevant du rituximab suggère que la réponse humorale est probablement indispensable au contrôle de l'infection virale. On peut craindre que ces mêmes patients acquièrent une immunité acquise post-vaccinale insuffisante. Par contre, il semble que **l'immunosénescence (c'est à dire le vieillissement du système immunitaire) impacterait peu l'efficacité des vaccins à ARN et des vaccins vectorisés viraux**, même si les données chez les personnes les plus âgées restent limitées.

Ac monoclonaux - Cocktail d'Ac de synthèse fabriqués par Regeneron (Casirivimab + imdevimab = Ronapreve), en prévention des f. graves, sur tous les variants: PUT-RD 08/2021 (HAS)

Pour certains immunodéprimés à très haut risque de faire une forme sévère de la Covid-19. En prophylaxie pré-exposition ou post-exposition, chez immunodéprimés non protégés malgré une vaccination complète.

Quelles sont les autres populations pour lesquelles on peut attendre des données de tolérance ou d'efficacité différentes (hors allergies) ?

Enfants. Les vaccins de Pfizer-BioNTech, Moderna et AstraZeneca **n'ont pas été évalués** en population pédiatrique (mis à part chez les adolescents de 16-18 ans pour Pfizer-BioNTech). La vaccination n'est donc **pas indiquée dans cette population.**

*Sujets présentant des **facteurs de risque de Covid sévère** (diabète, obésité, âge élevé, etc.).* Les essais cliniques de phase 2/3 des vaccins à ARN42 n'ont **pas montré d'effets indésirables dans ces populations.** Ils n'ont **cependant inclus que très peu de personnes très âgées (plus de 85 ans).**

Immunodéprimés. Dans les essais de phase 2/3 de Pfizer-BioNTech, environ 4 % des volontaires ayant reçu le vaccin avaient un antécédent d'infection par le VIH (sans que cette infection ne soit forcément accompagnée d'une immunodépression) ou de maladie cancéreuse ou hématologique, stables. Les **données spécifiques à ce groupe ne sont pas encore disponibles.** Il n'y a **pas de rationnel pour penser que l'immunodépression puisse favoriser la survenue d'effets indésirables, la problématique étant plutôt celle d'une perte d'efficacité du vaccin.** On peut donc vacciner ces personnes avec les vaccins à ARN, et cela est d'ailleurs recommandé par la Société Francophone de Transplantation et la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation. Dans l'essai de phase 3 du vaccin adénoviral d'AstraZeneca/Université d'Oxford, l'immunodépression était par contre un critère d'exclusion. Il ne l'est pas pour le vaccin adénoviral de Janssen dont les premiers résultats sont attendus au 1er trimestre 2021.

Effets secondaires après la 3ème dose : + importants ?

Certains patients disent avoir davantage ressenti les effets du vaccin pour la 3e dose : expériences personnelles ou effets 3ème dose vraiment + importants que les précédentes ?

Muriel Alvarez, CHU de Toulouse. « On ne trouve pas d'effets secondaires autres que ce qui avait déjà été constaté lors de l'administration des premières et secondes doses. Les effets secondaires principaux qui sont rencontrés sont mineurs, dits immunogènes, c'est-à-dire liés à notre réaction face au vaccin : de la fièvre, des courbatures, des céphalées – comme si on était un peu malade en fait — et qui disparaissent 24 heures plus tard, voire quelques jours après ».

ANSM : « aucun signal spécifique n'a été identifié chez les personnes ayant eu une dose de rappel, pour Pfizer et pour Moderna ».

ANSM : effets indésirables fréquents , généralement d'intensité légère ou modérée et disparaissent en qq j . En plus d'une douleur au bras : cas de fatigue, céphalées, arthralgies, fièvre, myalgies, frissons, diarrhée, vomissements... Ces réactions systémiques : + fréqt rapportées à la 2e dose qu' à la 1ère (car la 2ème dose permet d'amplifier et consolider la réponse immunitaire ?)

USA : effets largement « **similaires** » à ceux expérimentés après 2ème.

79 % : réaction localisée après 2ème injection vs. 78 % après 2ème dose.

74 % : réaction affectant la totalité de l'organisme (fatigue, fièvre, maux de tête, nausées...), vs. 77 % après 2ème dose.

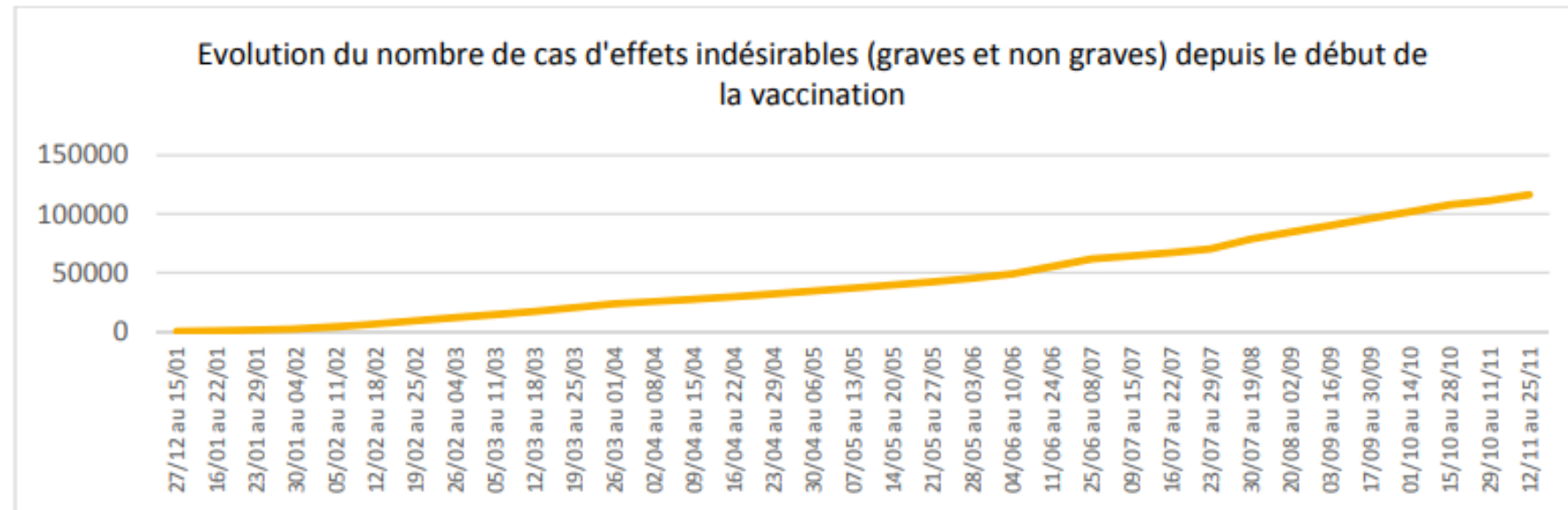
Israël (campagne de rappel a débuté dès juillet), étude sur fréquence des ES après 3ème dose du Pfizer 88 % des personnes qui ont reçu une 3ième dose ont « **ressenti des effets secondaires similaires ou moindres qu'après avoir reçu la deuxième injection** »

Suivi de pharmacovigilance des vaccins anti-Covid-19

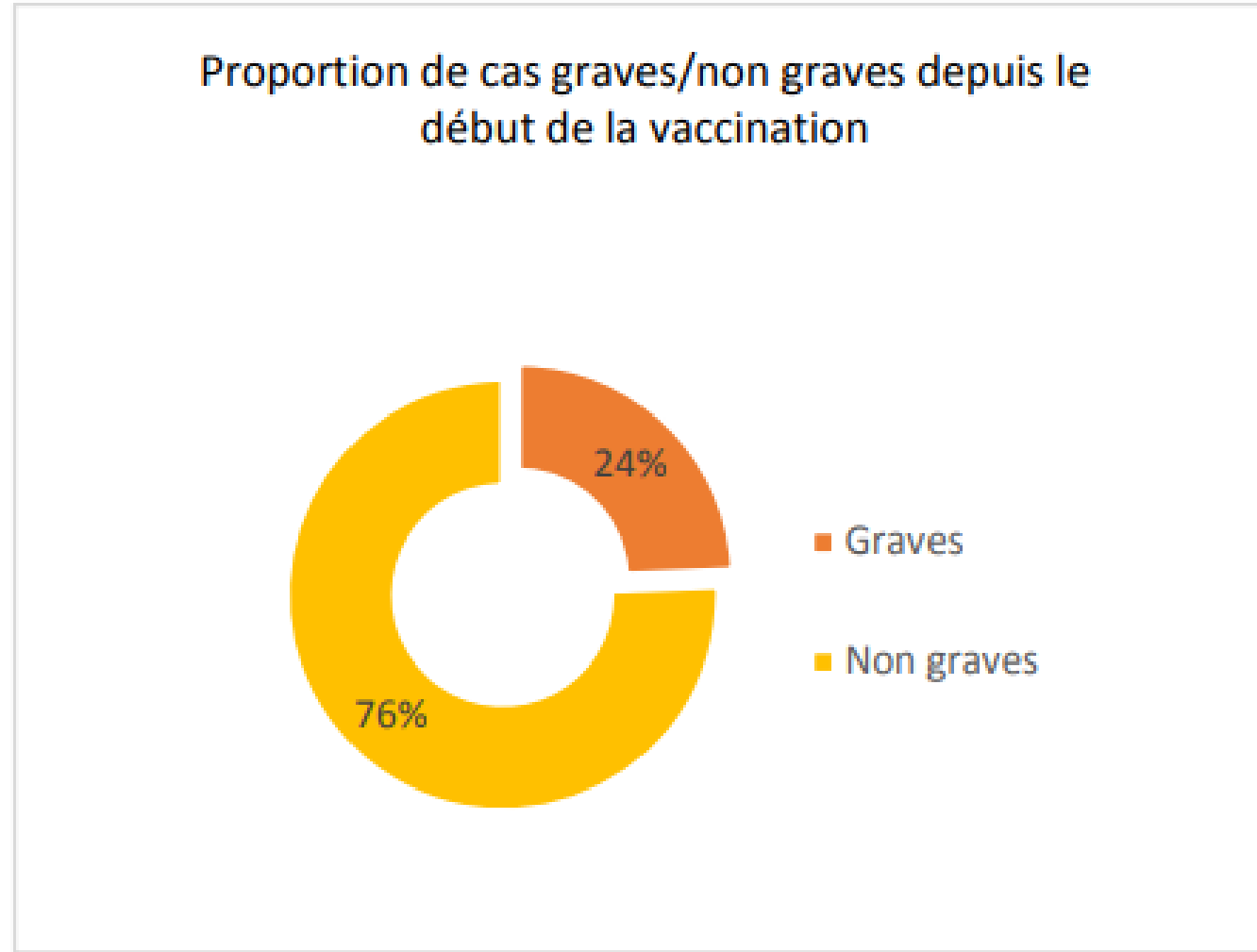
- ◆ Plus de **104 009 500** injections ont été réalisées au total au 25/11/2021
 - Plus de **83 735 200** injections avec COMIRNATY (BioNTech-Pfizer)
 - Plus de **11 418 700** injections avec SPIKEVAX (Moderna)
 - Plus de **7 801 600** injections avec VAXZEVRIA (AstraZeneca)
 - Plus de **1 053 900** injections avec COVID-19 VACCINE Janssen

116 397 cas au total
depuis le début de la vaccination

Pharmacovigilance française:
[COVID-19 - Vaccins - Suivi des cas d'effets indésirables - Periode du 12/11/2021 au 25/11/2021](#)
([sante.fr](#))



Suivi de pharmacovigilance des vaccins anti-Covid-19

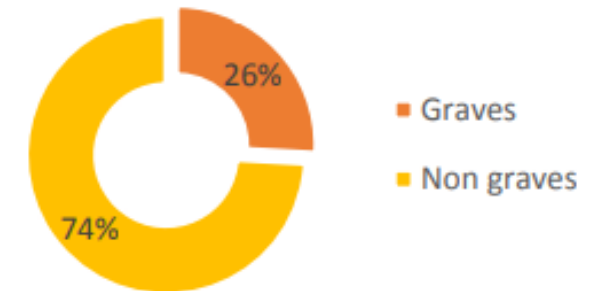


[COVID-19 - Vaccins - Suivi des cas d'effets indésirables - Période du 12/11/2021 au 25/11/2021 \(sante.fr\)](#)

Suivi de pharmacovigilance des vaccins anti-Covid-19



Proportion de cas graves/non graves
depuis le début de la vaccination

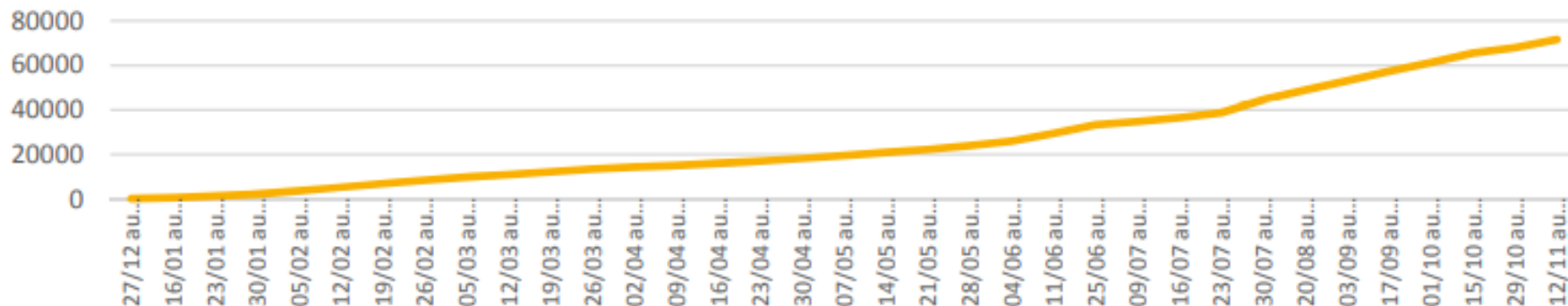


Données recueillies

3 627 cas enregistrés
du 12/11/2021 au 25/11/2021

71 624 cas au total
depuis le début de la vaccination

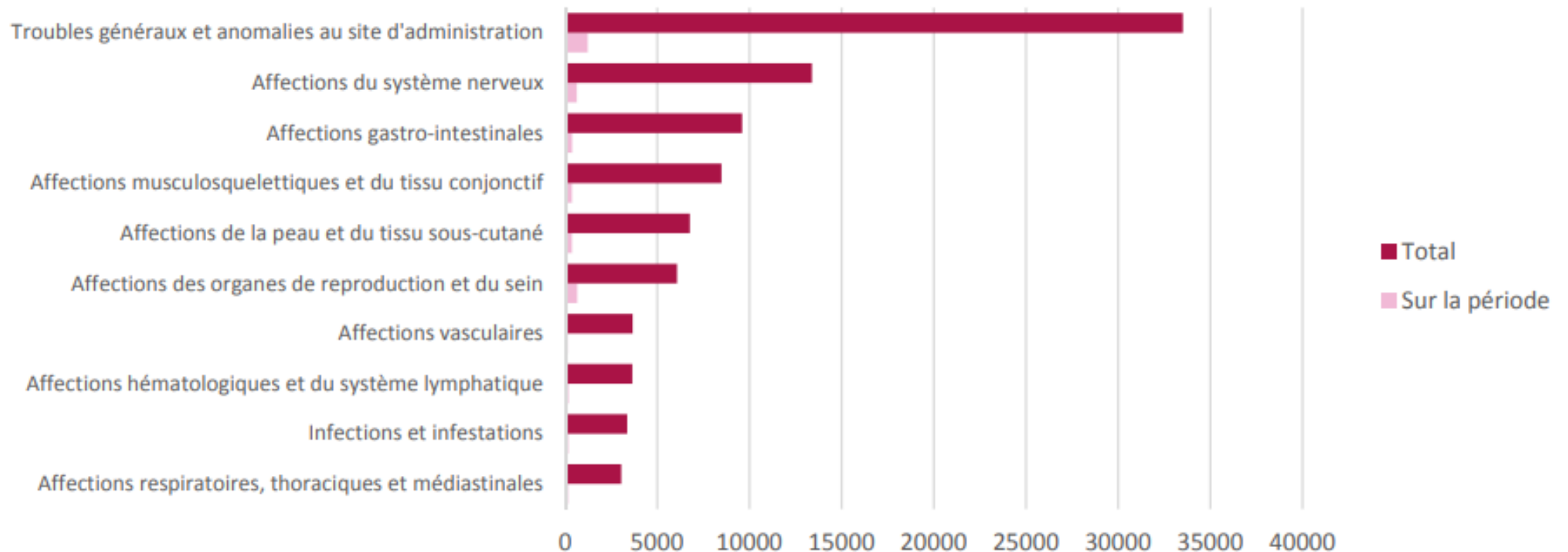
Evolution du nombre de cas d'effets indésirables (graves et non graves) depuis le début
de la vaccination



Suivi de pharmacovigilance des vaccins anti-Covid-19



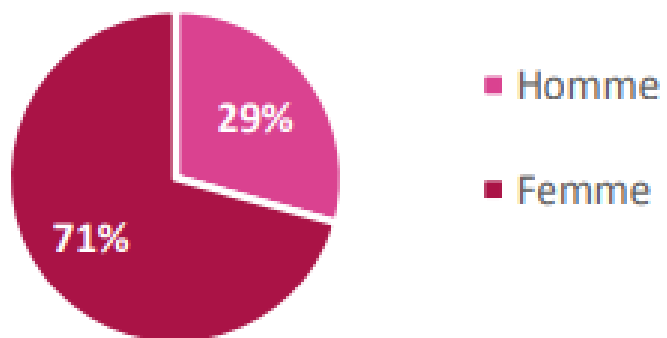
Répartition des effets indésirables non graves par organe



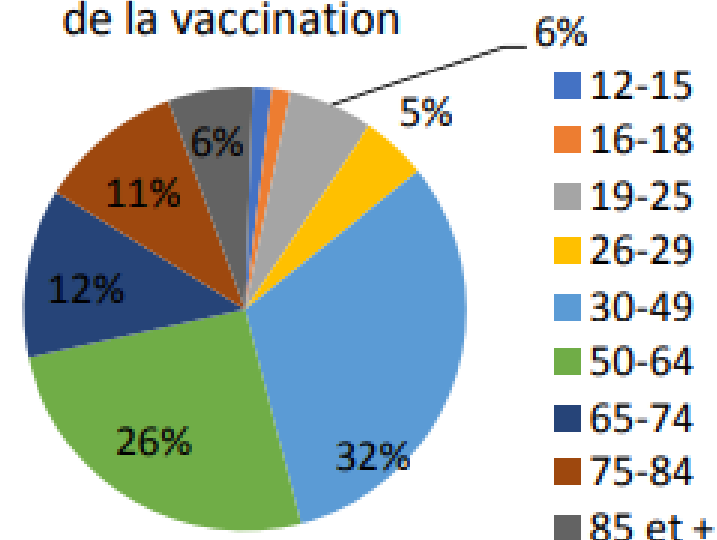
Suivi de pharmacovigilance des vaccins anti-Covid-19



Répartition selon le sexe depuis le début de la vaccination



Répartition selon l'âge depuis le début de la vaccination



[COVID-19 - Vaccins - Suivi des cas d'effets indésirables - Période du 12/11/2021 au 25/11/2021 \(sante.fr\)](#)

Suivi de pharmacovigilance des vaccins anti-Covid-19



Faits marquants

Les CRPV rapporteurs (Bordeaux, Marseille, Strasbourg et Toulouse) ont analysé les cas d'effets indésirables à partir des données de pharmacovigilance françaises validées par l'ANSM **du 27 décembre 2020 au 25 novembre 2021.**

Nouveaux signaux sur la période : Aucun nouveau signal identifié.

Nouveaux événements sur la période à surveiller : Aucun nouvel événement à surveiller identifié

Concernant les cas de décès déclarés, les éléments transmis n'indiquent pas un rôle potentiel du vaccin. Ces événements continueront de faire l'objet d'une surveillance spécifique.

[COVID-19 - Vaccins - Suivi des cas d'effets indésirables - Période du 12/11/2021 au 25/11/2021 \(sante.fr\)](#)

Suivi de pharmacovigilance des vaccins anti-Covid-19



Signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance :

- Zona
- Troubles du rythme cardiaque
- Thrombopénie / thrombopénie immunologique / hématomes spontanés
- Déséquilibre diabétique dans des contextes de réactogénicité
- Echechs vaccinaux
- Pancréatite aigüe
- Syndrome d'activation des macrophages
- Réactivation à virus Epstein-Barr
- Méningoencéphalite zostérienne
- Aplasie médullaire idiopathique
- Hémophilie acquise
- Polyarthrite rhumatoïde
- Néphropathies glomérulaires
- Troubles menstruels
- Syndrome inflammatoire multisystémique
- Syndrome de Parsonage-Turner (névralgie amyotrophiante)

Suivi de pharmacovigilance des vaccins anti-Covid-19



Signaux confirmés

HTA Les données recueillies sur la période n'apportent pas d'élément nouveau concernant le signal relatif à cet effet. Cas d'HTA continuent de faire l'objet d'une surveillance spécifique et sont partagés au niveau européen.

Devant tout symptôme évocateur d'une hypertension artérielle (malaise, céphalées, vertiges,...), un contrôle de la pression artérielle devra être envisagé pour une prise en charge médicale la plus précoce possible, si elle s'avère nécessaire.

Suivi de pharmacovigilance des vaccins anti-Covid-19



Signaux confirmés

Myocardite/Péricardite Au niveau européen, des cas de myocardite et de péricardite ont très rarement été signalés après la vaccination avec Comirnaty. Les cas sont principalement survenus dans les 14 jours suivant la vaccination, plus souvent après la deuxième dose et chez des hommes plutôt jeunes. Les données disponibles suggèrent que l'évolution de la myocardite ou de la péricardite après la vaccination est identique à l'évolution de la myocardite ou de la péricardite en général.

L'ANSM recommande à toute personne présentant des symptômes tels qu'un essoufflement (dyspnée), des douleurs dans la poitrine, des palpitations (battements cardiaques forts,) ou un rythme cardiaque irrégulier de consulter rapidement un médecin.

Suivi de pharmacovigilance des vaccins anti-Covid-19



Suivi spécifique des effets indésirables rapportés après une dose de rappel

Campagne de rappel vaccinal : débuté le **1er sept. 2021** chez > 65 ans et personnes à risque de formes graves de Covid-19. Elargie le **6 oct. 2021** à l'ensemble des professionnels qui prennent en charge ou accompagnent des personnes vulnérables, ainsi qu'à l'entourage des personnes immunodéprimées.

27 nov 2021 : rappel vaccinal ouvert à tous les adultes. Doit se faire avec un vaccin à ARNm, Comirnaty ou Spikevax pour >30 ans, Comirnaty pour <30 ans.

168 cas graves rapportés depuis le début des rappels vaccinaux.

Aucun signal spécifique n'a été identifié chez les personnes ayant eu une dose de rappel.

Profil des Els rapportés : similaire à celui dans une pop. comparable vue en début de la campagne de vaccination.

42 cas de décès déclarés depuis le début du suivi : personnes âgées, pour la plupart résidants en EHPAD ou en résidence vieillesse et présentant de lourdes comorbidités. Un cas de décès : un patient très âgé et fragile, chez qui une réactogénicité a pu aggraver l'état clinique.

Au vu des connaissances actuelles sur le vaccin Comirnaty et des éléments renseignés sur les autres cas recueillis à ce jour, rien ne permet de conclure que les autres décès sont liés au vaccin.

[COVID-19 - Vaccins - Suivi des cas d'effets indésirables - Période du 12/11/2021 au 25/11/2021 \(sante.fr\)](#)

Suivi de pharmacovigilance des vaccins anti-Covid-19



Suivi spécifique des effets indésirables rapportés chez les femmes enceintes et allaitantes - Données de pharmacovigilance françaises validées par l'ANSM du 27 décembre 2020 au 25 novembre et transmises aux deux CRPV rapporteurs (Lyon et Toulouse).

Les fausses couches spontanées représentent la majorité des effets indésirables enregistrés dans la BNPV. **Les données actuelles ne permettent pas de conclure que ces événements sont liés au vaccin**, d'autant que des facteurs de risques étaient associés dans plusieurs cas et qu'il s'agit d'un événement relativement fréquent en population générale (de 12 à 20% des grossesses selon les études). Par ailleurs, 3 études récentes (Zauche & al, Kharbanda & al et Magnus & al) n'ont pas retrouvé de lien entre les fausses couches sp

[COVID-19 - Vaccins - Suivi des cas d'effets indésirables - Période du 12/11/2021 au 25/11/2021 \(sante.fr\)](#)

Vaccins ARNm et sécurité

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines

Mariana C. Castells, M.D., Ph.D., and Elizabeth J. Phillips, M.D.

This article was published on December 30, 2020, at NEJM.org.

- Réactogénicité locale et générale
- Incidence de l'anaphylaxie:
1/100 000 vs 1/ 1 000 000 avec les autres vaccins
- En rapport avec le Polyéthylène glycol (PEG)
- Observés essentiellement chez des personnes ayant des antécédents allergiques sévères

Infos Flash Spécial « Vaccination anti-Covid » - Odile Launay – 21/01/2021

Pharmacovigilance - Définitions

Un “cas notifié” = 1 personne vaccinée chez laquelle la survenue d'un ou de plusieurs Eis après administration d'un vaccin a donné lieu à une notification de pharmacovigilance.

Classés selon :

- leur **gravité** (grave ou non grave).
- leur **caractère inattendu** (attendu : si figurent dans RCP et notice, ou inattendu sinon).

Si un ou plusieurs cas d'EI constituent un signal potentiel de sécurité, ⇒ immédiatement portés à la connaissance de l'ANSM par les CRPV comme des «**cas marquants**».

Effet indésirable grave (EIG)

EI létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.

Els "d'intérêt particulier" (EIIP) : attention particulière portée à un certain nombre d'effets ou d'Els notamment de type neurologiques, thromboemboliques, hématologiques ou auto-immuns/immunologiques, ou pouvant être observés lors de complications de la COVID-19.

Pharmacovigilance – Organisation pour vaccins Covid-19

Surveillance des essais cliniques

L'ANSM : examen des EIGs survenus pdt toute la durée d'un essai mené chez des volontaires sains.

En cas de risque pour la sécurité des participants : peut décider à tout moment de suspendre l'essai clinique ⇒ réévaluer le rapport bénéfice/risque de l'essai, puis modifier l'essai si nécessaire.

Coopération internationale : être attentif aux signaux qui pourraient survenir dans d'autres pays ⇒ mesures appropriées prises sans délai.

Par ex.: 2 ECs sur vaccins COVID-19 ont été suspendus dans le monde, à la suite d'ElS chez les volontaires : 1 par Astrazeneca, l'autre par J & J.

Ces essais ont depuis redémarré, après que l'analyse des événements par les autorités de santé ait confirmé l'absence de risque pour les participants.

Pharmacovigilance – Organisation pour vaccins Covid-19

Examen par autorités réglementaires – Rolling review

EMA: examen continu des demandes d'AMM ("rolling review") : données, transmises et analysées en temps réel par les agences compétentes européennes, dont l'ANSM.

Habituellement : données sur efficacité, sécurité et qualité d'un médicament, et tous les doc. requis pour une AMM : simultanément soumis avant leur évaluation dans une demande officielle déposée par le fabricant.

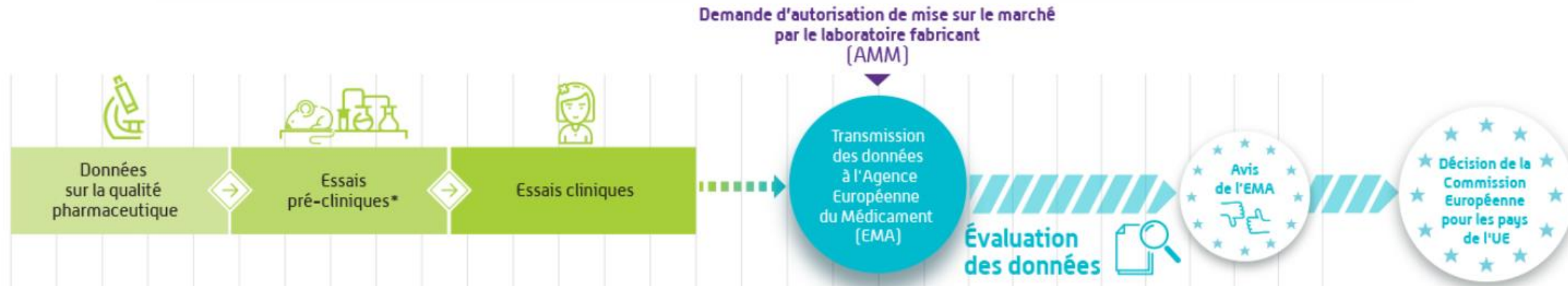
- Donc évaluation commence dès les 1ères données disponibles. D'abord : des études en labo (données non cliniques).
- On ne conclue pas rapidement sur l'innocuité et l'efficacité du vaccin. Seule l'évaluation des données issues des études cliniques portant sur un grand nombre de volontaires permettront de s'en assurer.

PROCESSUS D'ÉVALUATION ET D'AUTORISATION D'UN VACCIN COVID-19 À L'ÉCHELLE EUROPÉENNE

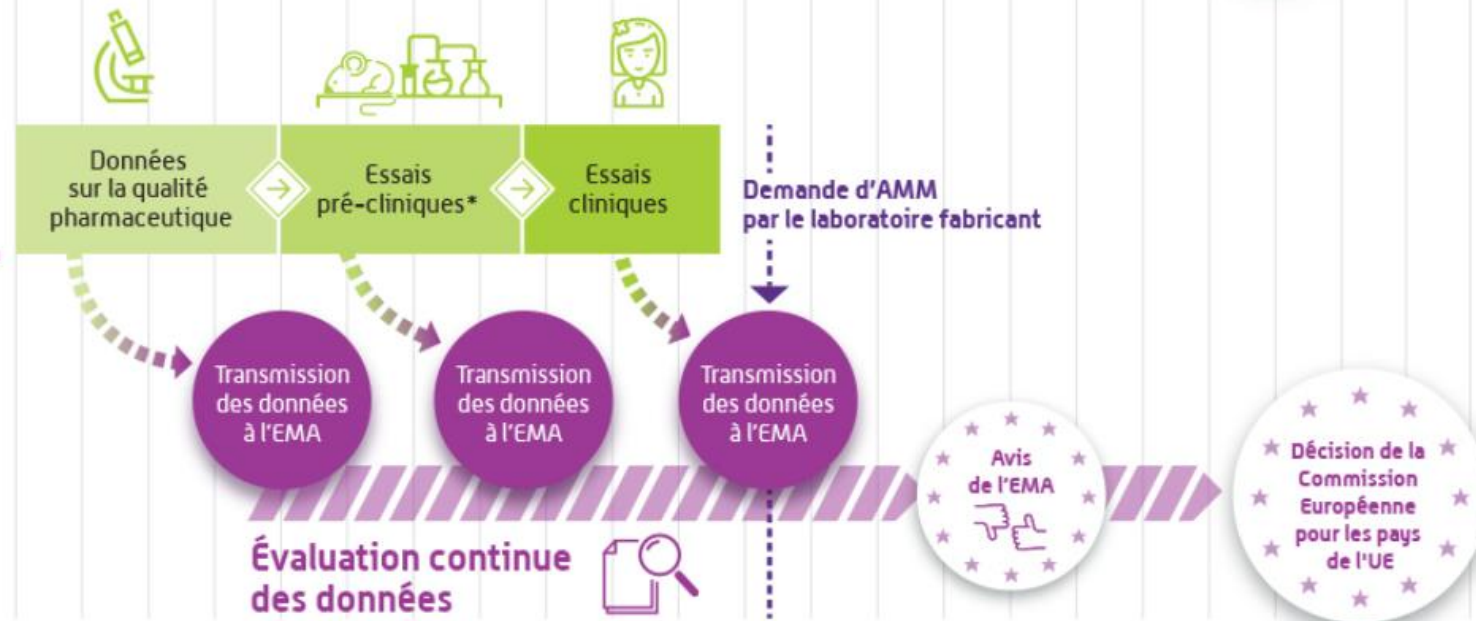
- Recherche & développement
- Évaluation classique
- Évaluation continue des données "Rolling review"

* Essais en laboratoire et chez l'animal

Évaluation standard



Évaluation des vaccins COVID-19 "rolling review"



En France : Une task force au sein de l'ANSM contribue à l'examen de ces données.

ansm

Suivez-nous sur [in](#) [twitter](#) [@ansm](#) [ansm.sante.fr](#)

Pharmacovigilance – Organisation pour vaccins Covid-19

COVID-19 - Dispositif de surveillance renforcée des vaccins

Enjeu majeur ! Effets rares ($<1/1000$) ou retardés

ANSM évalue la sécurité d'emploi des vaccins : surveillance continue des Els prévisibles ou inattendus.

Vaccins – Rapport bénéfice-risque global

Après 8 mois de vaccination et > 5 milliards de doses

Qui sommes-nous ?

Actualités

Disponibilité des produits de
santé

Vos démarches

Documents de référence

Informations de sécurité

Dossiers thématiques

Espace presse



PUBLIÉ LE 27/08/2021

Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la COVID-19 - Période du 30/07/2021 au 19/08/2021



Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins utilisés contre la Covid-19, une enquête de pharmacovigilance est mise en place pour surveiller en temps réel le profil de sécurité des vaccins disponibles en France à partir des déclarations réalisées par les professionnels de santé, les personnes vaccinées ou leur entourage. Les résultats de cette évaluation et de ce suivi ont été présentés et discutés collégialement lors du comité de suivi de l'ANSM avec le réseau français des CRPV du 26 août 2021, afin d'identifier des signaux potentiels et d'envisager les mesures à prendre.

La fréquence de notre comité de suivi est désormais bimensuelle. La fiche de synthèse des résultats et des faits marquants sera publiée à l'issue de chaque comité. Les rapports détaillés de pharmacovigilance portent désormais sur des données mensuelles et sont publiés de manière alternée selon le type de vaccin (ARN, vecteur viral). Le prochain comité de suivi aura lieu le 8 septembre.

[Consulter la synthèse des résultats et les faits marquants \(27/08/2021\)](#)



[Actualité - Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la COVID-19 - Période du 30/07/2021 au 19/08/2021 - ANSM \(sante.fr\)](#)

Pharmacovigilance US des vaccins ARNm

Depuis 2006, le Vaccine Safety Datalink (collaboration entre les plans de santé américains et les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), a mené une **surveillance hebdomadaire** des vaccins connue sous le nom d'analyse du cycle rapide.

Lorsque le premier vaccin contre la COVID-19 a été administré en décembre 2020, la surveillance hebdomadaire a commencé immédiatement.

Ce rapport comprend des conclusions provisoires sur le risque d'événements indésirables après la réception des vaccins à ARNm contre la COVID-19 jusqu'en juin 2021.

Comirnaty

(BioNTech and Pfizer)

Status as of 1/12/2021

479,000,000

Doses given to people in the EU/EEA

471,824*

Reports of suspected side effects in the EU/EEA (see www.adrreports.eu)

Vaxzevria

(AstraZeneca)

Status as of 1/12/2021

68,800,000

Doses given to people in the EU/EEA

223,295*

Reports of suspected side effects in the EU/EEA (see www.adrreports.eu)

The European Medicines Agency (EMA) monitors the safety of COVID-19 vaccines authorised in the European Union (EU) extremely carefully. This enables the detection of any rare side effects that may emerge once many millions of people are vaccinated.

9/12/2021

Spikevax

(Moderna)

Status as of 1/12/2021

61,600,000

Doses given to people in the EU/EEA

108,583*

Reports of suspected side effects in the EU/EEA (see www.adrreports.eu)

COVID-19 Vaccine Janssen

Status as of 1/12/2021

18,100,000

Doses given to people in the EU/EEA

31,782*

Reports of suspected side effects in the EU/EEA (see www.adrreports.eu)

* Reported cases concern suspected side effects, i.e. medical events that have been observed after vaccination, but which are not necessarily related to or caused by the vaccine.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines>

Les vaccins peuvent-ils augmenter le risque de forme grave de Covid-19 ?

Pas de risque avéré en ce sens.

Certaines infections : immunité préexistante (vaccinale ou non) peut favoriser des formes graves :

- Ac préexistants facilitent l'infection de cellules de l'immunité (macrophages en particulier), ou :
- Ces Ac favorisent une réaction inflammatoire délétère.

Phénomène d'Ac dits facilitateurs existe avec la dengue. Si personnes sont vaccinées alors qu'elles n'ont jamais été infectées par un des 4 sérotypes du virus de la dengue, elles ont un risque accru de faire une forme grave de dengue (ce risque n'est pas décrit chez les personnes vaccinées et qui ont par ailleurs un antécédent de dengue). Risque aussi hors vaccination, une infection par l'un des 4 sérotypes de la dengue exposant à un risque plus élevé de dengue grave en cas d'infection ultérieure par l'un des 3 autres.

Phénomène légèrement différent, d'augmentation délétère de la réaction inflammatoire a été observé dans plusieurs modèles animaux d'infection par le SARS-CoV-1, et après un vaccin MERS-CoV chez l'animal ; à l'inverse, pour le SARS-CoV-2, aucune donnée in vitro ou in vivo dans les modèles animaux d'infection par ou dans les essais cliniques vaccinaux ne corrobore cette hypothèse. Ce risque a fait l'objet d'une attention particulière au cours du développement des vaccins contre le SARS-CoV-2. Comme d'autres effets hypothétiquement possibles, cela est surveillé dans le cadre de la pharmacovigilance en vie réelle (phase 4).

Vaccins – Rapport bénéfice-risque global

Après 8 mois de vaccination et > 5 milliards de doses

4. Qu'a-t-on appris de leurs effets secondaires avérés ou potentiels ?

EC des vaccins actuellement disponibles ont fourni de très bons résultats en matière de sécurité, confirmés par les larges campagnes de vaccination des pays occidentaux.

- Gde majorité d'effets bénins, transitoires et attendus, comme: fatigue, fièvre, douleurs musculaires au point d'injection, maux de tête.
- Chocs anaphylactiques : également observés. Réactions bien connues, rarissimes mais peuvent être dangereuses. Se déclenchent dans les mn après l'injection chez des personnes ayant un fort terrain allergique ⇒ les vaccinés sont gardés en observation au – 15 mn.

ANSM a, depuis le début de la campagne de vaccination, mis en place un suivi resserré des EIs des vaccins (mobilisation en temps réel de tous les **CRPV**. [Publie au moins 2 fois par mois des rapports](#) = état des signalements reçus du public. Enquête ensuite sur les « **signaux** » **enregistrés**, càd les signalements dont le caractère nouveau ou la fréquence sont inhabituels et nécessite une investigation.

Vaccins – Rapport bénéfice-risque global

Après 8 mois de vaccination et > 5 milliards de doses

4. Qu'a-t-on appris de leurs effets secondaires avérés ou potentiels ?

Parmi les « signaux » confirmés, on compte actuellement :

- 45 cas de myocardites rapportés depuis le début de la vaccination pour le Pfizer-BioNTech et 7 cas pour l'AstraZeneca. Majorité des cas : rétablis ou en passe de l'être. La fréquence dans la pop. vaccinée par Pfizer-BioNTech est légèrement > à celle observée dans la pop. Générale: rôle du vaccin retenu mais pas encore confirmé. = un effet rare d'évolution favorable ;
- Plusieurs cas de réactions aiguës au site d'injection pour Moderna. Déjà décrites dans les ECs, réactions locales douloureuses, en moy. 8 j après l'injection. Cas les plus aigus : douleurs prolongées avec perte temporaire de mobilité du bras ;
- Plusieurs cas d'HTA pour le Moderna ;
- Des cas de syndromes pseudo-grippaux fréquemment rapportés pour AstraZeneca ;
- 53 cas de troubles thromboemboliques signalés pour AstraZeneca depuis le début de son utilisation en France, dont 13 décès. Ces troubles restent extrêmement rares (53 occurrences sur 6,56 M d'injections, soit 0,0008 % des doses) ;
- Plusieurs cas de mal. de Clarkson signalés au niveau européen, l'AEM considère que l'AstraZeneca ne doit pas être utilisé chez des patients ayant des antécédents connus d'hyperperméabilité capillaire.

Vaccins – Rapport bénéfice-risque global

Après 8 mois de vaccination et > 5 milliards de doses

5. Des effets indésirables peuvent-ils se manifester longtemps après la vaccination ?

Crainte des personnes réfractaires ou hésitantes à la vaccination. Perçoivent notamment **les vaccins à ARNm** comme trop nouveaux pour qu'on ait de quelconques certitudes sur leur sécurité.

On ne peut donc pas argumenter sur ce point avec les rapports rassurants de ces derniers mois, puisque cette crainte porte sur ce que les chercheurs ne savent pas encore.

1. L'ARN protégé par une membrane de lipides pénètre la cellule humaine
2. Le brin d'ARN fait fabriquer l'antigène du coronavirus à la cellule
3. Le système immunitaire fabrique les anticorps qui neutralisent l'antigène

Outre que [la technique de l'ARNm n'est pas tout à fait nouvelle](#), donner du contexte historique peut aider à **comprendre pourquoi cette crainte n'est pas partagée par la communauté savante**. Dans la longue histoire de la vaccination, aucune maladie rare n'a jamais été détectée plus de huit semaines après la vaccination. Il existe, bien sûr, des exemples de troubles rares liés à la vaccination qui ont pu être diagnostiqués plusieurs mois après l'injection d'un vaccin, mais les symptômes de ceux-ci sont toujours apparus dans les premières semaines.

Vaccins – Rapport bénéfice-risque global

Après 8 mois de vaccination et > 5 milliards de doses

5. Des effets indésirables peuvent-ils se manifester longtemps après la vaccination ?

Vaccins anti-Covid-19 : survenue à retard de mal. rares = risque très faible pour plusieurs raisons.

- 1) La surveillance actuelle autour de ces vaccins est si réactive et resserrée qu'elle a permis très tôt la mise en évidence de très rares troubles de la coagulation avec l'AstraZeneca. Si les vaccins actuels, distribués massivement, devaient induire des maladies graves rares: très improbable que les agences de PV puissent manquer leurs signaux.
- 2) Biologie : les vaccins à ARNm ne contiennent globalement que 2 ingrédients relativement simples et fragiles : 1 capsule de lipides contenant un brin d'ARN messager, la 1ère étant chargée de transporter le 2nd. Or, toutes deux disparaissent très vite sans laisser de trace lorsqu'elles rencontrent une cellule humaine. Capsule de lipide : va simplement se dissoudre en libérant l'ARN dans l'intérieur de la cellule. L'ARN étant par nature une molécule instable, elle va elle-même se décomposer en quelques heures, après avoir rempli sa mission. **Il n'existe donc aucun mécanisme biologique susceptible d'avoir des répercussions au-delà de ces quelques semaines.**

« Les EIs des vaccins surviennent dans les 2 1ères sem., exceptionnellt le 1er mois. Il n'y a aucune maladie clinique survenant à distance » (Brigitte Autran, prof Sorbonne Université et mb du comité scientifique vaccins Covid-19)

Covid-19 – Les vaccins

**Les variants et les vaccins ?
Et Omicron ?**

Les mutations impactent-elles l'efficacité des vaccins ? (*voir aussi à Virus / Mutations*)

Pas le cas avec une année de recul.

Protéine S (spicule) peut comme les autres protéines virales être affectée par des mutations. Si les mutations touchent sa capacité à être reconnue par le système immunitaire, l'efficacité des vaccins actuellement développés pourrait être touchée. Des systèmes de **surveillance internationaux sont en place** pour repérer si de telles mutations se produisaient ; jusqu'à récemment, les différentes mutations qui ont émergé n'étaient pas associées à une moindre efficacité du vaccin.

Variant récent en UK (B1.1.7) : 8 mutations dans la séquence de la protéine Spike vs souche de réf.

On considère que les Ac déclenchés par le vaccin seront aussi efficaces contre cette souche.

Souches virales porteuses de la mutation la + signif. du mutant B1.1.7, **N501Y** : sensibles à ces Ac.

Variant 501.V2 (ou B.1.351), d'Afr du Sud : porteur de cette **mutation N501Y**, + **mutation E484K/Q/P**, qui pourrait altérer reconnaissance par les Ac générés par vaccination, mais cela doit être exploré.

Il serait facile pour les industriels de produire un nouveau vaccin à ARN utilisant une séquence de la protéine S comportant des mutations notables. ⇒ **Variation d'AMM.**

**After Delta became the most common variant,*
fully vaccinated people had reduced risk[†] of...**

INFECTION

5X

HOSPITALIZATION

>10X

DEATH

>10X

**Vaccination offers strong
protection against COVID-19**



bit.ly/MMWR91021

* June 20-July 17, 2021

[†] Compared with people not fully vaccinated

MMWR

Les mutations impactent-elles l'efficacité des vaccins ?

17/09/2021 - nouvelle étude C.D.C. :

- de 2 sem après 2ème dose à 4 mois + tard, vaccin **Pfizer** efficace à **91%** pour prévenir l'hospitalisation. > **120 j**, **efficacité tombée à 77%**. Mais données disponibles : pas unanimité.
 - Vaccin **Moderna** : aucune diminution comparable de la protection au cours de la même période: efficace à **92%** contre les hospitalisations 4 mois après vaccination, quasi identique à son efficacité de 93% auparavant.
 - Pas assez de participants pour vaccin **J & J** à injection unique pour comparer ses performances. Dans l'ensemble, cependant, J&J efficace à **71%** pour prévenir les hospitalisations.
- ⇒ **Ecart performances Moderna et Pfizer** : parce que doses plus élevées d'ARNm dans le Moderna (1 dose de Pfizer = 30 µg d'ARN messenger, 1 dose de Moderna = 100 µg pour les 2 1ères doses, dans 0,5 ml)? **Pour les rappels: 0,25 ml et 50 µg d'ARN m** ; ou ≠ espace entre les doses (4 sem Moderna, 3 sem Pfizer) ?

Autres études : efficacité de Pfizer contre hospitalisations : restée > 90%, malgré propagation de Delta.

Pfizer : données d'Israël suggèrent baisse de l'efficacité contre maladies graves, mais Israël et USA définissent différemment les « maladies graves ».

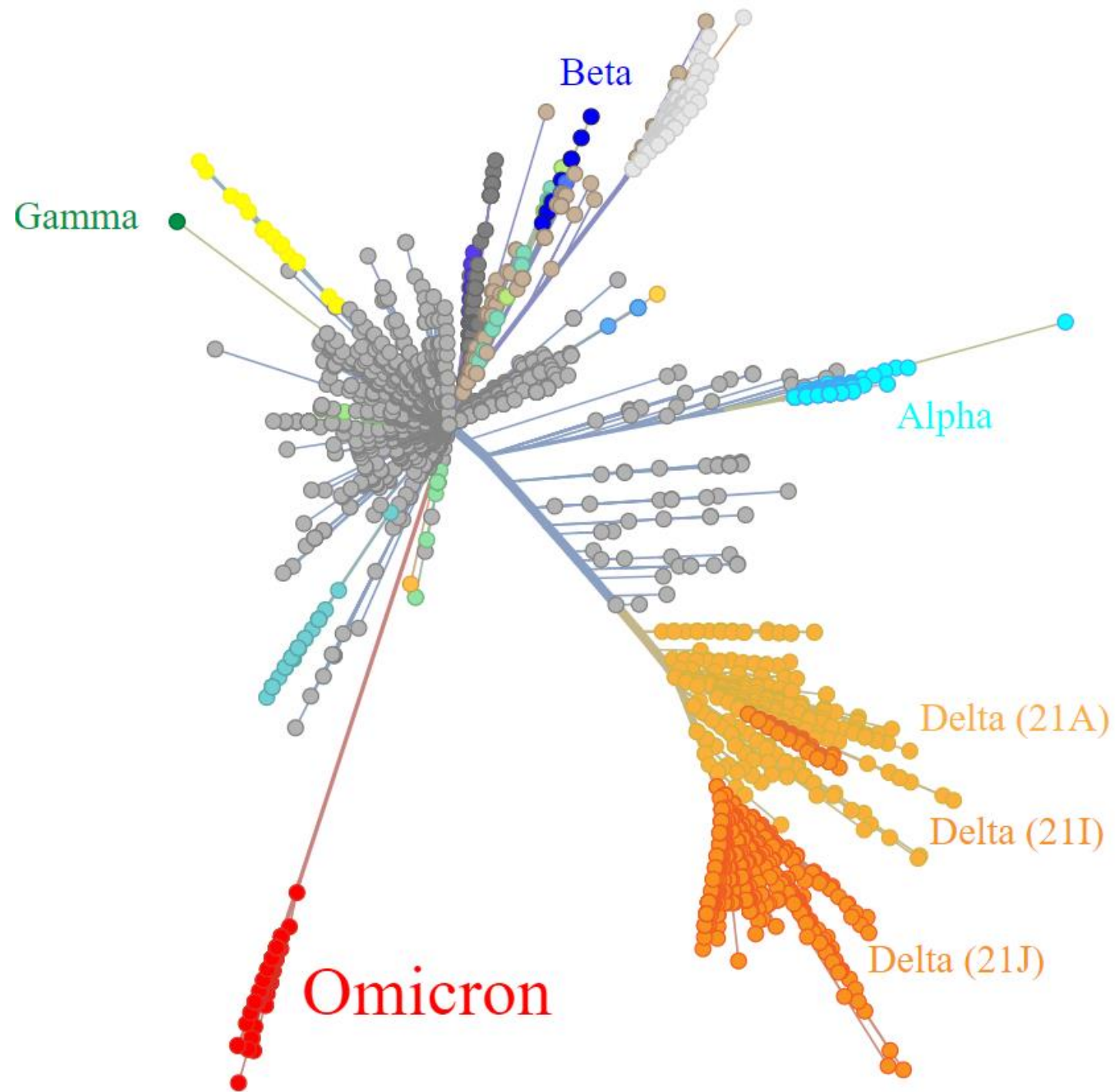
Analyse d'environ 3 700 adultes hospitalisés à travers les USA de mars à août

Table 1. Vaccine effectiveness in % (95% CI) or mean

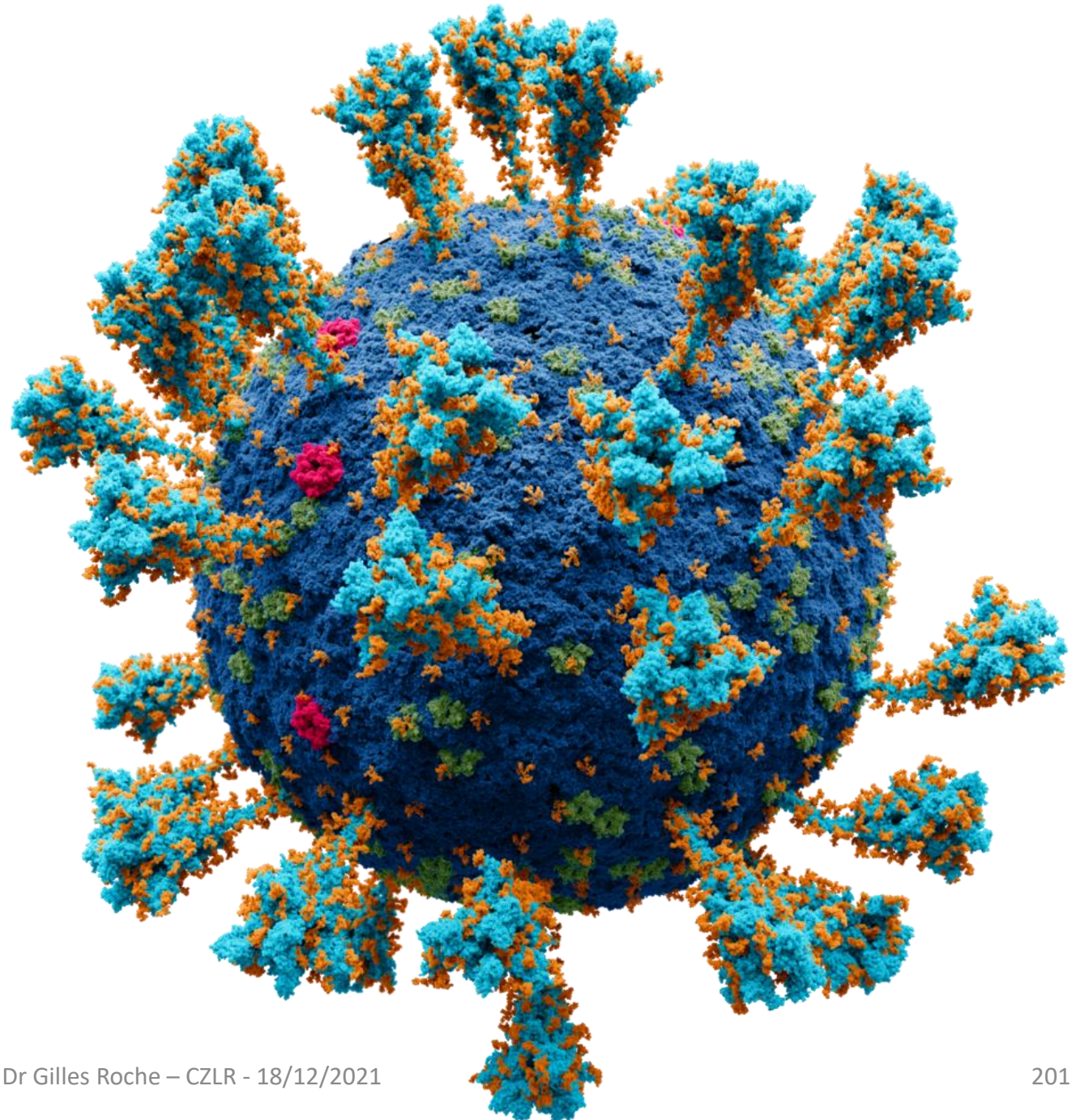
Outcome	Alpha	Delta	Beta/Gamma
Symptomatic infection			
Pfizer-BioNTech	90 (85–95)	85 (80–90)	85 (70–93)
Oxford	80 (70–85)	70 (60–75)	<70 [–76.8–54.8] (mild COVID-19 only) ^b
Moderna	91 (84, 95)	70 (45–85)	78 (60–88) [1 dose]
J&J	N/A	N/A	52 (30.3–67.4)
Novavax	86	60	60
Sinovac	N/A	N/A	65.9 (65.2–66.6)?
Severe disease			
Pfizer-BioNTech	95 (90–99)	95 (90–99)	98 (82–100)
Oxford	95 (80–99)	95 (80–99)	N/A
Moderna	94 (90, 97)	96 (72–99) [1 dose]	94 (75–99) [1 dose]
J&J	N/A	71	65–66 (hospitalization) 91–95 (mortality)
Sinovac	N/A	N/A	87.5 (86.7–88.2)
Infection			
Pfizer-BioNTech	Variable ^a	Variable ^a	Variable ^a
Oxford	55–80	50–87	70–79 (limited data)
Moderna			

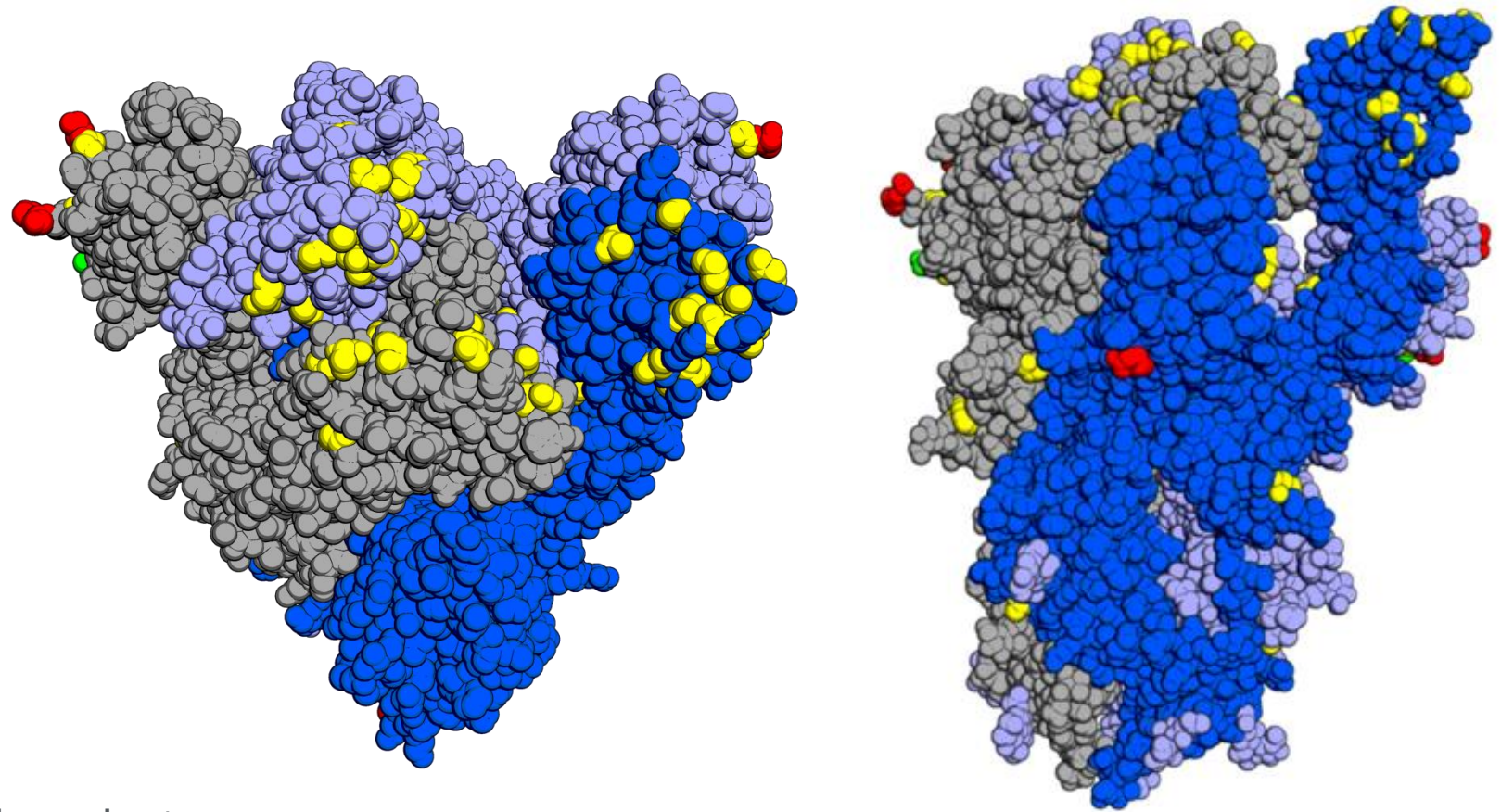
^aVaccine effectiveness against infection is a dynamic figure that varies by setting, testing criteria, behavior, community prevalence, exposure risk, immunity status, and time from vaccination.

^bPlease see the text for detailed explanation of this study.



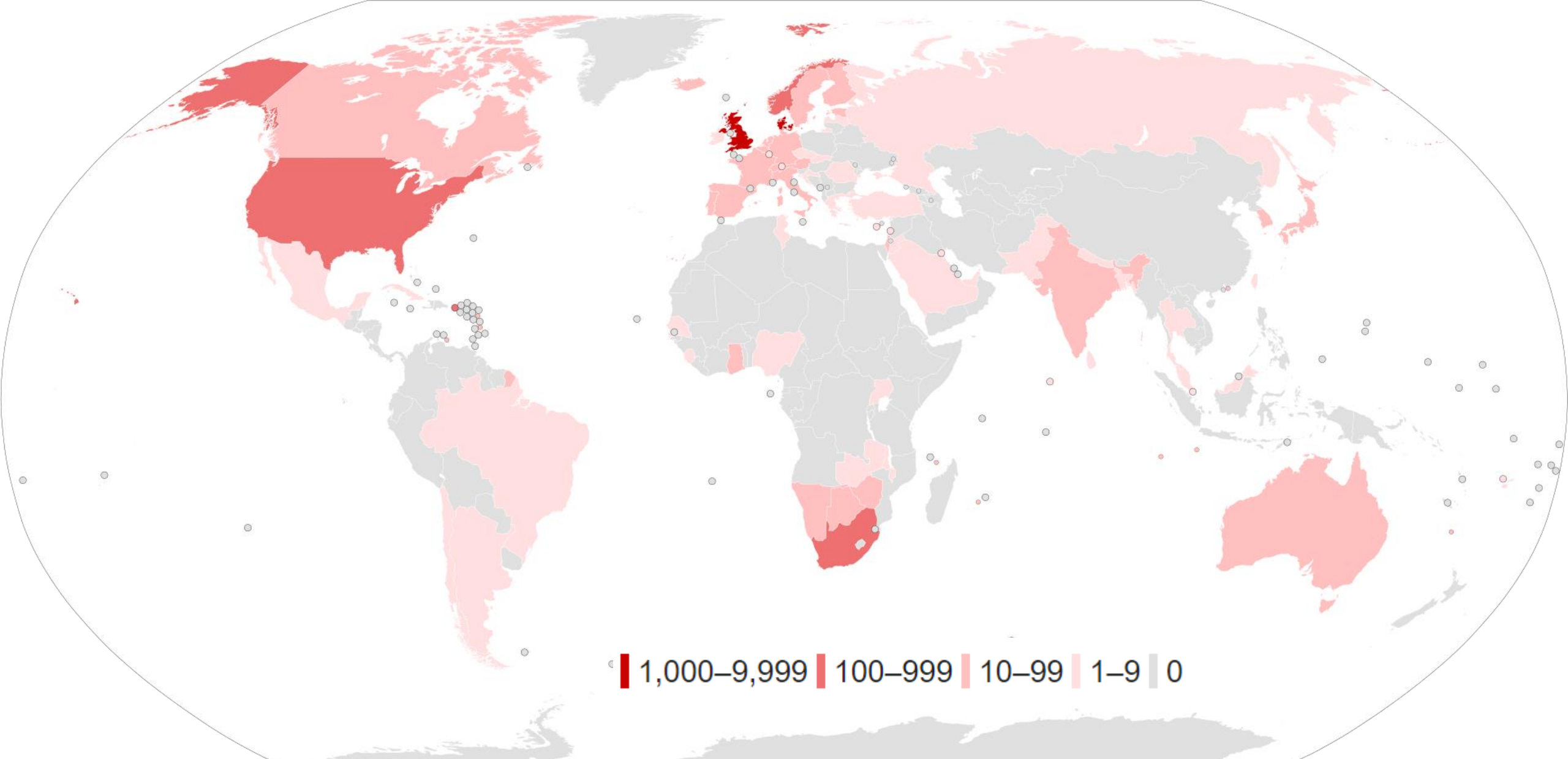
Modèle atomique scientifiquement précis de la structure externe du SARS-CoV-2. Chaque « boule » est un atome.





Positions des mutations dans la variante Omicron du SARS-CoV-2 par rapport à la souche d'origine, montrant des substitutions d'acides aminés (jaune), des délétions (rouge) et des insertions (vert).

vue de dessus (à gauche) et vue latérale (à droite),



■ 1,000–9,999 ■ 100–999 ■ 10–99 ■ 1–9 ■ 0

Cas cumulés confirmés de variantes d'Omicron par pays et territoire au 12/12/2021

« Crises sanitaires » - Covid-19

Le virus – Variants - Variant « B.1.1.529 » - Omicron

- **Commençons-nous déjà à regretter le Delta ?**
- **Ou bien: la "lumière au bout du tunnel" qui mettra fin à l'épidémie de covid ?**
- **Préoccupations majeures :**
 - ✓ qu'ils freinent les progrès réalisés contre la pandémie
 - ✓ qu'ils réduisent l'efficacité des vaccins, et des médicaments (antiviraux et Ac mono.)
 - ✓ risque de réinfection plus élevé ?
- *Au début : Afrique du Sud, Botswana et Hong Kong. Arrivé partout ! UK +++*

Le successeur du variant Delta ? **6^{ème} vague à venir ?**

Delta et Omicron vont coexister ⇨ Omicron = réelle **menace**. Infecter gens déjà infectés par Delta. Possib. d'héberger les 2 virus, et possib. pour les 2 d'échanger ou de partager des gènes. Cela aggraverait l'infection ??? Pourrait permettre aux 2 variants de se développer davantage ?

⇨ *Surveillé de près*

« Crises sanitaires » - Covid-19

Variant Omicron

**Quelle efficacité des vaccins contre Omicron ?
On ne sait pas encore!**

1ère étude : l'efficacité des vaccins chute de manière importante ?
en preprint : vaccins actuels jusqu'à 40 fois - efficaces que contre le variant Delta (seult sur effet neutralisant des plasmas).

Les chercheurs estiment néanmoins qu'une triple exposition aux anticorps permet de conserver une protection quasi intégrale contre Omicron. Cela signifie que les personnes infectées puis vaccinées avec deux doses ou vaccinées à doses demeureront protégées. Les chercheurs insistent donc sur **l'importance de la dose de rappel, dite "booster"**.



Dr Ash Otter
@asherichia



~40x reduction in neutralisation between D614G & Omicron, reduction expected considering mutations

Key thing to stress is data is small, but looks like we don't lose complete neutralisation in those with x3 antigen exposures (eg infection+2 doses)
= confidence to boosters working

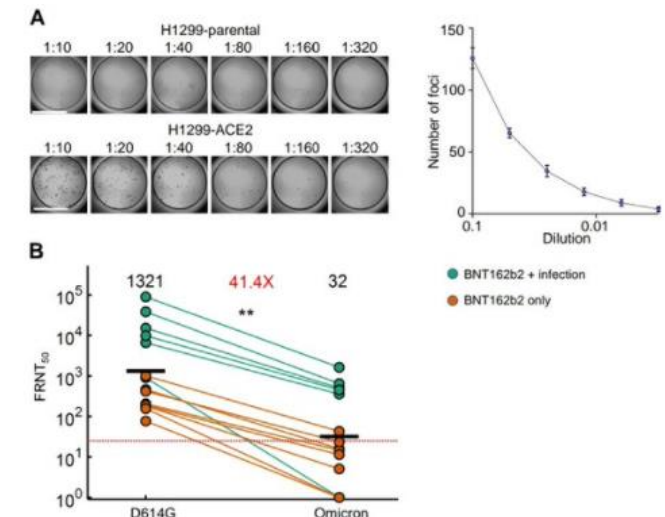


Figure 1: ACE2 dependence and partial neutralization of the Omicron variant by Pfizer BNT162b2 elicited immunity (A) Titration of live SARS-CoV-2 Omicron on H1299 parental cells and H1299-ACE2 cells. Plot shows result of titration on H1299-ACE2 cells. (B) Neutralization of the Omicron virus compared to D614G ancestral virus participants vaccinated with BNT162b2 and infected by ancestral SARS-CoV-2 (green) or vaccinated only. 14 samples from 12 participants were tested. Red horizontal line denotes most concentrated plasma tested. Numbers in black above each virus strain are geometric mean titers (GMT) of the reciprocal plasma dilution (FRNT₅₀) causing 50% reduction in the number of infection foci. Number in red denote fold-change in GMT between virus strain on the left and the virus strain on the right of each panel. $p=0.0018$ as determined by the Wilcoxon rank sum test.

Covid-19 – Les vaccins

**Faut-il vacciner les enfants
de 5 à 11 ans ?**

Vacciner les enfants ?

Pourquoi les enfants font moins de formes graves de la Covid-19 ?

Symptômes de la Covid-19 varient grandement d'une personne à l'autre.

- Asymptomatiques

- Formes légères

- Formes graves

- Jusqu'au décès

Age = facteur de risque majeur de faire une forme sévère.

Enfants : généralement aucun signe clinique (ou seulement symptômes légers).

Nbreuses équipes de recherche cherchent à comprendre quels paramètres de la réponse immunitaire pourraient expliquer cette différence de vulnérabilité au virus entre les personnes âgées.

Vacciner les enfants ?

Pourquoi les enfants font moins de formes graves de la Covid-19 ?

Inserm et Université d'Angers :

Enfants seraient protégés par réponse immunitaire innée locale + forte (muqueuse nasopharyngée) (jusqu'ici immunité innée face à Covid-19 : moins étudiée que réponse immunitaire adaptative).

Les interférons de type III, qui protègent localement l'épithélium : contrôlent l'infection au point d'entrée?

Réponse interféron insuffisante ou inadaptée :

ne permettra pas de contenir la réplication du virus ou pourra favoriser une réponse immunitaire pathologique comme, un emballement du système immunitaire (formes graves de Covid-19).

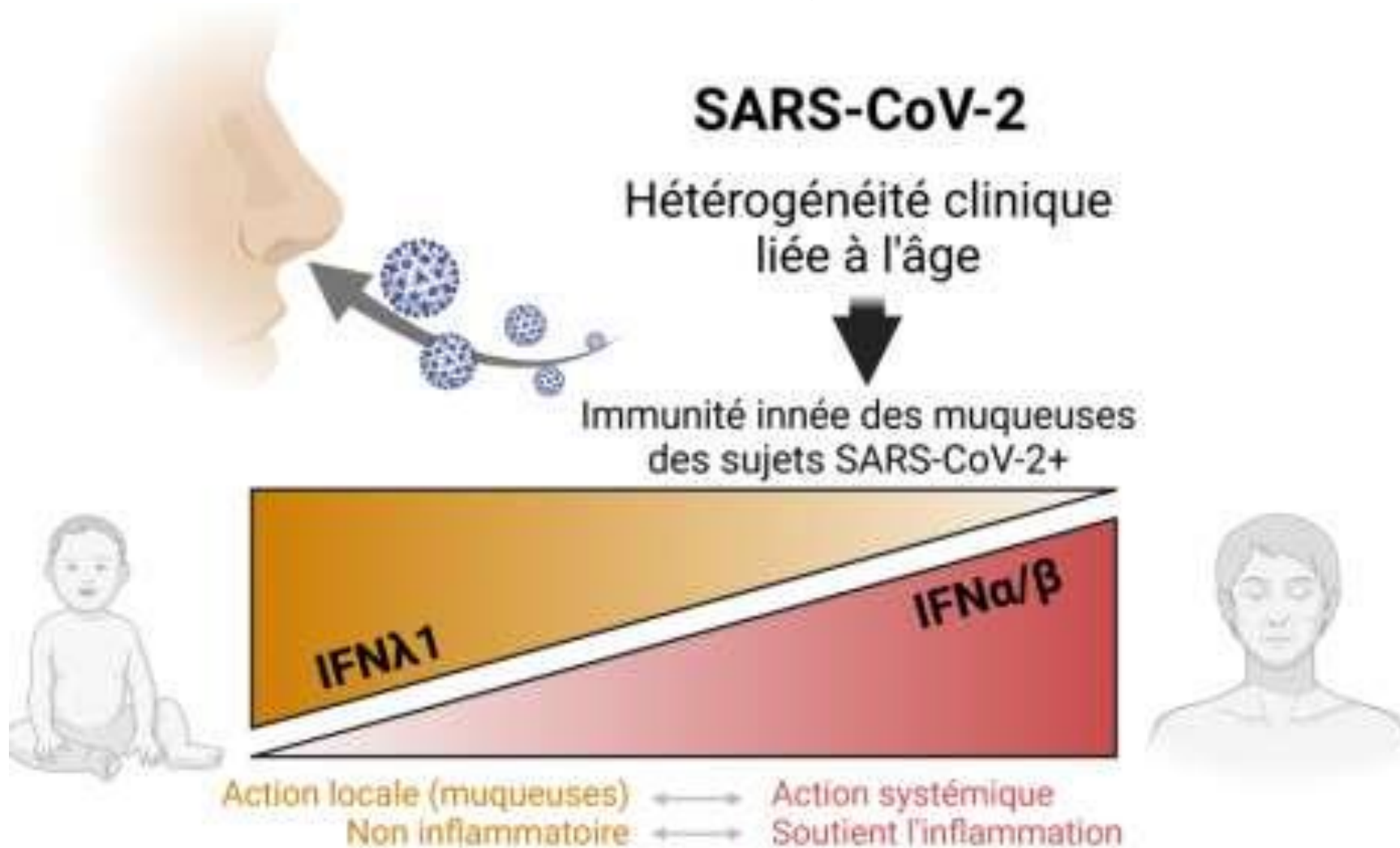
Chez sujets infectés par le SARS-CoV-2 : **profils d'expression des IFN de type I (IFN- α/β) et de type III (IFN- λ) diffèrent avec l'âge.**

- Enfants < 15 ans : expression accrue d'IFN de type III, molécules peu inflammatoires et d'action locale, qui contrôlent le virus localement au niveau de son point d'entrée, dans la muqueuse nasopharyngée.
- À l'inverse, les adultes, et en particulier les personnes âgées, expriment préférentiellement des interférons de type I, qui sont inflammatoires et ont une action plus systémique (dans tout l'organisme).

IFN de type III, pourraient contrôler l'infection au point d'entrée, sans induire d'inflammation excessive généralisée, et éviter ainsi un glissement vers la tempête inflammatoire avec une destruction cellulaire massive que l'on voit dans les formes graves

Vacciner les enfants ?

Pourquoi les enfants font moins de formes graves de la Covid-19 ?



Vacciner les enfants ?

Pourquoi les enfants font moins de formes grave de la Covid-19 ?

Cytokines différentes chez les jeunes que chez les adultes

Patients les + jeunes : production accrue d'IL17A et d'IFN- γ dans le sérum.

IL-17A et l'IFN- γ : 2 cytokines clés : protègent cas pédiatriques des complic. pulm. (dégâts chez les adultes).

- IL-17A : produite par large panel de cellules immunes (des lymphos T aux cellules de l'immunité innée).
- IFN- γ : synthétisée essentiellement par lymphos T et cellules *NK*.

Différence entre jeunes patients avec 1 MIS-C et ceux n'en ayant pas. Survenue de la MIS-C : liée à un taux élevé d'IL-6 et d'IFN- γ .

IL-6 : cytokine connue pour son action pro-inflammatoire.

Quelques rappels sur la réponse immunitaire :

- **Immunité innée = réponse immédiate qui survient localement**, au point d'entrée d'un micro-organisme pathogène, chez tout individu, et ce, même en l'absence d'un contact antérieur avec ce micro-organisme.

1ère barrière de défense vis-à-vis des agents pathogènes.

Si infection virale : principalement **cellules « *Natural Killer* »** qui tuent les cellules infectées.

Induit aussi prod. des interférons par cellules infectées, ces interférons protègent les cellules voisines de l'infection: (IFN) de type I (IFN- α/β) et de type III (IFN- λ) = puissantes molécules antivirales naturelles

- **Immunité adaptative** : réponse qui mettra **5 à 7 j** avant d'être protectrice, si primo-infection, mais efficace + **rapidement si pathogène a déjà été rencontré** (= réponse mémoire).

Si infection virale, fait intervenir 2 types de cellules immunitaires protectrices : **lymphocytes B** producteurs d'Ac qui se fixent au virus et le « neutralisent » (empêchent son entrée dans les cellules et favorisent son élimination), et **lymphos T CD8+ cytotoxiques** qui tuent les cellules infectées.

Lymphocytes B et T reconnaissent des structures protéiques (du virus) appelées antigènes.

Vacciner les enfants ?

Qui ?

➤ 12 à 18 ans

➤ Enfants de 5 à 11 ans

AEM: favorable à les vacciner (avis rendu public le 25/11/2021)

Pfizer : étude sur 2 000 enfants : 1 dose légère pour 5-11 ans permettait aux enfants de développer autant d'Ac que les 16-25 ans avec une dose normale. Efficacité = 90,7% pour prévenir une forme symptomatique du Covid.

Moderna : en phase III ; 1ers résultats prometteurs, demande d'autorisation a été formulée.

Comment?

<12 ans: 1/3 dose (Pfizer: 10 µg au lieu de 30µg)

Pfizer seulement, actuellement.

Pourquoi? Q. éthiques : protection collective / protection individuelle, pour les enfants

Pour:

Condition nécessaire pour atteindre une immunité collective. C'est un « impératif arithmétique »

Vacciner les enfants ?

Pour:

Intérêt individuel:

- Risque de PIMS

Intérêt collectif:

Condition nécessaire pour atteindre une immunité collective. C'est un « impératif arithmétique »

• L'enjeu de l'immunité collective

Objectifs de la vaccination :

- soulager la pression hospitalière ;
- freiner autant que possible la transmission du virus ;
- désamorcer complètement l'épidémie en atteignant l'immunité collective.

Efficacité de ces mesures dépend en partie du taux de couverture vaccinale.

Population adulte : seulement 78,5 % de la population totale, et 1/6 refuse de se vacciner.

Ouverture, en juin 2021, de la vaccination aux 12-17 ans = une 1ère réponse, mais pas forcément suffisante.

24 oct 2021: il reste en France un peu plus de 17 M de non vaccinés : près de 7 M de personnes >12 , et > 9 M <12 ans », donc chez ces derniers la couverture vaccinale a les meilleures perspectives de progression.

Vacciner les enfants ?

Pour:

- **< 12 ans: une réserve de circulation virale**

Ouvrir la vaccination aux < 12 ans : d'autant + qu'au fur et à mesure le profil des personnes contaminées par le virus tend à rajeunir. USA: les 12-29 ans = 33 % des cas en mai, contre 15 % en mars 2020.

Depuis élargissement aux 12-17 ans : pop. < 12 ans = la dernière au sein de laquelle, hors masques et gestes barrières, le SARS-CoV-2 circule sans entraves.

« Les enfants constituent assurément un réservoir de circulation du virus, on le voit en Grande-Bretagne, dans un contexte de relâchement des mesures » (Mahmoud Zureik, prof d'épidémiologie université de Versailles

(tx de contamination = 1 % à 3 % / sem chez les jeunes, surtout 10-14 ans, en UK

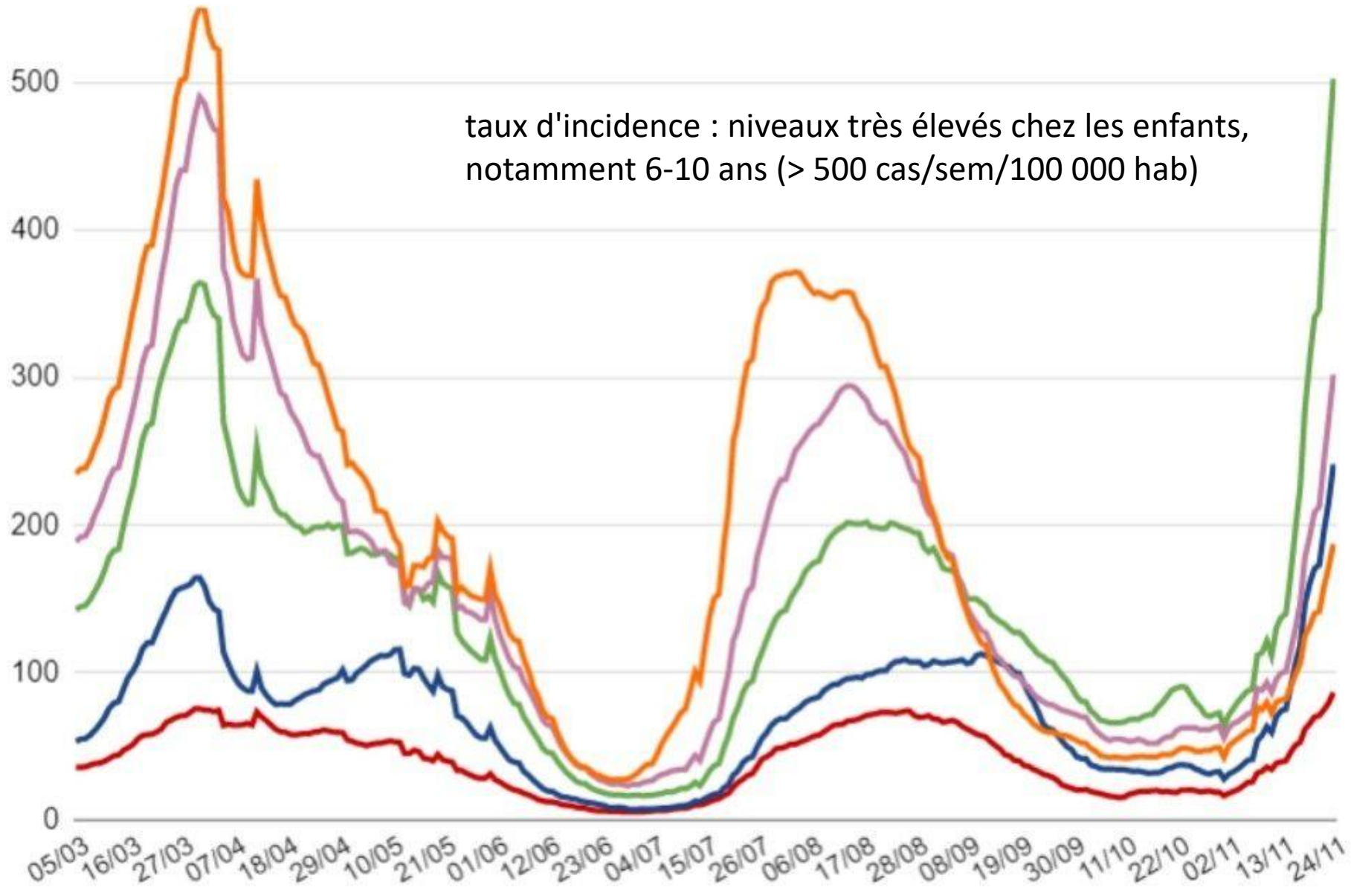
« Contagiosité [des enfants] peut-être un peu moindre que chez les adultes, mais la charge virale est la même et ils participent activement à la diffusion du virus, d'autant que les cas sont plus difficiles à détecter chez eux, car ils sont souvent asymptomatiques. »

Pour autant, cette réserve doit être évaluée au regard du niveau général de circulation virale et du contexte.

Covid-19 : taux d'incidence par niveau scolaire

Nombre de cas pour 100 000 personnes sur la semaine écoulée. Source : Si-Dep - @nicolasberrod

— 0-2ans — 3-5ans — 6-10ans — 11-14ans — 15-17ans



Vacciner les enfants ?

Contre:

Intérêt individuel:

- Cas graves restent l'exception chez les enfants.

USA: l'augmentation massive de l'obésité favorise les formes graves

Le degré est moindre en France donc pour prendre la décision, il faudra adapter la balance bénéfice-risque à la situation française.

⇒ leur vaccination n'était pas une priorité.

- Question des myocardites avec vaccins à ARNm
- Prendre son temps. Vaccin actuel n'est pas le + adapté aux enfants. Protection ne dure que six à huit mois. Préférable d'attendre l'arrivée « des vaccins intranasaux, qui bloquent la transmission en empêchant le virus de s'accrocher aux muqueuses ». 8 vaccins en spray nasal anti-Covid en phase d'évaluation clinique (OMS).

Vacciner les enfants ?

Contre:

Intérêt individuel:

- **Cas graves de la Covid-19 : rarissimes chez les enfants**

Dans de très rares cas, forme préoccupante possible.

Surtout: **syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique (PIMS)**. Parfois assimilée à la maladie de Kawasaki : fièvre, fatigue intense et éruption cutanée, atteintes digestives, respiratoires ou encore cardiaques. Au 24 oct., 774 cas de PIMS signalés à Santé publique France, dont 695 en lien avec Covid-19. En moy 1 enfant / 32 000.
Certains : hospitalisation pour surveillance, voire réa, mais la plupart ont évolué favorablement

Décès infantiles : « incroyablement rares ».

D'après Santé publique France au 26 oct 2021, 10 <10 ans sont morts du Covid-19 en milieu hospitalier. Pfizer-BioNTech annonce une efficacité vaccinale de 90,7 % contre la contamination au Covid-19 sept jours après la deuxième dose, et n'a recensé aucun cas sévère de Covid-19 dans son essai clinique portant sur plus de 2 000 enfants. Or il aurait été statistiquement difficile de voir une différence : le PIMS ne touche. Cela ne signifie pas pour autant que le vaccin ne puisse avoir son utilité. « *Il y a des enfants souffrant de pathologies qui favorisent les formes graves, il ne faut donc absolument pas qu'ils attrapent le Covid. Pour eux, la vaccination peut jouer un rôle* », considère Mahmoud Zureik.

Contexte français moins inquiétant que le contexte US (5 fois + de décès chez les + jeunes qu'en France (7,6 morts/M d'hôp chez les mineurs vs 1,55 chez les <20 ans en France))

Vacciner les enfants ?

Contre:

Intérêt individuel:

Risques d'effets secondaires des vaccins

Pfizer:

Dose fixée pour <12 ans : 3 fois - élevée que pour adultes (10 µg vs. 30 µg).

0 EIG lié à la vaccination dans les 3 mois suivants la 2^{de} dose chez les vaccinés

Réactions au vaccin (maux de tête, douleurs à l'épaule, fatigue, etc.) : « légères » ou « modérées ».

Mais faiblesse de l'effectif (2 250 volontaires, dont 1 500 dans le groupe des vaccinés) ne permet pas de conclure quant à des réactions plus rares.

Vacciner les enfants ?

Contre:

Intérêt individuel:

Risques d'effets secondaires des vaccins : les myocardites

Complic. : rares mais existent :

- en Israël, 1 cas fatal / 5,1 M de pers. immunisées par le Pfizer-BioNTech.
- USA: fréquence = 5,5 cas / M de 2ndes doses.
- Israël: 21 cas / M de 2ndes doses, avec risque + élevé (150 cas / M 2ndes doses) chez les hommes, notamment chez les 16-19 ans.
- En France, enquête de PV = 7,95 myocardites / M 2ndes doses (6,4 avec Pfizer-BioNTech et 16,5 avec Moderna).
- NB: Doses plus élevées d'ARNm dans le Moderna (1 dose de Pfizer = 30 µg d'ARN messenger, 1 dose de Moderna = 100 µg pour les 2 1ères doses, dans 0,5 ml). **Pour les rappels: 0,25 ml et 50 µg d'ARN m**

« Sur un vaccin pour lequel le bénéfice individuel peut être limité, on doit avoir des notions d'effets indésirables bien plus importants », confirme Robert Cohen. Un point que Christèle Gras-Le Guen appuie également de son côté : « Il faut qu'en face, nous ayons l'assurance d'une innocuité totale. On ne pourra pas supporter le moindre risque. »

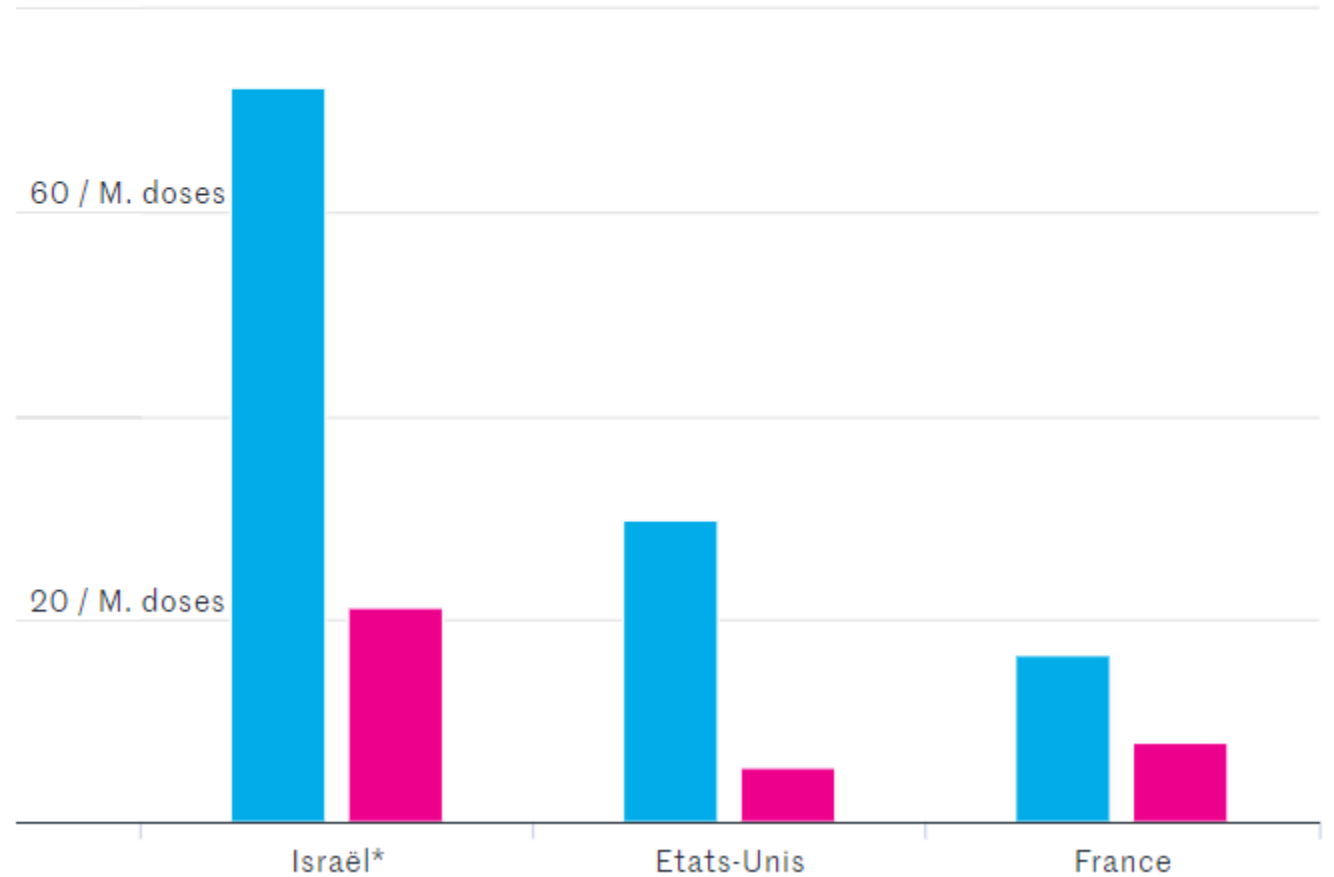
Vacciner les enfants ?

Contre:

Intérêt individuel:

Fréquence enregistrée des myocardites dans les 21 jours suivant la seconde dose d'un vaccin anti-Covid-19 à ARNm dans trois pays, par million de doses.

● 12-24 ans ● Tous âges



Di * : 16-24 ans

Vacciner les enfants ?

Contre:

Intérêt collectif:

- Priorité aux 3èmes doses! Et aux 1ères doses aux personnes âgées non encore vaccinées.
- **« Les enfants ont déjà rencontré le virus dans leur immense majorité donc ils sont immunisés ou en tout cas en voie de l'être. Et le virus va continuer à circuler dans les écoles tout l'hiver de toute façon » (Eric Caumes).**

Leur vaccination pourrait limiter les contaminations mais est-ce vraiment un enjeu ? Les < 12 ans ne sont pas la source la plus fréquente de contamination.

« Il y a des contaminations dans les milieux scolaires et les crèches mais elles sont modestes par rapport au milieu intrafamilial »

- Les vaccins **n'abaissent pas à zéro la contagiosité, bien qu'ils la réduisent.** Qu'en est-il chez les enfants ? A ce stade, il s'agit de *« la grande inconnue »*

Vacciner les enfants ?

Pour résumer :

Rapport bénéfices-risques encore incertain. Evolue au gré du niveau de circulation du virus.

- **Bénéfice à attendre : davantage collectif qu'individuel** chez les jeunes enfants :
« Si on vaccinait les 5,8 millions d'enfants de 5 à 11 ans, on éviterait très peu d'hospitalisations et encore moins de décès, et on causerait quelques myocardites ou péricardites. Mais on réduirait beaucoup la circulation du virus, à condition que la population comprenne l'enjeu et accepte cette vaccination. » (C. Hill)
- Vaccination des < 12 ans = piste naturelle pour étendre la couverture vaccinale de l'ensemble de la population et attaquer l'un des derniers réservoirs de circulation du virus,
- mais son effet concret sur la dynamique épidémiologique pourrait être moindre qu'espéré.
- Enfin, une campagne de vaccination des plus jeunes suppose l'assentiment des parents.

⇒ Prendre son temps ?

Vaccin actuel : pas le + adapté aux enfants, car protection 6 à 8 mois. Attendre l'arrivée « des vaccins intranasaux, qui bloquent la transmission en empêchant le virus de s'accrocher aux muqueuses »? 8 vaccins en spray nasal anti-Covid en phase d'évaluation clinique (OMS).

Vacciner les enfants ?

FDA : 29 oct 2021 : vaccin Pfizer-BioNTech approuvé pour 5 à 11 ans, présente plus d'avantages que de risques pour tranche d'âge 5-11 ans

Début novembre, USA ont lancé leur campagne de vaccination des 5-11 ans. En 1 sem, 900 000 enfants US ont reçu leur 1ère dose de vaccin Pfizer.

10 nov 2021: **Israël** a annoncé, à son tour, autoriser cette vaccination après une décision prise à une très large majorité (73 voix pour, 2 contre) par un comité d'experts.

AEM: favorable à les vacciner (avis rendu public le 25/11/2021)

Pfizer : étude sur 2 000 enfants : 1 dose légère administrée aux 5-11 ans permettait aux enfants de développer autant d'Ac que les 16-25 ans avec une dose normale. Efficacité = 90,7% pour prévenir une forme symptomatique du Covid.

Moderna : en phase III ; 1ers résultats prometteurs, demande d'autorisation a été formulée.

Vacciner les enfants ?

France:

Pas avant début 2022

Avis CCNE et HAS nécessaires

Académie nationale de médecine favorable:

Réclame une **obligation de vaccination** contre le coronavirus pour un certain nombre de professions, pour les étudiants, mais aussi pour les enfants.

Une telle obligation a déjà été mise en place pour d'autres vaccins : "Cette mesure a été appliquée en France pour la variole (1902-1984), la diphtérie (1938), le tétanos (1940), la tuberculose (1950-2007), la poliomyélite (1964), et étendue en 2017 pour 11 vaccins du nourrisson.

Elle **s'impose dans tous les cas où une vaccination efficace permet d'éliminer une maladie répandue, sévère et souvent mortelle.**

Avec un taux d'efficacité de 90 à 95% contre les formes graves de la Covid-19, les vaccins actuellement homologués en France contre le SARS-CoV-2 remplissent les conditions qui permettent de recourir à l'obligation vaccinale face à une épidémie redoutable, en particulier socialement, que les mesures individuelles (gestes barrière) et collectives (couvre-feu, confinement) sont incapables de contrôler dans la durée.»

Vacciner les enfants ?

France:

Avis CCNE du 16/12/2021 : favorable. S'est prononcé en faveur de la vaccination de ces 5-11 ans. Donc possible à partir du 20/12 (NB: vaccination des 5-11 ans les + fragiles : déjà autorisée)

Pour optimiser les bénéfices de la vaccination des 5-11 ans, il faudrait que 70 % de cette classe d'âge soit couverte. « Pour la fréquentation scolaire, dès 20 % de couverture vaccinale, il peut y avoir un bénéfice ».

« **La vaccination des adolescents a été un vrai effet pour eux.** Incidence 2,6 fois plus élevée chez les 6-10 ans que chez les ados, où couverture vaccinale = 90 %. Moins de cas graves, plus de formes sévères et très peu de classes fermées dans les lycées ».

« Les effets secondaires post-vaccinaux sont très faibles ». « Ce sont chez les adolescents essentiellement des myocardites, qui guérissent très bien. »

Donc balance bénéfices-risques en faveur de la vaccination.

Etude en population réelle aux USA, où > 5 M déjà vaccinés: en attente.

Connaissances déjà acquises par les Ecs (pop. plus restreintes) : pas d'effets secondaires particuliers.

Covid-19 – Les vaccins

Quelle stratégie vaccinale?

Vaccins – Organisation et stratégie

Gestion de la crise: Intégration des éléments scientifiques par les responsables politiques ?

Pas les médecins qui prennent les décisions politiques, n'ont pas à le faire.

Décisions prises sur la base de la perception que les dirigeants ont des priorités, mais aussi des risques.

Plusieurs « formes sociales du risque » : selon le groupe social d'appartenance des individus.

- **Forme sociale « individualiste » ou « libérale »** : priorité = promouvoir libertés individuelles, mais aussi liberté d'entreprendre et liberté du marché. Risque considéré comme le + intolérable : empiéter sur les libertés.
- **Forme sociale « hiérarchique » ou « étatique »** : centralisée, hiérarchique (= la Ve République en France)
Ce qui importe = les institutions, la structure et la pérennité du pouvoir.
Risque perçu comme majeur : remettre en cause l'autorité de l'État. Empêcher atteintes à l'ordre républicain.
- **Forme sociale « égalitaire » ou « communautaire »** : des groupes de personnes se fédèrent pour vivre de manière différente. Années '70 : appréhendaient comme risque majeur toutes décisions ou innovations technologiques prises à l'extérieur; réprouvaient la dynamique de la civilisation capitaliste et recherchaient une autre voie.

Gestion de la crise: Intégration des éléments scientifiques par les responsables politiques ? Imaginer 3 modèles de réponse politique à la pandémie.

Valeurs libérales ?

Instaurer le moins d'obligations sanitaires possibles (en éthique médicale: conflit classique entre bien collectif et bien individuel).

⇒ Pas d'obligation vaccinale, pas de passe sanitaire, pas d'obligation de porter le masque.

Chacun « prend son risque » pour soi-même ⇒ On peut donc imaginer une individualisation des coûts.

Compagnie d'assurance Delta Airlines : retenue sur salaire de 200 \$ à employés qui ne veulent pas se faire vacciner, pour compenser leur surcoût en termes d'assurance-maladie.

Non seulement je prends mon risque mais, si je suis un gagnant, un battant ⇒ si j'en ai les moyens, je vais le payer, j'achète ma liberté.

Limites :

- Modèle injuste : si moindres moyens financiers ⇒ + exposés.
- Propagation d'un virus : sur le plan populationnel, pas une affaire individuelle ⇒ rétropédalage de Donald Trump ou Boris Johnson (rattrapés par le réel de la biologie).
- Choix d'un individu ne concernent pas que lui, mais effets sur les proches. Cf saturation des hôpitaux. Nb de morts de la pandémie aux USA – 640 000 à ce jour – : à lui seul un démenti au modèle libéral.

Gestion de la crise: Intégration des éléments scientifiques par les responsables politiques ? Imaginer 3 modèles de réponse politique à la pandémie.

Modèle étatique ?

Historiquement, en France santé publique vient de la « police de santé ».

XIXe siècle : mesures d'hygiène = sorte de contrôle social auquel contribuent les médecins

(Cf Traité de médecine légale et d'hygiène publique ou de police de santé de François-Emmanuel Fodéré, 1815).

Coercitif, très centralisateur : pouvoir exécutif utilise directt son bras policier ⇒ mise en ordre des mesures.

Cf 1er confinement en France : contrôles multipliés, plages évacuées, surveillées par hélicoptère.

Etat d'urgence sanitaire : même modèle que la réponse au terrorisme, remet directement en cause la séparation des pouvoirs. Pouvoir exécutif momentanément renforcé.

S'accompagne d'une forme de **paternalisme médical**.

Supprime le débat démocratique sur ce qui est acceptable ou non.

Cf période avec politique sanitaire annoncée et mise en œuvre de manière très verticale, « jupitérienne », par Macron. Décisions validées facilement par une assemblée largement acquise.

Pays davantage social-démocrate que libéral, mais l'enjeu de la liberté n'est pas mineur.

Gestion de la crise: Intégration des éléments scientifiques par les responsables politiques ? Imaginer 3 modèles de réponse politique à la pandémie.

Modèle communautaire ?

Divers mvts antivax, antipass, antisystème, néo-ruraux ou gens proches de naturopathie / autres méd. alternatives : s'agrègent ⇒ nvelles communautés, avec valeurs partagées et reconnaissance mutuelle possible.

Vers la scission de la société en 2 communautés :

- l'1 ultra-majoritaire, celle des **vaccinés**, avec leur passe vaccinal sanitaire,
- l'autre **minoritaire et alternative**.

Gens qui n'ont pas l'intention de se faire vacciner : se voient entre eux, dînent entre eux, réinventent une convivialité.

Cf mvt des Gilets jaunes, personnes aux parcours très différents.

Pt commun à la minorité dissidente : vaccins dangereux, méfiance vs. biotechnologies, craint modif. génétiques.

« Communautés de protection » contre un monde jugé comme fou.

Antilles (passé colonial; scandale de la chlordécone) : en train de se murer dans la défiance vis-à-vis du pouvoir institutionnel de la métropole et d'entrer dans la **logique de ce modèle communautaire**.

Difficulté : organiser les points de contact entre les 2 communautés. Imaginer que la communauté antivax ait ses propres écoles, ses propres lieux de soin par les méd. alternatives ? Demeurerait un foyer de relance potentiel pour le virus...

Gestion de la crise: Intégration des éléments scientifiques par les responsables politiques ? Imaginer 3 modèles de réponse politique à la pandémie.

Et vous, quel modèle aurait votre préférence ?

3 grandes tendances, et nous sommes amenés à naviguer entre les 3.

À la base, on n'est pas pour l'obligation vaccinale. Mais face au Sars-CoV-2, vaccination = l'unique solution. L'idéal (irréaliste?) : **que nous atteignons la maturité démocratique** = que nous soyons capables de mener un travail pédagogique tel que 90% de la population se fasse vacciner, par choix et sens de l'intérêt collectif, et non simplement par obligation.

En santé publique, éducation = leitmotiv, enjeu central.

Point Vaccination Covid-19 dans le monde

Le 8 décembre 2020, au petit matin, Margaret Keenan, une Britannique de 90 ans, est devenue la première personne à bénéficier d'un vaccin spécialement conçu contre le Covid-19 – hors essais cliniques

Vaccination dans le monde

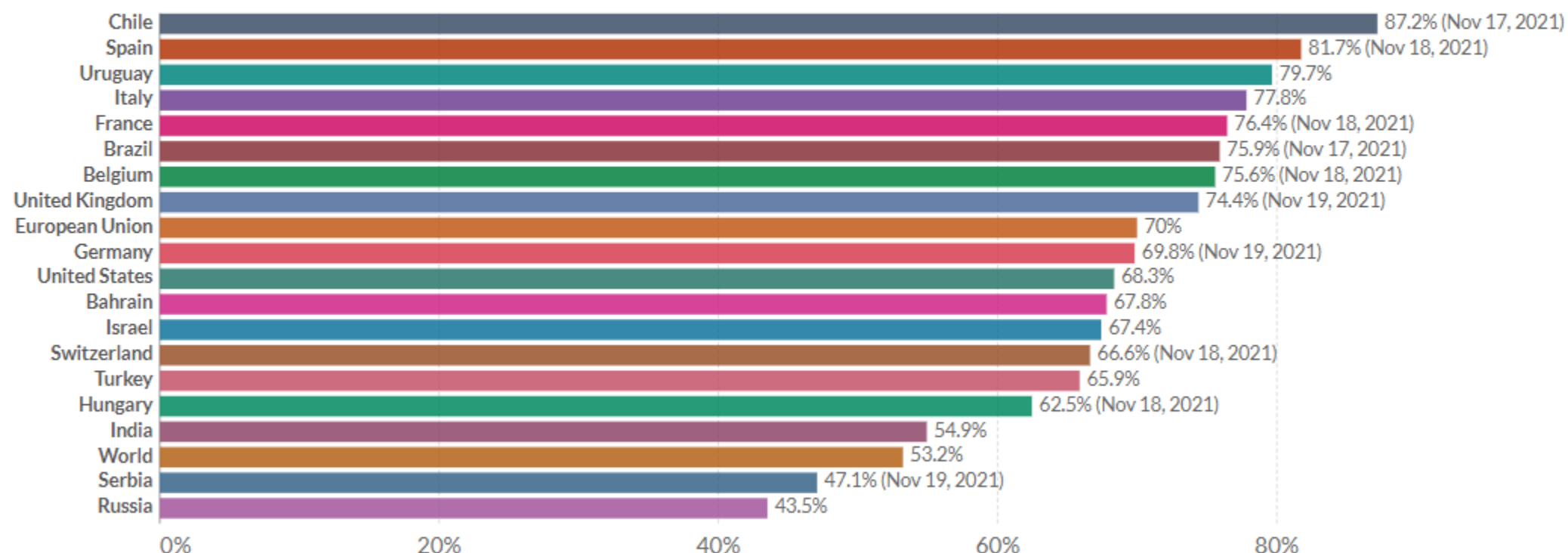
Ce graphique présente la part de la population totale de chaque pays ayant reçu au moins une dose de vaccin. Pour la plupart des vaccins, 2 doses sont nécessaires.

Share of people who received at least one dose of COVID-19 vaccine, Nov 20, 2021

Our World
in Data

Total number of people who received at least one vaccine dose, divided by the total population of the country.

+ Add country



Source: Official data collated by Our World in Data - Last updated 21 November 2021, 11:00 (London time)

CC BY

Dec 1, 2020 Nov 20, 2021

CHART

MAP

TABLE

SOURCES

DOWNLOAD

SHARE

Fullscreen

DT Giles ROUTE - CZLR - 10/12/2021

<https://covidtracker.fr/vaccintracker/>

255

Barre des 5 Mds de doses de vaccins dans le monde franchie ce mardi 24 août.

5ème Md : en 26 j : quasi-identique à 4^{ème} et 3ème Mds (respectivt 30 et 26 j).

NB: 1er Md avait été atteint en 140 j.

En valeur absolue: Chine n°1 (1,96 Md injections = ~ 4 doses sur 10 dans le monde).

Inde (589 M) et USA (363 M).

Rapporté à la population: Emirats arabes n°1 (parmi pays >1 M hab): 179 doses / 100 hab et ~ 75% de sa pop. complètt vaccinée.

Puis Uruguay (154 doses / 100 hab), Israël (149), Qatar (148), Singapour (147), Bahreïn (144), Danemark (143), Chili (140), Canada (139), Portugal et Belgique (138 chacun), Chine continentale (136), Espagne (134), Irlande (133) et UK (132) : ont tous complètement vacciné 65% à 70% de leur pop.

1 dose de rappel : commencé aux Emirats, Bahreïn, en Israël, en Uruguay et au Chili.

A ce jour : France = 126 doses / 100 hab et 62,4% des Français complètt vaccinés - devant USA (110 doses / 100 hab, 52% complètt vaccinés).

Vaccination inégalitaire sur la planète, malgré Covax:

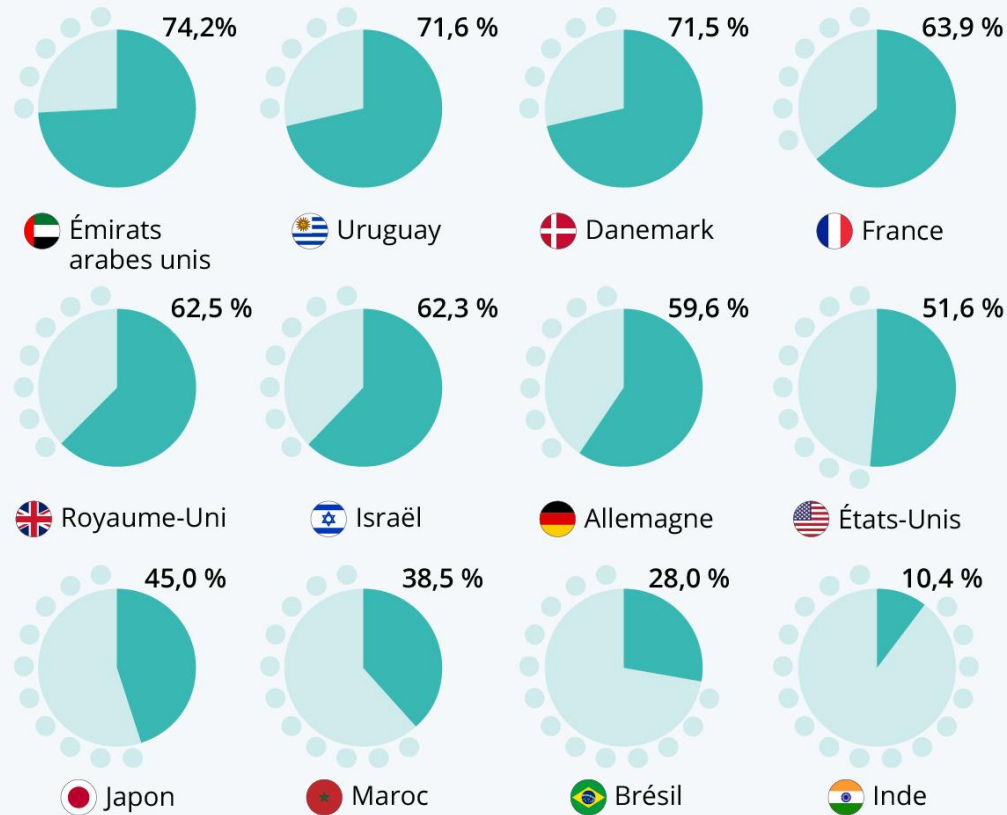
- Pays à "revenu élevé" (Cf BM) : en moy. 111 doses / 100 hab,
- Pays à "faible revenu" : seult 2,4, malgré dons de doses par les pays riches.
- 3 pays : pas commencé : Burundi, Erythrée et Corée du Nord.

En moy., 64 doses / 100 habitants dans le monde.

La course vers la vaccination complète



Part de la population entièrement vaccinée contre le Covid-19 dans une sélection de pays *



* en date du 29 août 2021 ou dernières données disponibles.

Entièrement vacciné : ayant reçu la totalité des doses prévues dans les protocoles de vaccination.

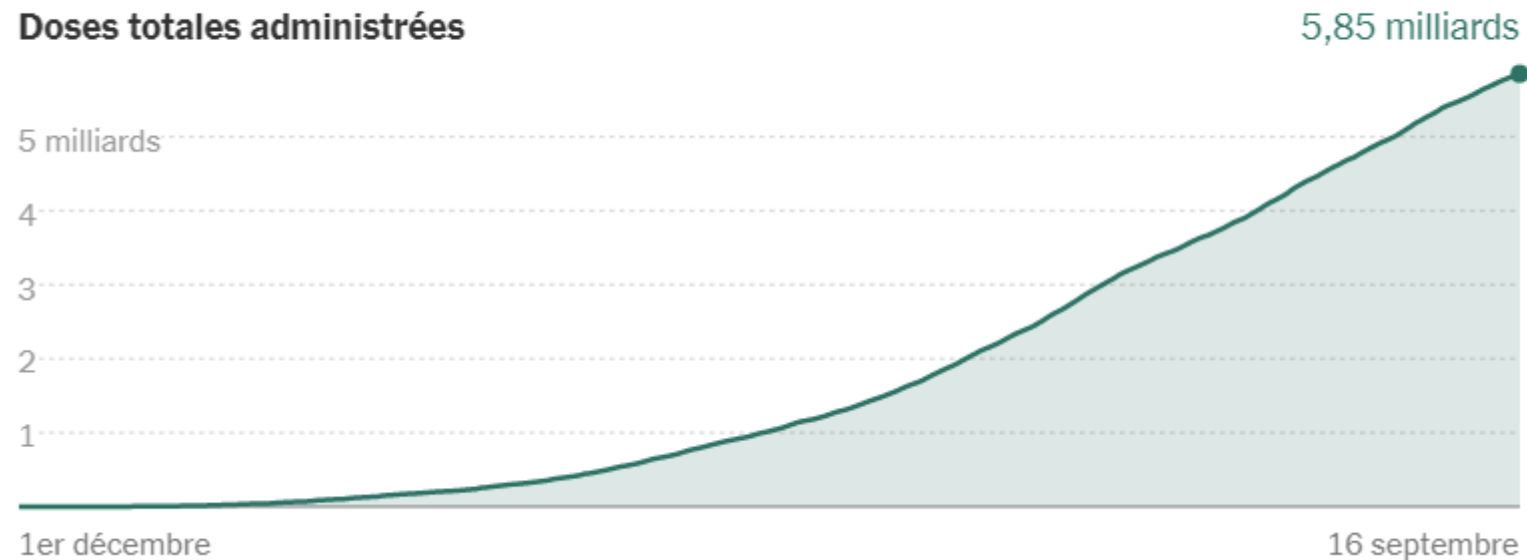
Sources : Our World in Data, Covidtracker.fr

Suivi des vaccinations contre le coronavirus dans le monde

Doses totales administrées – 17/09/2021

5,85 milliards de doses de vaccin ont été administrées dans le monde = 76 doses / 100 personnes.

Par [Josh Holder](#) Mis À Jour Le 17 Septembre 2021



Suivi des vaccinations contre le coronavirus dans le monde

Vaccinations par pays - 17/09/2021

	Doses administrées		Pct. de la population	
	▼ Pour 100 personnes	Total	Vaccinés	Entièrement vacciné
Monde	76	5,854,946,021	–	–
E.A.U.	197	19,247,164	92%	81%
Uruguay	173	5,983,198	78%	74%
Qatar	164	4,633,897	83%	78%
Chili	162	30,673,101	77%	74%
Israël	161	14,607,688	67%	61%
Malte	161	808,968	83%	83%
Singapour	159	9,072,802	82%	80%
Chine continentale	155	2,165,679,000	78%	72%
Bahreïn	154	2,532,879	71%	67%
Portugal	151	15,550,992	86%	81%
Islande	151	545,863	78%	76%
Danemark	150	8,710,342	76%	74%
Cuba	149	16,943,296	64%	39%
Espagne	146	68,955,191	79%	76%
Canada	146	54,772,096	76%	70%
Aruba	145	154,193	76%	69%
Irlande	143	7,075,889	76%	72%
Belgique	143	16,429,512	74%	72%
Norvège	141	7,537,608	75%	66%
ROYAUME-UNI	139	92,732,958	73%	66%
France	138	92,262,410	74%	64%
Bhoutan	137	1,046,117	74%	63%
Italie	136	81,850,468	73%	65%
Mongolie	135	4,367,512	70%	66%
Maldives	135	715,975	73%	61%
Finlande	132	7,293,811	74%	58%
Suède	130	13,353,467	69%	61%

Suivi des vaccinations contre le coronavirus dans le monde

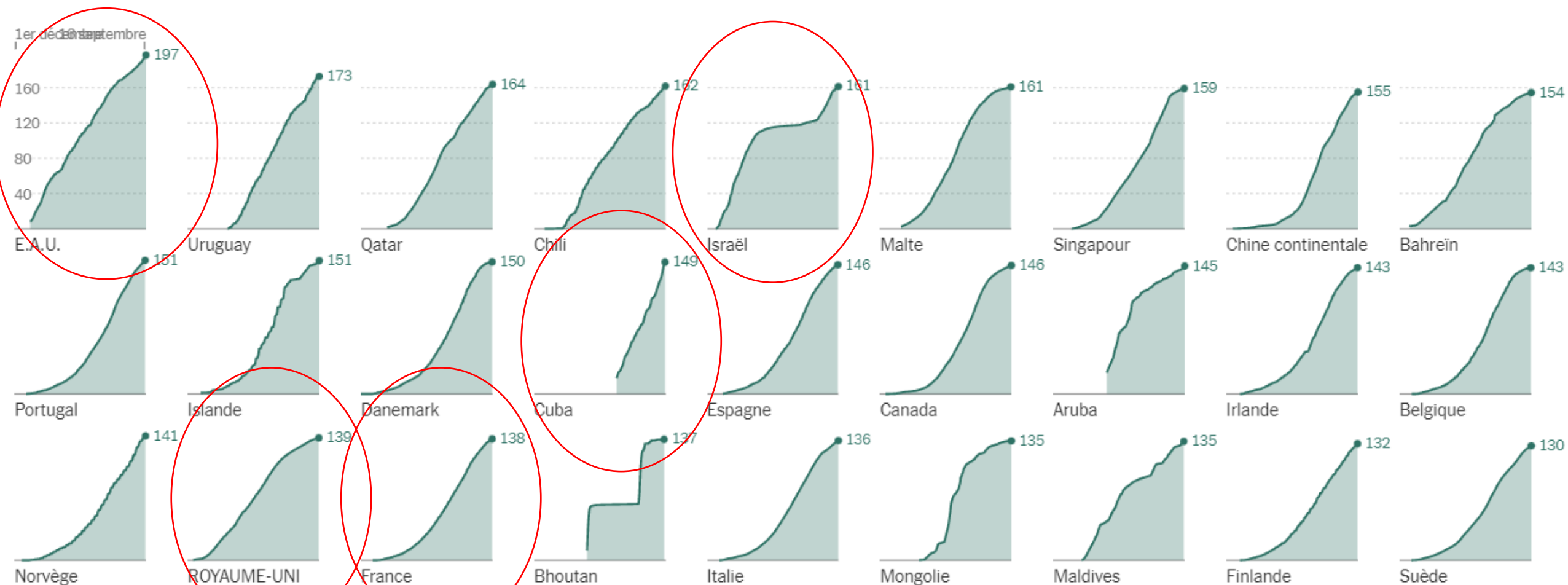
Vaccinations par pays - 17/09/2021

Cambodge	129	21,321,845	70%	61%
Maurice	128	1,625,865	67%	62%
Pays-Bas	128	22,153,083	70%	63%
Allemagne	126	104,949,545	67%	63%
Luxembourg	126	779,620	67%	–
Turquie	125	104,020,938	63%	50%
Malaisie	124	39,685,414	68%	56%
Autriche	120	10,685,286	64%	60%
Japon	119	149,882,538	65%	53%
Lituanie	119	3,306,744	62%	57%
Arabie Saoudite	118	40,480,932	67%	51%
Panama	118	4,996,138	68%	50%
Curaçao	118	185,129	62%	56%
Équateur	117	20,320,001	62%	55%
Suisse	117	10,021,243	61%	53%

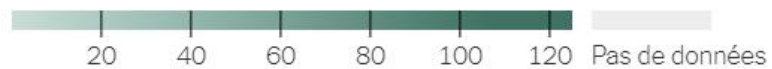
États-Unis	115	383,038,403	64%	54%
Sri Lanka	112	24,463,453	63%	50%
Hong Kong	111	8,278,370	59%	52%
Grèce	110	11,817,112	59%	55%
République tchèque	110	11,686,508	57%	55%
Salvador	109	7,065,918	60%	49%
République dominicaine	108	11,552,920	55%	45%
Corée du Sud	107	55,514,851	68%	42%
Argentine	107	47,936,962	64%	42%
Brésil	103	216,611,648	68%	36%
Fidji	102	912,149	64%	38%
Maroc	102	37,238,088	56%	46%
Macao	100	633,071	54%	47%
Estonie	100	1,322,344	56%	44%
Slovénie	97	2,027,790	51%	46%
Russie	60	86,956,254	32%	28%

Doses administrées pour 100 personnes

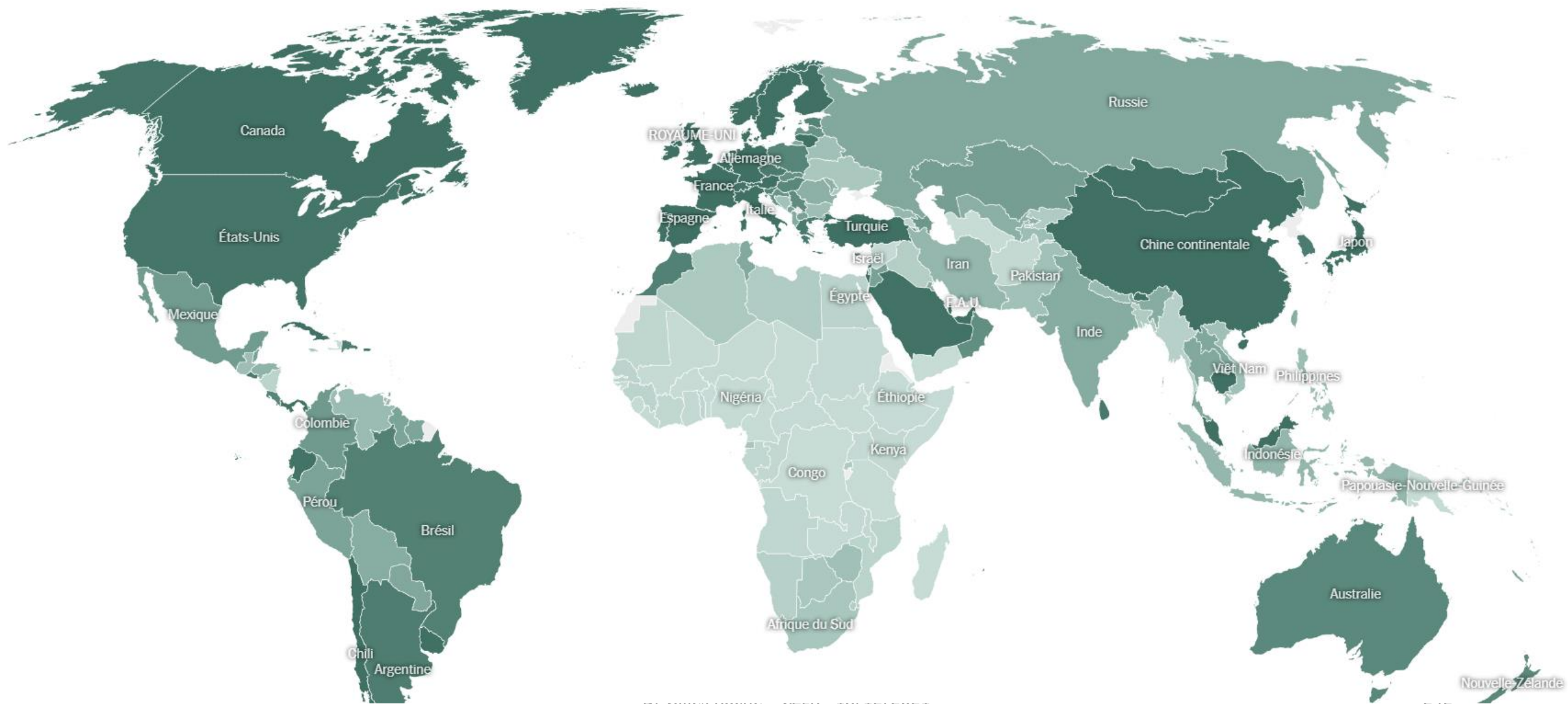
Du 1er décembre 2020 au 16 septembre 2021



Au 17/09/2021

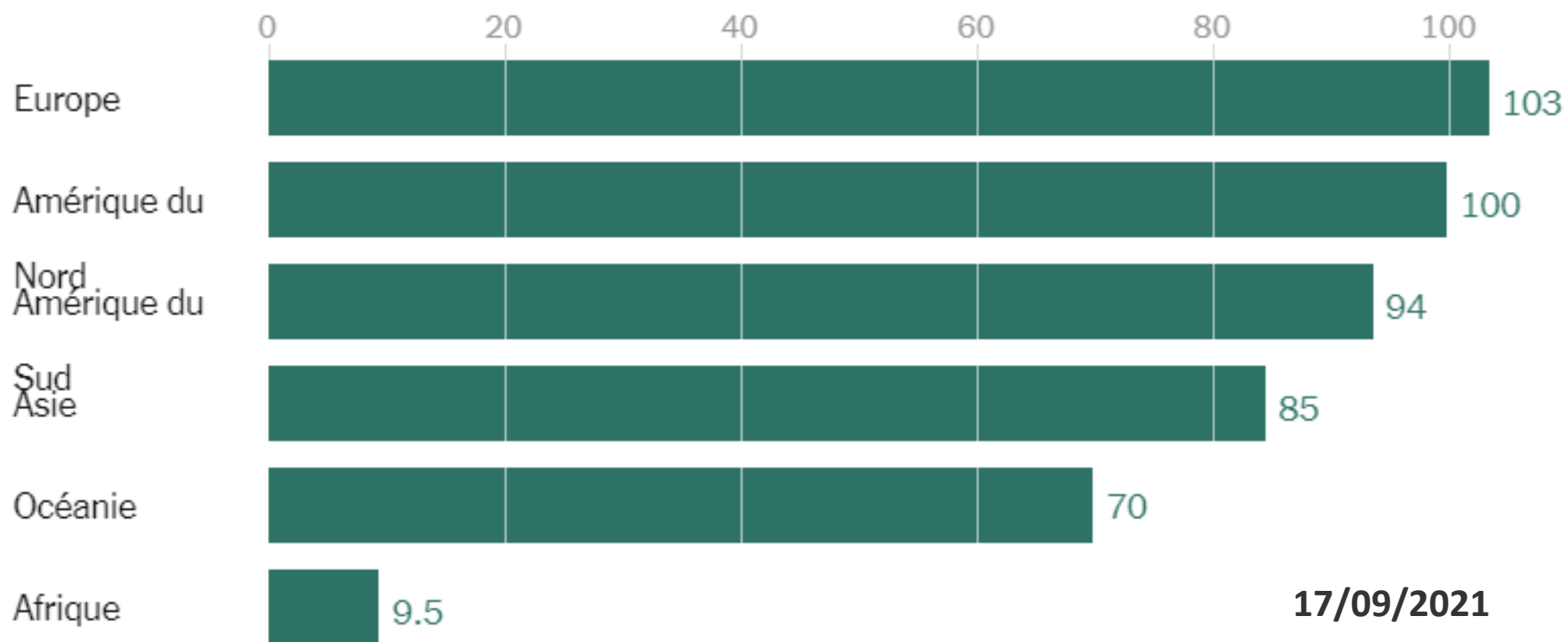


Appuyez pour plus de détails.



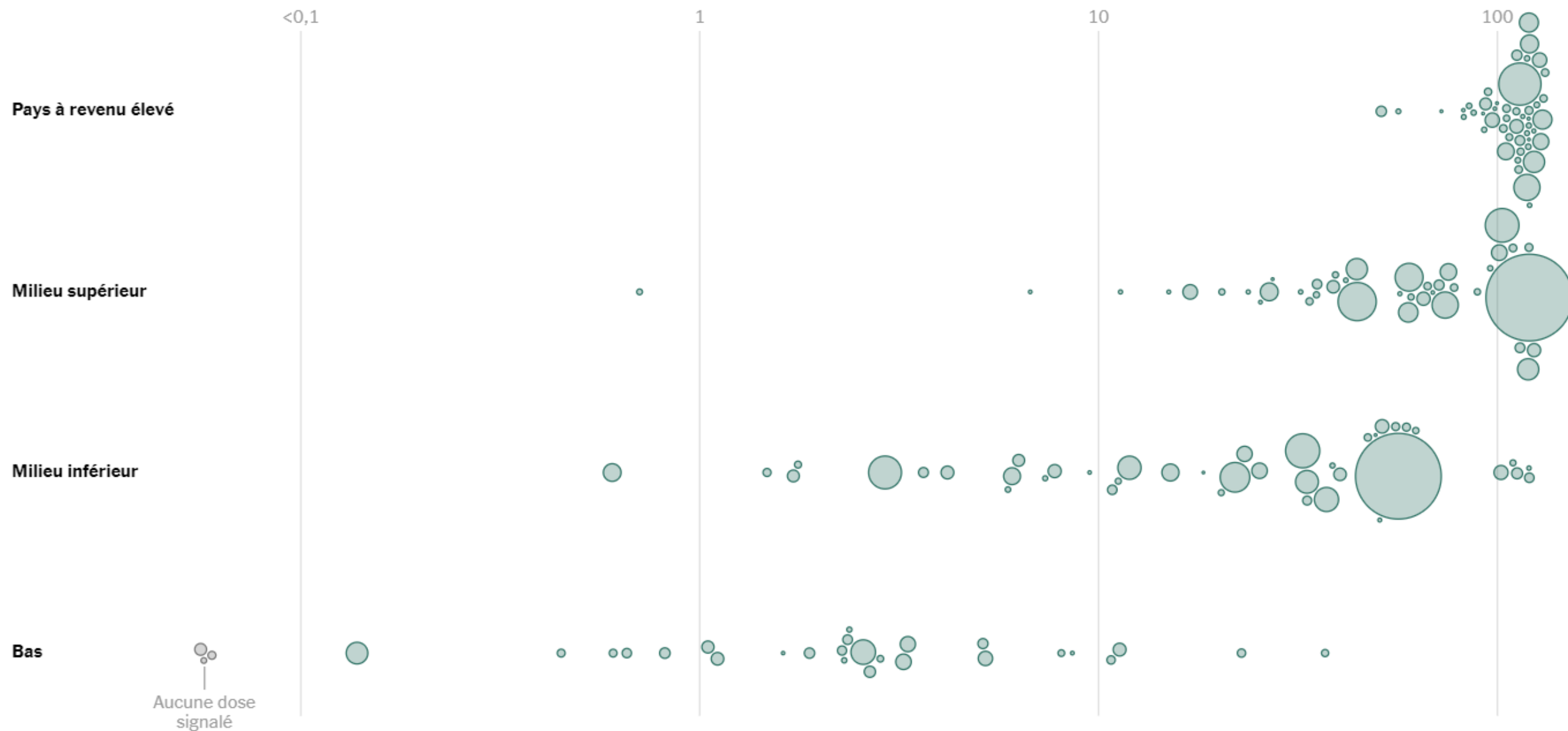
Taux de vaccination par continent

Doses administrées pour 100 personnes



Taux de vaccination par niveau de revenu par pays

Doses administrées pour 100 personnes. Cercles dimensionnés par population nationale. Certains pays ont peut-être commencé à administrer des doses, mais n'ont pas encore communiqué de données.



« Crises sanitaires » - Covid-19

Stratégie industrielle - Vaccins

« Crises sanitaires » - Covid-19

Stratégie industrielle - Vaccins

2 1ers vaccins : immense mérite d'avoir offert une réponse rapide à une urgence sanitaire mondiale.

Mais leur diffusion à grande échelle se heurte à des freins majeurs :

1) Capacités de production limitées, ralentissent l'approvisionnement mondial.

«Il faut dire que c'est la première fois que le monde est confronté à une telle crise sanitaire. Il s'agit d'organiser, dans l'urgence, une campagne de vaccination chez la population adulte du monde entier!»

1) Logistique de distribution compliquée. Pfizer/BioNTech stockage à -70°C et Moderna à -20°C. «Pfizer et Moderna ont créé une Lamborghini quand la plupart des pays avaient besoin d'une Toyota – c'est-à-dire d'un vaccin que l'on aurait pu produire, stocker et administrer simplement et à bas coût, de préférence en utilisant les chaînes de distribution déjà existantes», écrivait dans *Le Monde*, le 24 décembre, l'Américain William A. Haseltine, président d'Access Health International.

2) Manque de recul pour connaître la durée de protection conférée par ces premiers vaccins. Quid de revaccinations nécessaires ?

« Crises sanitaires » - Covid-19

Stratégie industrielle - Vaccins

Bataille des laboratoires : sur leurs capacités de fabrication, **> 10 Md de doses dès 2021** pour les plus avancés.

- Pfizer/BioNTech : capacités de 2 Md de doses en 2022 contre 1,3 Md cette année.
- AstraZeneca : 3 Md.
- Moderna (a développé son vaccin en solo) : entre 500 M et 1 Md de doses en recourant à la sous-traitance, notamment chez Recipharm à Monts (Indre-et-Loire).

« Crises sanitaires » - Covid-19

Vaccins: les responsabilités

Les fabricants de vaccins ont-ils demandé à être déchargés de toute responsabilité en cas de problème si leur substance est aussi sûre?

- **Formulation incorrecte. Les fabricants restent entièrement responsables de tout pb résultant d'un défaut de fabrication, d'un pb dans le dévelt d'un lot, etc.**
- **Les vaccinateurs restent responsables de leurs gestes** (par ex: erreur de dosage).
- Et comme pour tous les vaccins, la **prise en charge médicale d'un EI attendu** (par ex : 1 allergie grave) ou inattendu serait couverte par son assurance.
- **Seule décharge partielle de responsabilité acceptées par les gouvernements en échange du dével rapide d'un vaccin** : indemnités qui résulteraient d'EIG trop rares pour avoir pu être identifiés pendant les ECs. Sinon, les entreprises pharma auraient dit: «Nous attendons le suivi habituel plus long avant de demander l'enregistrement de notre vaccin.»



« Crises sanitaires » - Covid-19

4 sites français vont produire des vaccins anti-Covid

- **Recipharm, en appui de Moderna, dès mars** - Monts (Indre-et-loire)
- **Delpharm, pour Pfizer-BioNTech, d'ici avril** - Usine normande de Saint-Rémy-sur-Avre.
- **Fareva, pour CureVac, en mai (au mieux)** - Façonnier français Fareva s'occupera du vaccin de la biotech allemande CureVac sur ses sites de Pau (Pyrénées-Atlantiques) et Val-de-Reuil (Eure), pour des opérations de remplissage et d'emballage.
- **Sanofi, pour Pfizer-BioNTech et son propre vaccin, au 2ème semestre 2021**

Vaccination Covid-19

Stratégie vaccinale France

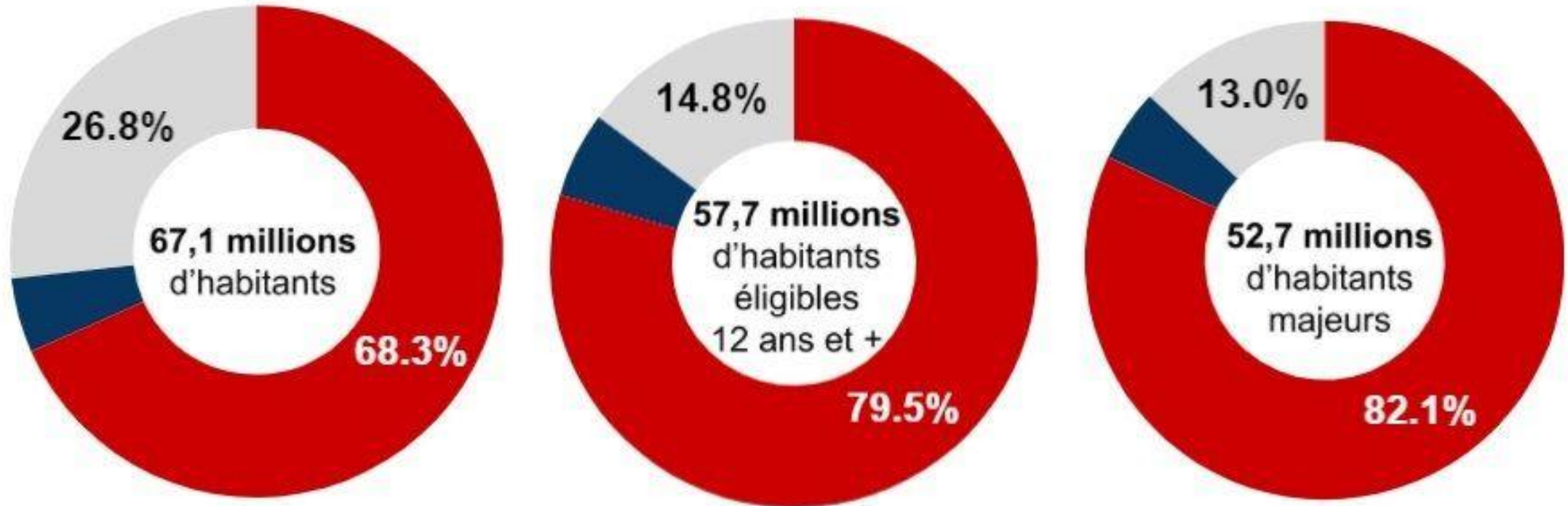
18/09/2021 :

Depuis le début de la campagne de vaccination, **73,8%** de la population totale a reçu au moins une injection et **70%** personnes ont désormais un schéma vaccinal complet. **83%** de la population adulte a un schéma vaccinal complet.

Covid-19 : population vaccinée en France

Au 7 septembre. Source : VAC-SI - Santé publique France / @nicolasberrod

● Complètement vaccinés* ● Une seule dose** ● Non vaccinés



* Deux doses *ou* une dose de vaccin Janssen *ou* une dose si une infection passée est connue

** En attendant la deuxième dose

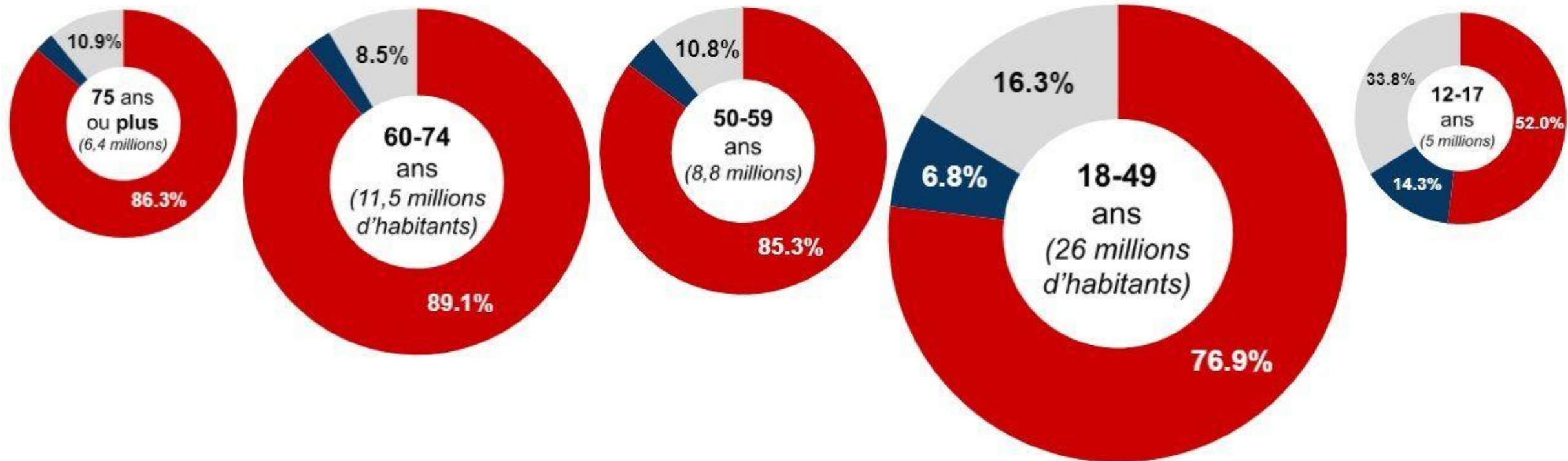
7/09/2021

Covid-19 : proportion d'habitants vaccinés

Au 7 septembre. Source : VAC-SI - Santé publique France / @nicolasberrod

• Une seule dose* • Complètement vaccinés** • Non vaccinés

! L'aire de chaque rond est proportionnelle au nombre d'habitants dans la tranche d'âge !

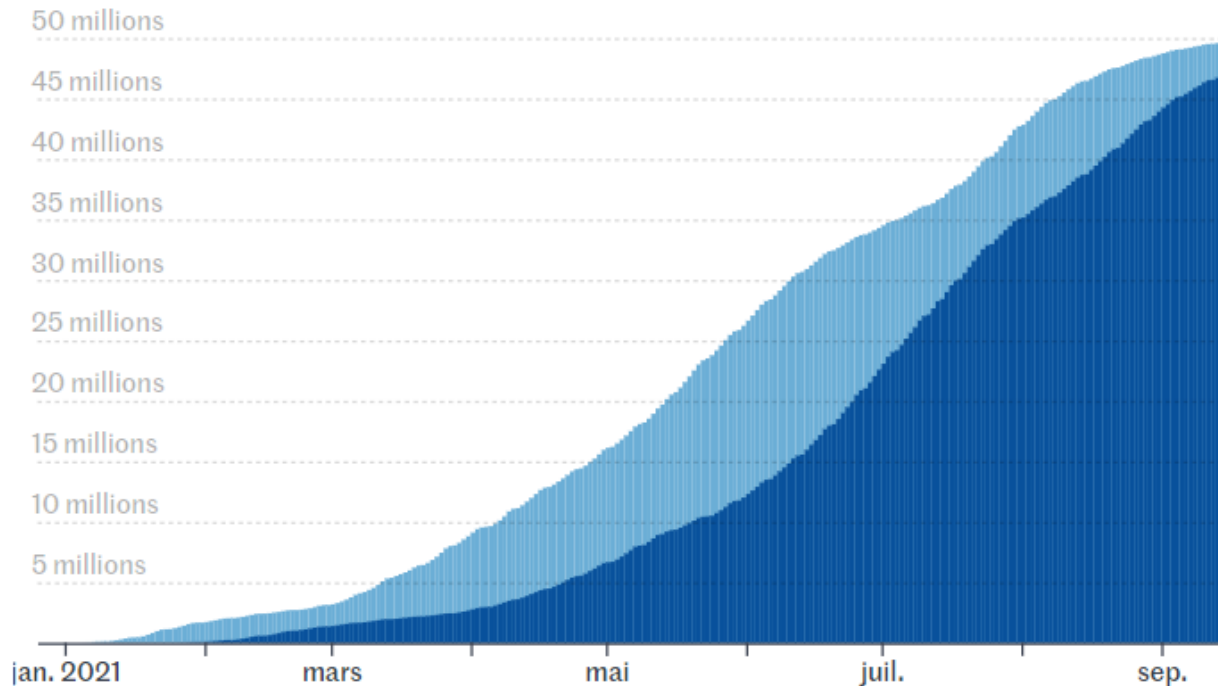


7/09/2021

Nombre de personnes vaccinées en France par date d'injection, au 15 septembre 2021

Chiffres cumulés Chiffres quotidiens

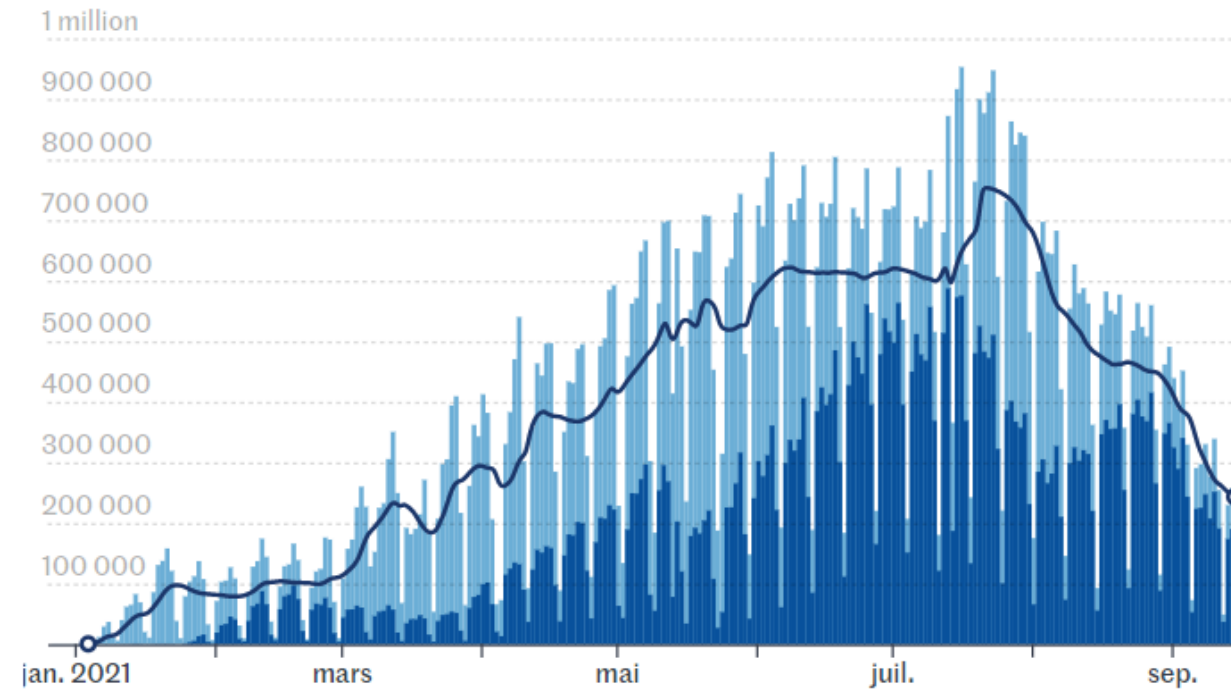
■ au moins une dose ■ complètement vaccinées



Chiffres cumulés

Chiffres quotidiens

■ au moins une dose ■ complètement vaccinées — moyenne sur 7 jours



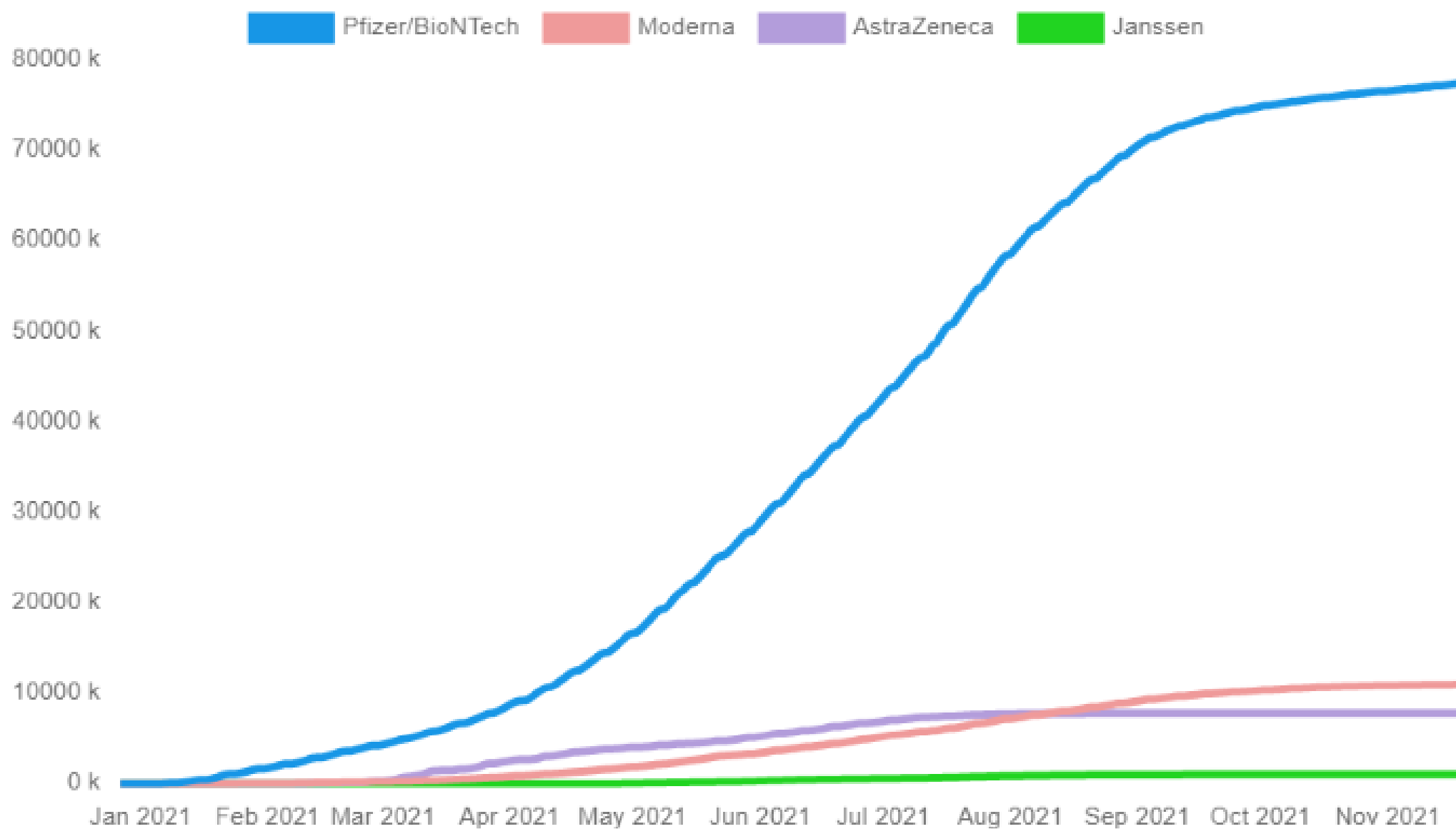
Cohorte vaccinale COVID19 des populations particulières

Protocole générique de suivi

Objectifs

- Objectif principal :
 - (i) Évaluer de manière standardisée dans chaque cohorte la réponse immunitaire humorale à la vaccination COVID-19 à M1, M6, M12, M24
- Objectifs secondaires:
 - (i) Dans chaque sous-population, analyser et comparer :
 - a. la réponse immunitaire humorale en fonction de la plateforme vaccinale utilisée
 - b. les facteurs de réponse et de persistance de la réponse immunitaire humorale en fonction de l'âge, du stade de la maladie, des traitements, du type de vaccin
 - (ii) Comparer la réponse immunitaire humorale avec une cohorte de sujets sans comorbidité connue
 - (iii) Comparer la réponse immunitaire humorale entre différentes cohortes de populations particulières
 - (iv) Étudier la séroconversion pour les Ac anti nucléoprotéine

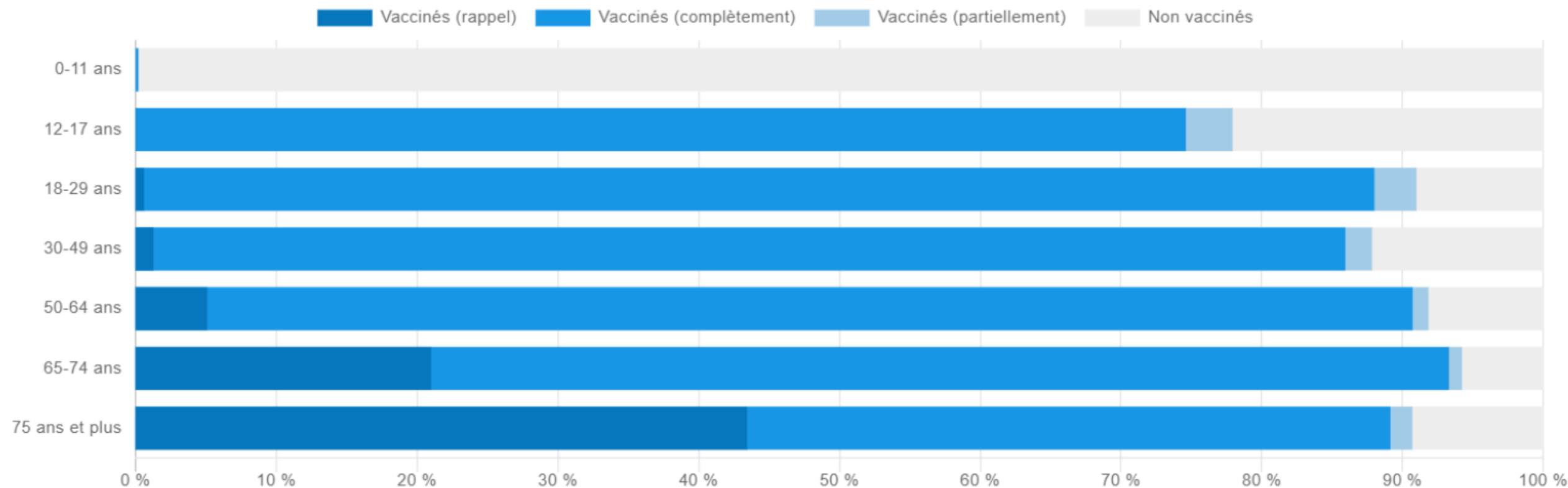
Cumul doses injectées



Vaccinations par âge

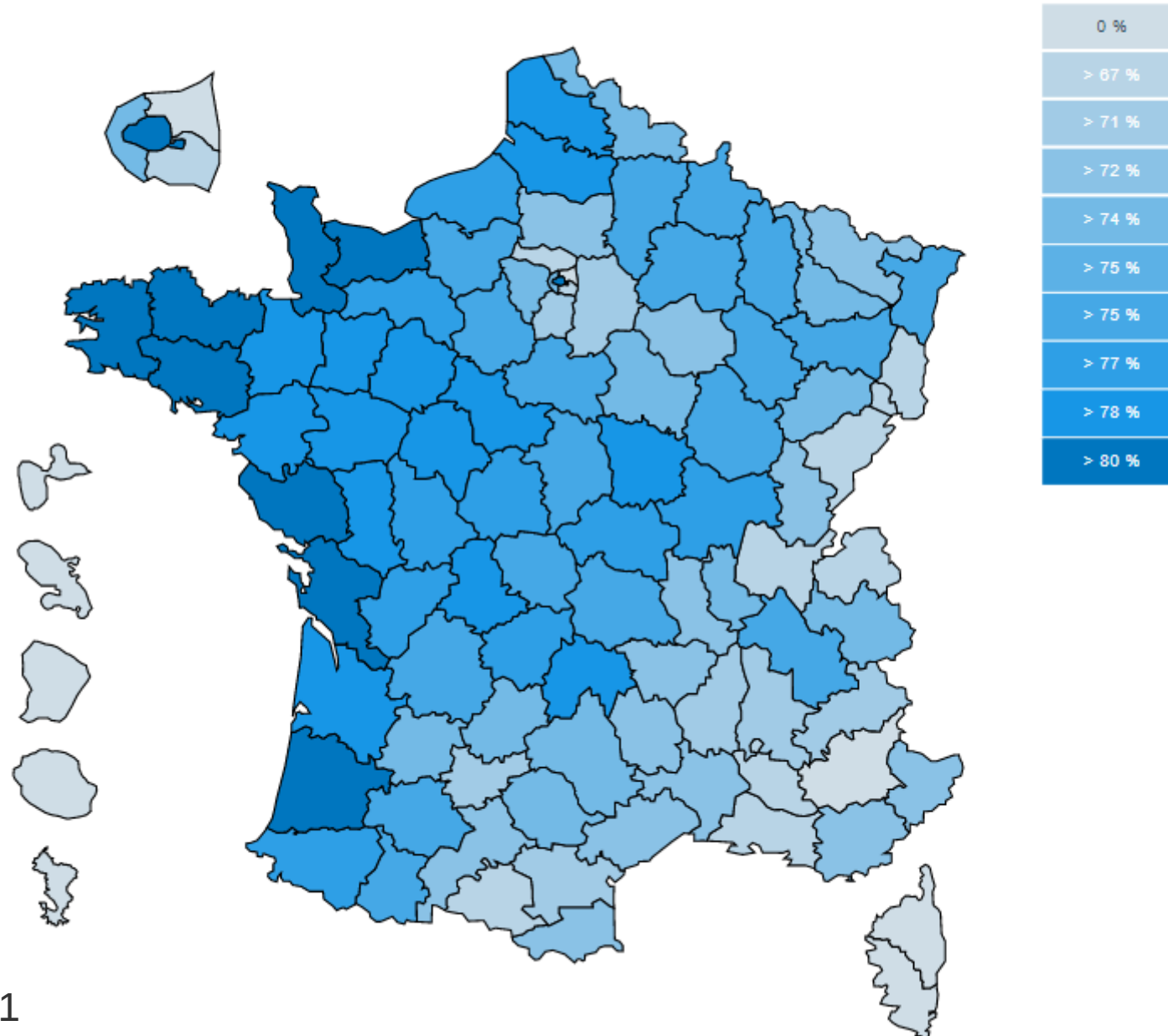
Mise à jour : 18/11

Proportion de la population ▾

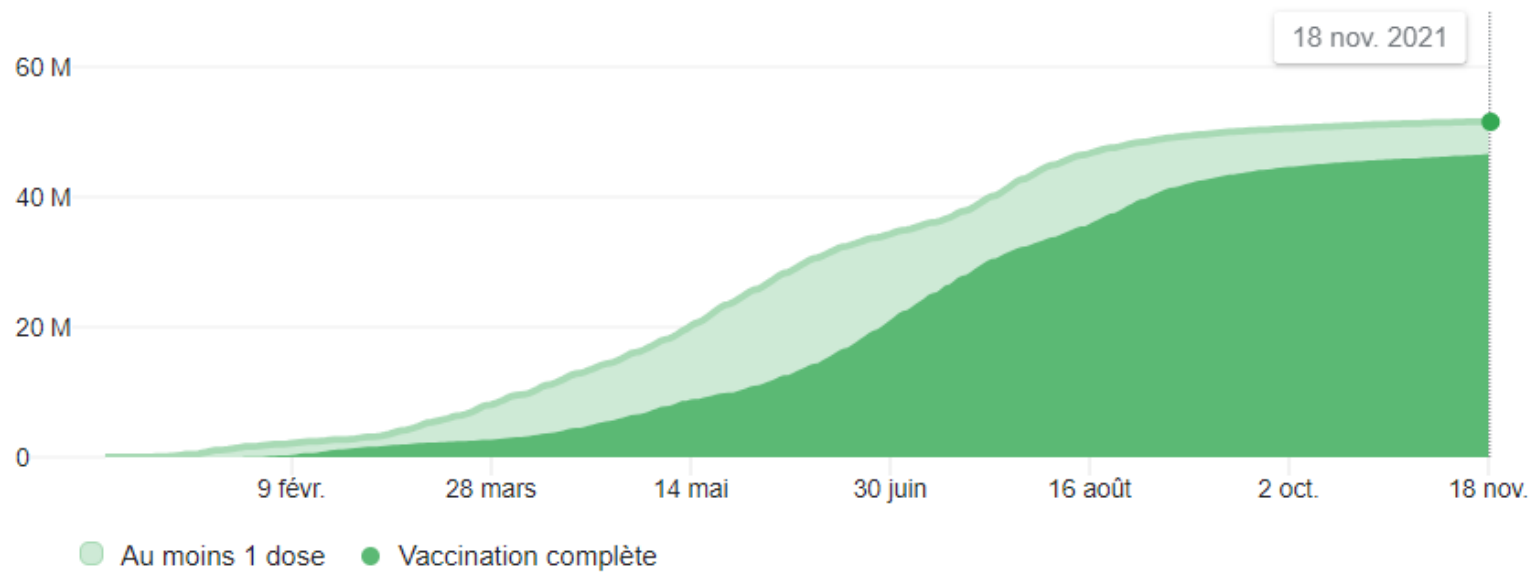


CovidTracker.fr - Données : Ministère de la Santé

Proportion de la population ayant reçu une dose :



Mise à jour : 18/11



17 nov. 2021

	Total	% de la population
Au moins 1 dose	51 623 215	76,6 %
Vaccination complète	46 542 658	69,1 %

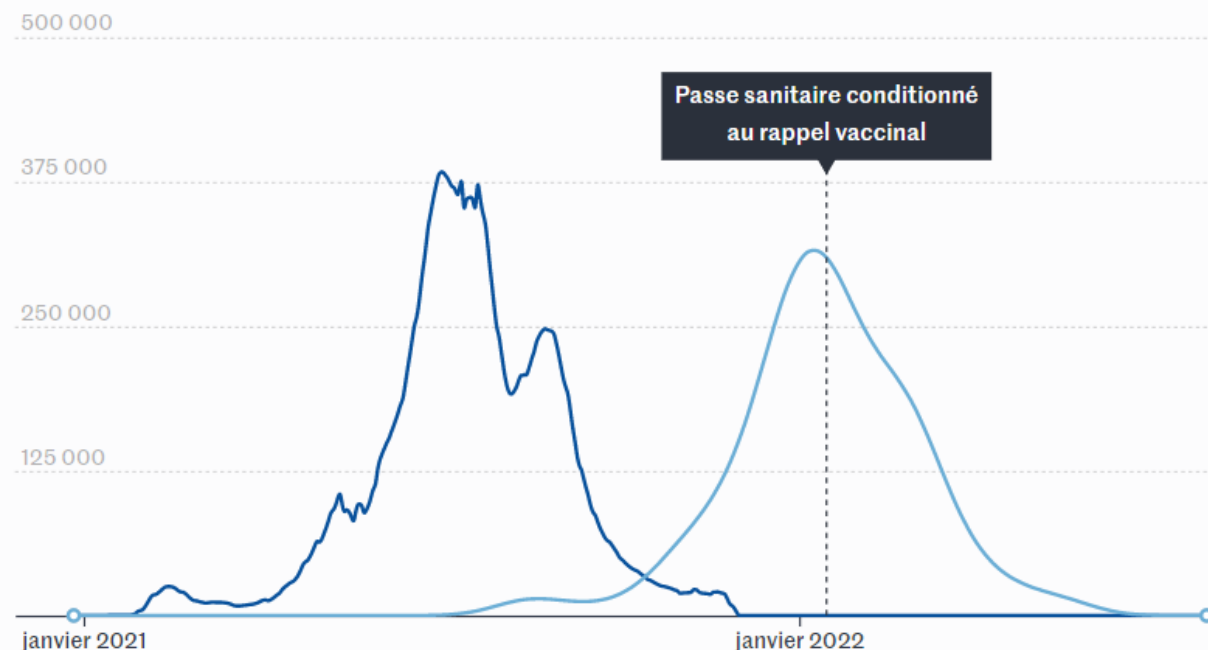
https://www.google.com/search?q=taux+de+vaccin%C3%A9s+en+france+covid&rlz=1C1GCEA_enFR858FR859&oq=taux+de+vaccin%C3%A9s+en+&aqs=chrome.3.0i433i512j69i57j0i512l8.8507j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8

Un pic de doses de rappel attendu début janvier

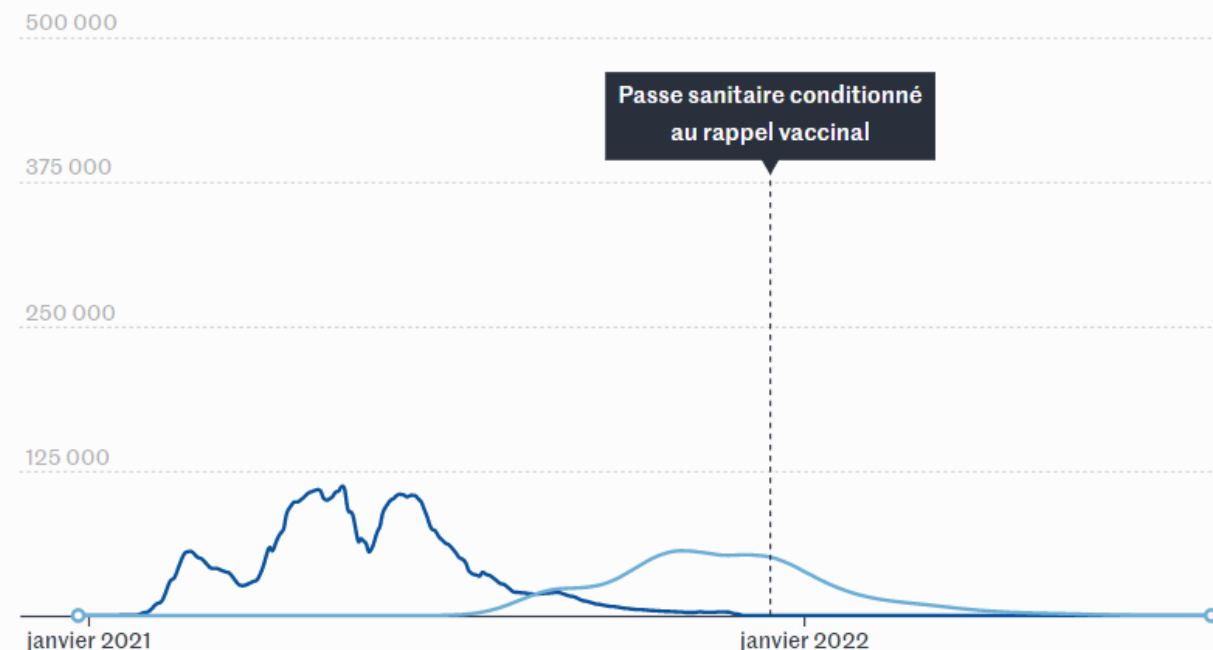
Projection théorique des injections des **doses de rappel** que nous avons estimées en fonction de la date d'injection des **"deuxièmes doses"** du 27 décembre 2020 au 28 juillet 2022, en moyenne glissante.

— "Deuxième dose" — Dose de rappel (projection)

Moins de 65 ans



Plus de 65 ans



https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2021/11/26/visualisez-le-pic-attendu-des-doses-de-rappel-qui-devrait-intervenir-debut-janvier_6103751_4355770.html

France

Doses
administrées

102 M

Complètement
vacciné

46,6 M

% de la population
complètement vaccinée

69,1 %

Monde entier

Doses
administrées

7,69 Md

+24,3 M

Complètement
vacciné

3,28 Md

+10,3 M

% de la population
complètement vaccinée

42,0 %

+0,1 %

Covid-19 – Les vaccins

Hésitation, obligation
Antivax, antipasse

Vaccins – L'hésitation vaccinale

25/01/2021

"Maintenant qu'on vaccine des millions de gens, on sait qu'il n'y a pas d'effets secondaires imprévus" (Dominique Le Guludec , présidente de la HAS, 25/01/2021)

France a vacciné 1.026.871 personnes

Intentions de vaccination :

Sondage BVA et un sondage Odoxa:

Intentions de vaccination au 3 janv 2021 : **56 %**, contre **42 %** en déc 2020.

- 45 % chez < 50 ans et 77 % chez 75 ans et +.
- Cadres : 69 % à souhaiter se faire vacciner,
- Ouvriers et employés : 45 %

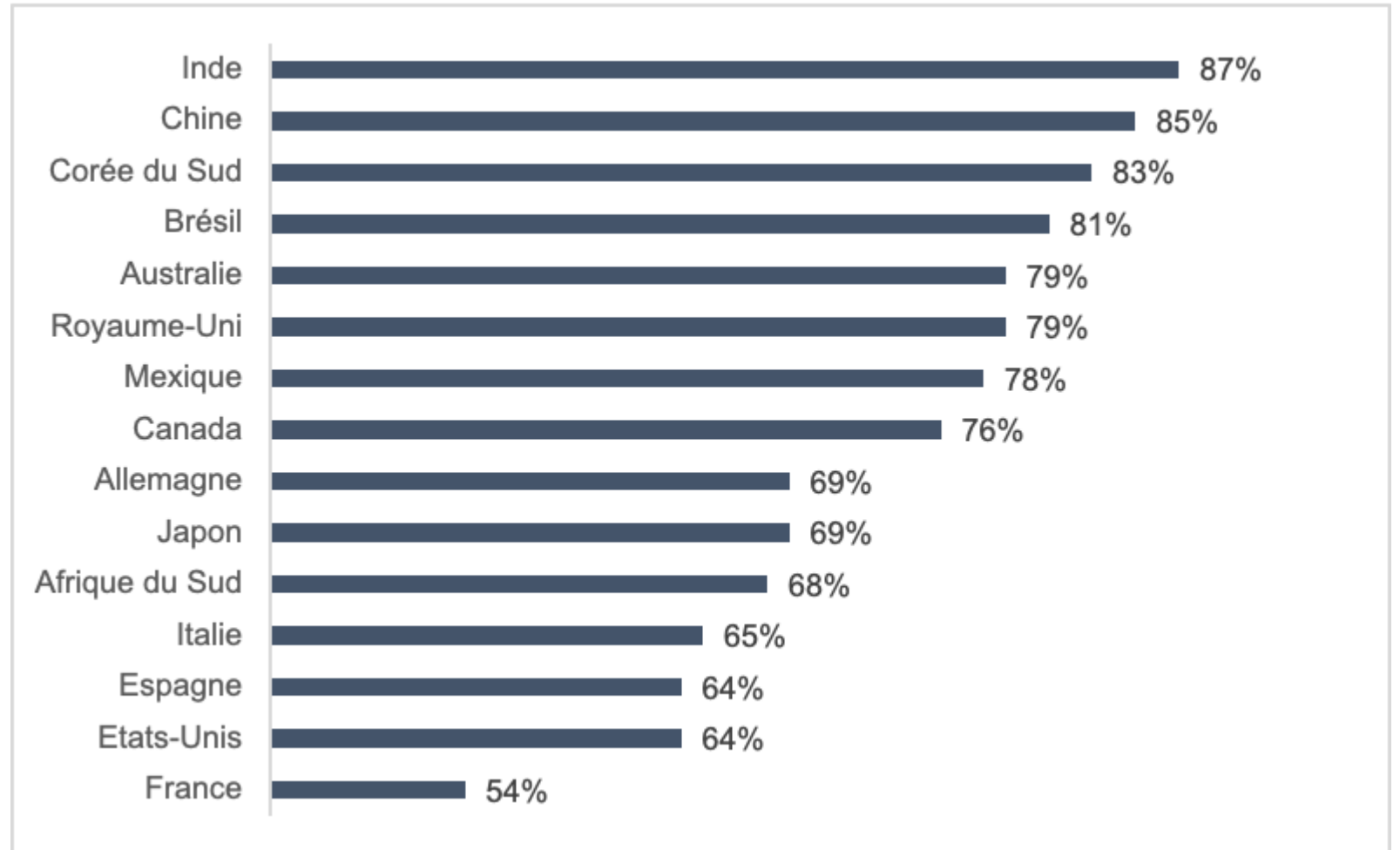
Raisons de ne pas vouloir se faire vacciner :

- Peur des effets 2aires pour 73 % des personnes interrogées
- Vaccins aient été conçus trop rapidement pour 62 %.
- 38 % : les enjeux financiers associés aux vaccins.

« Crises sanitaires » - Covid-19

L'hésitation vaccinale

% de personnes déclarant qu'elles se feront vacciner contre la Covid-19 si un vaccin était un jour disponible
(« *Global attitudes on a Covid vaccin* », *Ipsos*, **oct 2020**)

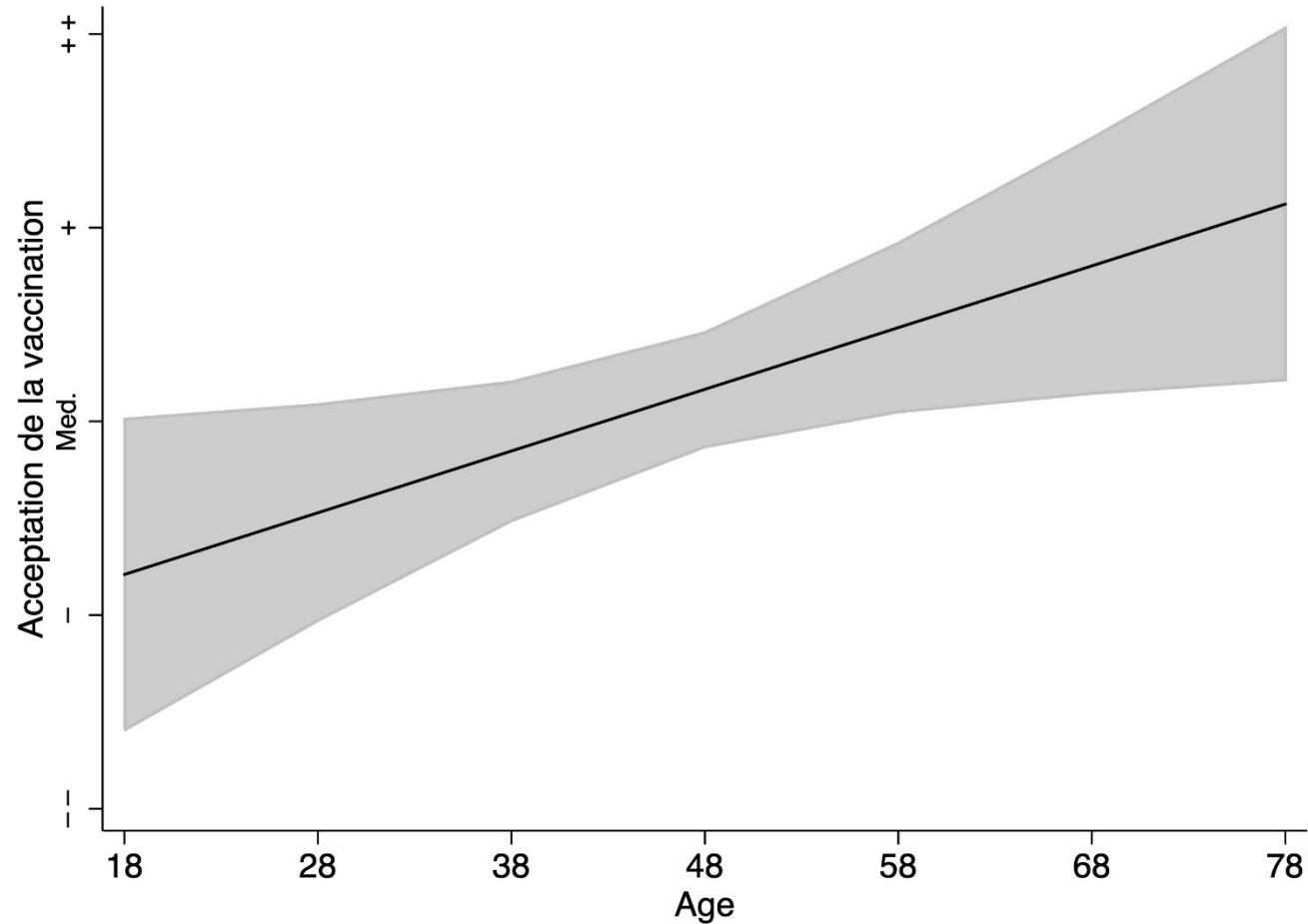


« Crises sanitaires » - Covid-19

L'hésitation vaccinale

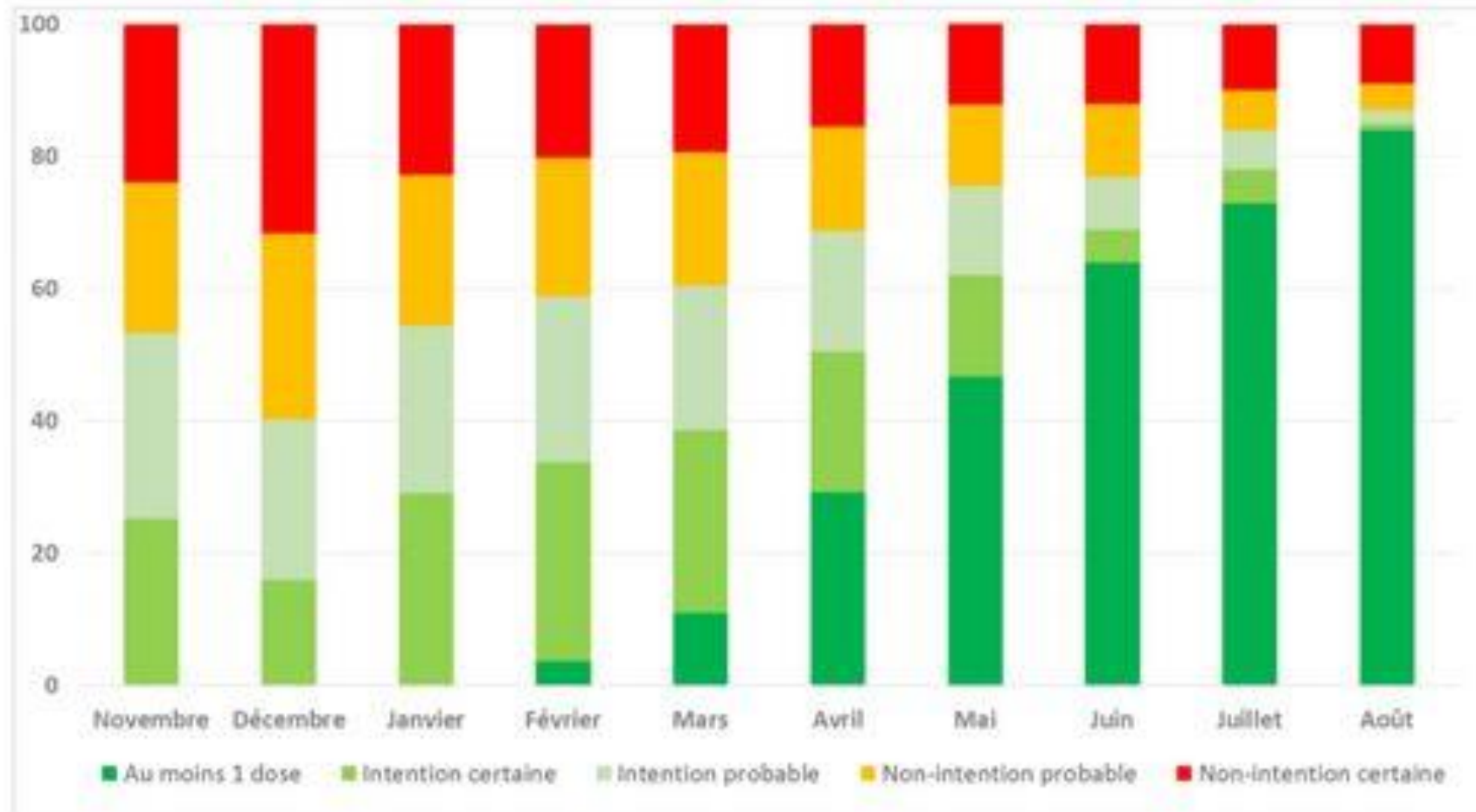
Effet propre de l'âge sur l'acceptation
d'un vaccin contre la Covid-19

(« *Global attitudes on a Covid
vaccin* », *Ipsos*, oct 2020)



« Crises sanitaires » - Covid-19

Figure 1. Évolution de la vaccination et des intentions de se faire vacciner contre la COVID-19 (% pondérés).
Enquête CoviPrev (vague 27 : 31 août - 7 septembre), France métropolitaine

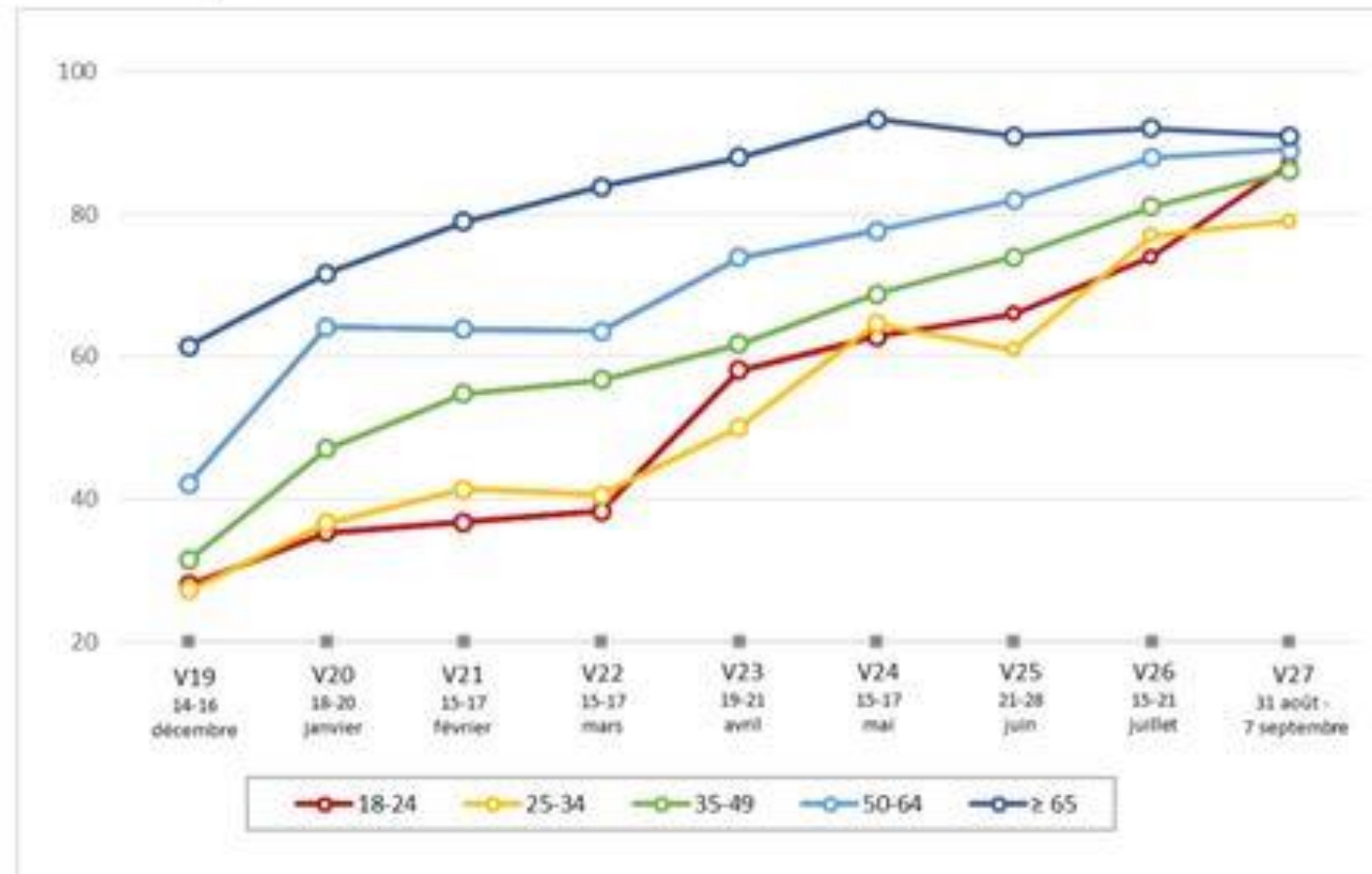


L'hésitation vaccinale

Santé publique France, enquête 15/09/2021

« Crises sanitaires » - Covid-19

Figure 2. Évolution de l'adhésion vaccinale contre la COVID-19 (vaccination au moins démarrée et intentions de le faire) selon les classes d'âge (% pondérés). Enquête CoviPrev (vague 27: 31 août - 7 septembre), France métropolitaine



« Crises sanitaires » - Covid-19

L'hésitation vaccinale

Parmi les 87% de personnes vaccinées ou souhaitant le faire : **26% "décidées par la mise en place du pass sanitaire"**

⇒ 22% des Français sondés affirment s'être fait vacciner ou avoir choisi de l'être à la suite de la généralisation du pass sanitaire.

Plafond de verre : 60% des non-vaccinés affirment ainsi qu'aucune raison ne les convaincra de franchir le pas.

Parmi ces 13% de Français non vaccinés : si les tests étaient amenés à ne plus être remboursés : seulement 9% ont déclaré qu'elles se feraient alors vacciner.

Personnes ne souhaitant pas se faire vacciner : 25% affirment qu'elles ne communiqueront pas le nom de leurs cas contacts si elles étaient >0 (vs. 9% pour celles ayant reçu au moins une dose de vaccin).

Moins promptes à respecter l'isolement, avec ou sans symptômes (10% de moins que les vaccinés).

Hésitation vaccinale et relation médecin-sujet/parent

L'hésitation suit 4 grandes logiques:

- 1) Doutes à l'égard des institutions, dont le fonctionnement peut paraître opaque : sont-elles capables de garantir l'intérêt des citoyens par rapport aux grands groupes de l'industrie pharmaceutique ?
- 2) La vérité scientifique : les vaccins sont-ils efficaces ? Sûrs ? Les scientifiques sont-ils impartiaux et rationnels quand ils affirment le bénéfice des vaccins, sans nul doute ?
- 3) "Ecologique" : injecter un produit dans un organisme a priori sain peut être considéré comme contre-nature, contre-intuitif. On peut considérer que la maladie est bonne car elle produit naturellement des anticorps, même si l'on peut argumenter que le vaccin est en fait le plus naturel des médicaments puisqu'il imite la nature en stimulant le système immunitaire.
HIV, HTLV, Zika...et même EBV (oncongène à ses heures) etc...oui, la maladie est bonne...L'idée dominante (mais fausse) actuelle selon laquelle le "naturel" est toujours bon pour un être humain pourrit le débat.
- 4) Plus politique, dilemme : au nom de l'intérêt collectif, peut-on porter atteinte à la liberté individuelle en obligeant à la vaccination ?

S'agissant de l'enfant, des parents qui ne s'étaient jamais posé la question du rapport bénéfice/risque d'une vaccination pour eux-mêmes le font dès lors qu'ils ont accès à la parentalité, au nom de la protection de leur enfant...

Hésitation vaccinale et relation médecin-sujet/parent

Hésitants ou antivax, même combat ?

Non, l'hésitation se mesure dans les sondages d'opinion où elle s'exprime de façon binaire ou trinaire, en chiffres lisibles.

Raccourci qui méconnaît les nuances, au-delà du pour ou du contre, des pro et des anti.

Mieux vaut s'intéresser à ce qui fait naître le doute, comment s'est forgée telle ou telle attitude (plus qu'une opinion) vis-à-vis de la vaccination. Il n'y a finalement que peu de personnes formellement opposées à la vaccination puisqu'une très grosse majorité des populations éligibles s'est déjà fait vacciner.

Certes un doute peut surgir, s'exprimer et il convient de l'entendre : le doute est sain qui titille l'esprit critique. Certains ont dans leur entourage proche une personne qui a contracté le Covid, complications à l'appui, ce qui facilite le passage à l'acte vaccinal, ou à l'inverse quelqu'un qui a souffert des effets indésirables du vaccin ou les craint parce qu'atteint d'autres problématiques de santé, l'injection étant irréversible. Des situations qui méritent chacune un "traitement" particulier.

Hésitation vaccinale et relation médecin-sujet/parent

Quelle relation médecin-patient hésitant ?

Pour répondre aux doutes énoncés par les patients

- Point d'attitude dogmatique du type “le vaccin est sûr et efficace”, qui peut donner l'impression que l'on applique aveuglément les “règles” et un algorithme, surtout si on ne maîtrise pas parfaitement le sujet. Risque : de susciter la méfiance le patient, voire de le faire fuir.
- La décision n'a pas besoin d'être emportée immédiatement et du temps doit être laissé au temps pour que chacun puisse se trouver de bonnes raisons de passer à l'acte, sans perdre la face.

Le médecin doit se former en temps réel, écouter les différents discours de la communauté scientifique sur les effets positifs et indésirables des vaccins.

Accompagner les patients dans leur histoire, aborder les problématiques vaccinales de diverses façons, en différenciant les discours selon les freins exprimés, et ce, sans les hiérarchiser : un effet secondaire éventuel du vaccin, rencontré lors d'une précédente vaccination, peut constituer un obstacle insurmontable pour l'un ; l'efficacité contestée pour l'autre, etc.

Les hésitations parmi les soignants

Les « raisons » ?

- Perturbées par les messages contradictoires qu'elles n'ont cessé d'entendre.
- Le fait qu'elles n'ont pas été prioritaires,
- Le fait qu'on leur a demandé de continuer à travailler quand elles étaient positives mais asymptomatiques,
- L'impression qu'il pourrait y avoir un risque avec des vaccins nouveaux (ARN) ou avec un vaccin qui aurait entraîné des complications mortelles.

La compétence?

Aucune compétence particulière pour évaluer le rapport bénéfice-risque de cette vaccination ni la politique de protection des patients à l'hôpital (aides-soignantes et certaines infirmières)

« Crises sanitaires » - Covid-19

Favoriser l'acceptation de la vaccination contre la covid-19

Défiance des Français : pas seulement conjoncturelle, se couple à une opposition massive et structurelle envers la vaccination.

Acceptation de la vaccination reposera sur 3 piliers : **pédagogie, responsabilité, transparence.**

➤ **Rassurer les Français concernant le bien-fondé de la politique sanitaire**

Théories conspirationnistes sont légion en matière vaccinale, mais **ne pas tomber dans la caricature : il peut être légitime de douter d'un vaccin produit rapidement et sur lequel nous n'avons pas de recul.**

Refus de la vaccination : avant tout peur des effets 2aires.

⇒ Travail de pédagogie indispensable.

Exposer une stratégie beaucoup plus claire.

Français ont l'impression que le gouvernement subit davantage les événements qu'il ne les anticipe.

Campagne d'information sur le long terme : expliquer que bénéfices de la vaccination > risques encourus.

« Crises sanitaires » - Covid-19

Favoriser l'acceptation de la vaccination contre la covid-19

➤ Responsabiliser les médias

Déclin de la confiance envers les scientifiques dès le début de l'épidémie dans un contexte de mise en scène médiatique des oppositions scientifiques.

Les arguments scientifiques doivent reposer sur des faits et non sur des élucubrations.

Mieux si certains médias se souvenaient de cela plutôt que de sombrer dans une recherche permanente du buzz, du clash et de l'audimat, en donnant à échéance régulière la parole à des individus pourtant connus pour leurs assertions ininterrompues de contre-vérités.

Internet et réseaux sociaux incubateurs à théories conspirationnistes. Régulation de ces plateformes loin d'être suffisante, mais une bataille culturelle en ligne en s'opposant, arguments à l'appui aux contre-vérités, pouvait être une stratégie couronnée de succès

« Crises sanitaires » - Covid-19

Favoriser l'acceptation de la vaccination contre la covid-19

➤ Restaurer la confiance dans nos institutions

S'attaquer au fond du problème : la défiance des Français envers leurs institutions politiques et même, désormais, envers leurs scientifiques.

Confiance dans nos institutions politiques : fondamental mais extrêmement compliqué à réaliser (défiance s'enracine profondément et est liée à des évolutions structurelles de nos sociétés)

Jusqu'à présent, le monde scientifique était préservé de ce phénomène de défiance. **Impératif que la confiance envers les scientifiques soit restaurée à son plus haut niveau.**

Transparence+++

Idée qu'il est impossible de savoir comment les scientifiques prennent leurs décisions, qu'il n'y a donc aucun moyen de contrôle sur ces décisions.

Cette opacité cacherait, chez les scientifiques et les entreprises liées au monde médical, un agenda bien différent de celui qu'ils présentent officiellement.

Inquiétude concernant les motivations des laboratoires, des responsables politiques et des scientifiques à propos du vaccin qui seraient davantage économiques que sanitaires.

Obligation vaccinale

Vaccination anti-Covid obligatoire : les raisons des opposants...

- ✓ Manque de recul, effets secondaires «dangereux», potentielle inefficacité...
- ✓ *«Pourquoi en arriver là alors que le respect des gestes barrières permet d'éviter la transmission du virus aux patients ?»*
- ✓ *«Les incohérences du gouvernement dans sa gestion de la crise»*
- ✓ *«Au début de la crise, on bossait avec des sacs-poubelles, des masques périmés... Et là ils veulent encore réduire les effectifs et par extension fragiliser les soins apportés aux patients !»*
- ✓ Une «mauvaise expérience de vaccination»

La réticence à être soi-même vacciné s'exprime surtout au sein du personnel médical et paramédical de premier degré, comme par exemple les aides-soignants. Plus on s'élève en diplôme du côté des médecins et des spécialistes et moins c'est le cas» (Laurent-Henri Vignaud, historien des sciences et maître de conf. à l'univ. de Bourgogne)

Vaccination anti-Covid obligatoire : les raisons des opposants...

- ✓ Manque de recul, effets secondaires «dangereux», potentielle inefficacité...
- ✓ *«Pourquoi en arriver là alors que le respect des gestes barrières permet d'éviter la transmission du virus aux patients ?»*
- ✓ *«Les incohérences du gouvernement dans sa gestion de la crise»*
- ✓ *«Au début de la crise, on bossait avec des sacs-poubelles, des masques périmés... Et là ils veulent encore réduire les effectifs et par extension fragiliser les soins apportés aux patients !»*
- ✓ Une «mauvaise expérience de vaccination»

Le cadre juridique

Décision prise début août. Actée par un décret du 1er ministre du 7 août 2021.

De telles décisions sont possibles sans discussion en état d'urgence sanitaire.

Cet état de droit d'exception a été institué une 1ère fois par décret le 17 oct 2020. Puis prolongé :

- loi du 14 nov. 2020 ⇒ 16 fév 2021.
- loi du 15 février 2021 ⇒ 1er juin.
- loi du 31 mai 2021 ⇒ 30 sept 2021.
- loi du 5 août 2021 ⇒ 15 nov 2021.

Le 14 nov 2021, députés voteront probablement une nouvelle loi pour étendre l'état d'urgence sanitaire...

Ce cadre juridique permet au gouvernement d'agir vite et sans débat.

Qd mesures pas discutées au Parlement : moins reprises par les médias = moins de polémiques.

Décret du 7 août 2021 a instauré le “passe sanitaire”.

Depuis le 15 août, ce document ou “QR code” est exigé de tous les majeurs pour accéder à certains lieux.

Exigible pour tous les majeurs. Pour ados > 12 ans à partir du 30 sept. 2021.

Vaccination obligatoire

Vaccination obligatoire considérée comme une restriction du droit à l'intégrité physique, mais ce droit n'est pas absolu.

Peut être restreint lorsqu'il existe une base légale et que la restriction est proportionnée à l'objectif poursuivi. Dans le cas présent: objectif = droit à la santé et à la vie de toute la société. Raisonement déjà tenu par la Cour européenne des droits de l'homme (arrêt d'avril 2021 sur la vaccination obligatoire en République tchèque).

Cas spécifique des soignants :

Catégorie de population en contact quotidien avec des personnes très vulnérables = licenciement du personnel non vacciné n'est pas contraire aux droits humains mais il ne peut être qu'un dernier recours.

« L'instauration d'un pass sanitaire est « proportionnée pour protéger le droit de la société à la santé et à la vie ».

Refus de certains soignants

3 raisons essentielles :

1/ « Ils ne veulent pas des effets secondaires des vaccins ».

Plusieurs milliers de personnes pourraient avoir trouvé la mort à cause du vaccin en Europe, même si ces chiffres font débat parce qu'il n'est pas toujours simple d'établir le lien entre une vaccination et un décès.

(9)

C'est moins que la covid 19 mais ce n'est pas un détail non plus.

Par exemple, beaucoup de jeunes infirmières redoutent les effets secondaires douloureux des vaccins. Elles risquent de voir leurs cycles menstruels très perturbés, elles ne savent pas si le vaccin n'impacte pas leur fertilité alors qu'elles savent que la covid 19 ne représente pas un danger pour elles.

Par ailleurs, elles font extrêmement attention aux gestes barrières et sont très prudentes avec leurs patients. Pour elles, le bénéfice du vaccin est vraiment discutable.

2/ « Les vaccins ne jouent pas ou peu sur l'épidémie ». Cf Israël ou Islande (ultra vaccinés mais vagues épidémiques; contaminations à la hausse !

3/ « La covid 19 fait peu de victimes ». Taux de létalité faible, moyenne d'âge des morts > 80 ans. Comorbidités. On dit qu'ils sont morts de la covid 19 mais on aurait pu les compter dans les victimes du cancer, ...

Refus de certains soignants : qui sont-ils?

Médecins et « thérapeutes » qui refusent la vaccination : bcp pratiquent des médecines intégratives. Homéopathie, acupuncture, nutrition, hypnose, ostéopathie, ...

« Refusent d'être les exécutants d'un système médico-technocratique qui ne fait plus qu'appliquer des protocoles de santé validés par l'industrie pharmaceutique et semble ne plus s'occuper des patients. »

« Il était déjà difficile de trouver un nutritionniste ou un phytothérapeute. Cela deviendra quasi impossible. »

« Vous n'aurez plus que des médecins prescripteurs de paracétamol - potentiellement dangereux pour la Covid 19 (17) -, d'antibiotiques et de statines.

C'est la grande victoire de la médecine chimique et systématique !

Et c'est de fait, la mort programmée des médecines intégratives, faute de praticiens...

Vaccination anti-Covid obligatoire : Verbatims des opposants...

« Hier [au début de la pandémie], nous étions des héros applaudis, aujourd'hui, on nous traite comme des pestiférés simplement parce qu'on veut faire entendre notre droit de refuser un vaccin »

« Je ne voulais pas de cette chose qui n'est pas un vaccin traditionnel, mais une technique sur laquelle [on n'a pas assez de recul](#)... On ne sait pas encore si c'est efficace sur du long terme, et si ça sera vraiment utile dans notre cadre professionnel. »

Vaccination anti-Covid obligatoire : moyens d'échapper...

Obligation vaccinale pour les soignants : annoncée par Macron le 12 juillet 2021

Obligation pour certains professionnels: loi du 5 août 2021

Entre en vigueur le 15/09

S'est multipliée partout dans le monde :

- Biden l'a imposée aux employés fédéraux et sous-traitants d'agences fédérales, au personnel des maisons de retraite et des écoles
- Italie aux médecins et personnels de santé
- UK aux employés des maisons de retraite
- Canada aux fonctionnaires et à tous les voyageurs
- etc.

Vaccination anti-Covid obligatoire : moyens d'échapper...

Cf avocat lors de la manif antipass du 11/09 à MPL.. A donné des idées !!!

- ✓ Se faire contaminer
- ✓ Se faire faire un arrêt de travail
- ✓ Avoir un certificat de CI formelle à la vaccination
- ✓ Prendre des congés (CPs) et/ou des RTT
- ✓ Raisons religieuses ???
- ✓ Faux passes ou utilisation de passes d'amis ou de la famille

Une idée: jouer la montre, jusqu'à ce que le passe ait disparu!

Une idée : neutraliser le vaccin en apposant un cataplasme d'argile verte au point d'injection. On conseille également d'absorber du charbon végétal, du chlorure de magnésium ou encore des pépins de pamplemousse afin d'« augmenter les anticorps » et de « détruire les souches vaccinales »

Vaccination anti-Covid : seules trois contre-indications acceptables :

Peu de CI temporaires à la vaccination contre le Covid (Cf fait d'être infecté par le virus).
Seules les contre-indications permanentes, "rarissimes", permettront de déroger à l'obligation vaccinale faite aux professionnels :

- 1) le "*syndrome PIMS*", (Sd inflammatoire multi-systémique pédiatrique), qui a touché plusieurs enfants ayant été contaminés par le Covid-19.
- 2) "*Les réactions type myocardite, péricardite et hépatite sévère ayant nécessité une hospitalisation et faisant suite à une première injection de vaccin d'ARNm*".
- 3) Les personnes allergiques à l'un des composants du vaccin (le PEG2000 ou polyéthylène glycol) peuvent se voir délivrer un certificat de contre-indication ("*à peu près 10 cas dans notre pays*"),

Obligations vaccinales pour les soignants : rien de nouveau!

4 vaccins déjà obligatoires

«Une personne qui, dans un établissement ou organisme public ou privé de prévention de soins ou hébergeant des personnes âgées, exerce une activité professionnelle l'exposant ou exposant les personnes dont elle est chargée à des risques de contamination doit être immunisée contre l'hépatite B, la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la grippe» : article L-3111-4 du code de la santé publique.

Vaccin combiné DTP, renouvelable tous les 10 an; doit être attesté par la médecine du travail.

Hépatite B : vaccin existe depuis 1982, mais obligation pour les soignants remonte à 1991.

Dans les faits, possible de travailler dans le secteur médical sans être vacciné, à un poste administratif.

Tout contact avec des patients est alors proscrit.

Vaccin obligatoire si soignant déjà immunisé (en apporter la preuve par un contrôle sérologique).

Surveillance annuelle prévue pour les personnes sur lesquelles la vaccination n'a pas d'effet.

Obligations vaccinales pour les soignants : rien de nouveau!

Evoluent régulièrement selon contextes sanitaires et politiques.

Justifiées par :

- 1) les risques particuliers auxquels peuvent être confrontés les soignants
- 2) le principe de vaccination «altruiste», pour protéger les patients.

Règles: CSP (Code de la santé publique) et code du travail (si contexte de risque prof. spécifique).

Calendrier vaccinal publié chaque année. Evolue chaque année.

Coût de la vaccination : supporté par l'employeur au titre du risque professionnel.

- Obligation pour la grippe : suspendue en 2006
- Celle contre la tuberculose : en 2019
- Protection contre la typhoïde : obligatoire pour travailler dans les labos de biol. Méd. jusqu'à 2020

Vaccination anti-Covid

Pourquoi les antivax perdent tout le temps - Au Canada, comme chez nous...

Sont tjrs déboutés:

- ✓ Contestation de la validité du passeport vaccinal pour « d'atteinte à leurs droits fondamentaux et à leur liberté »
- ✓ Contestation du décret obligeant les soignants à se faire vacciner pour conserver leur emploi

Mythe du supposé droit fondamental de ne pas se faire vacciner.

« Pas de droit pur et simple de ne pas être vacciné ». *Loi sur la santé publique* permet, dans certaines circonstances, de forcer la vaccination (contrer la présence d'un « agent biologique » et contrôler une épidémie).

La loi autorise, en cas d'épidémie, à emmener un individu récalcitrant devant un juge pour le forcer à se faire vacciner. Comme il est permis d'interner une personne de force dans une institution psychiatrique avec la permission d'un juge.

Mais justement, quoi qu'en disent les anti-vaccins :

la vaccination des travailleurs de la santé est « obligatoire », et non pas « forcée ».

C'est une différence fondamentale.

Arbitrage est très facile à faire, fait par la plupart des démocraties constitutionnelles : ceux qui refusent le vaccin seront exclus de certaines sphères de la société pour protéger le plus grand nombre.

Vaccins – Antivax

Covid-19 – Les vaccins

**Les anti vax, ça ne date pas
d'aujourd'hui...**

« Crises sanitaires » - Covid-19

Peur du vaccin ...

Peur rationnelle d'une maladie qui met à genou les systèmes sanitaires du monde entier

Vs.

Peur irrationnelle des vaccins qui sont une avancée majeure dans l'histoire de la civilisation humaine

« Crises sanitaires » - Covid-19

Antivax

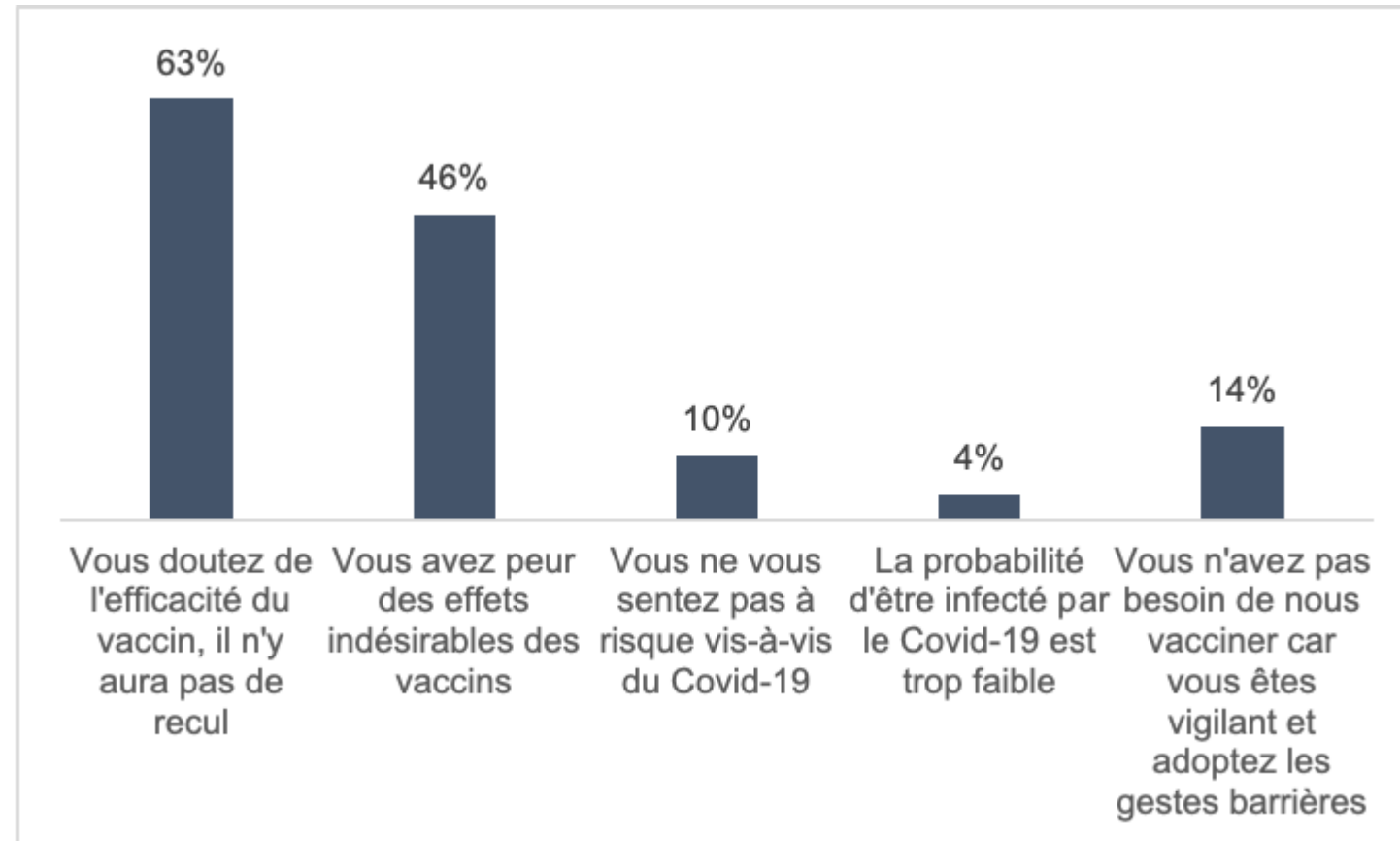
L'opinion publique

« Crises sanitaires » - Covid-19

Antivax

Arguments utilisés pour justifier
le refus de la vaccination contre
la Covid-19

(« *Global attitudes on a Covid
vaccin* », *Ipsos*, **oct 2020**)



« Crises sanitaires » - Covid-19

Antivax

Sur Instagram, une **ancienne star de la télé-réalité**, suivie par plus d'un million de personnes, a ainsi pu expliquer dans un « moment de lucidité » que la Covid-19 avait été créée de toutes pièces pour **supprimer une partie de la population de la planète, afin « d'alléger les caisses de retraite pour l'État »** ; le tout en faisant bien sûr référence aux camps de concentration de la Seconde Guerre mondiale.

Sur FB, plusieurs **groupes pro-Raoult ou anti-masques ont muté en groupes anti-vaccins**.

Proximité entre groupes FB anti-masques : développés à la fin de l'été et avec les anti-vaccins est également patente : 96 % des membres de ces groupes FB déclaraient refuser de se faire vacciner contre la Covid-19 si un jour un vaccin était disponible.

Hold-Up: « Documentaire » faisant la part belle aux théories complotistes et profondément anti-vaccin

Les théories complotistes ne sont pas présentes uniquement sur les réseaux sociaux mais débordent bien souvent dans les médias classiques .

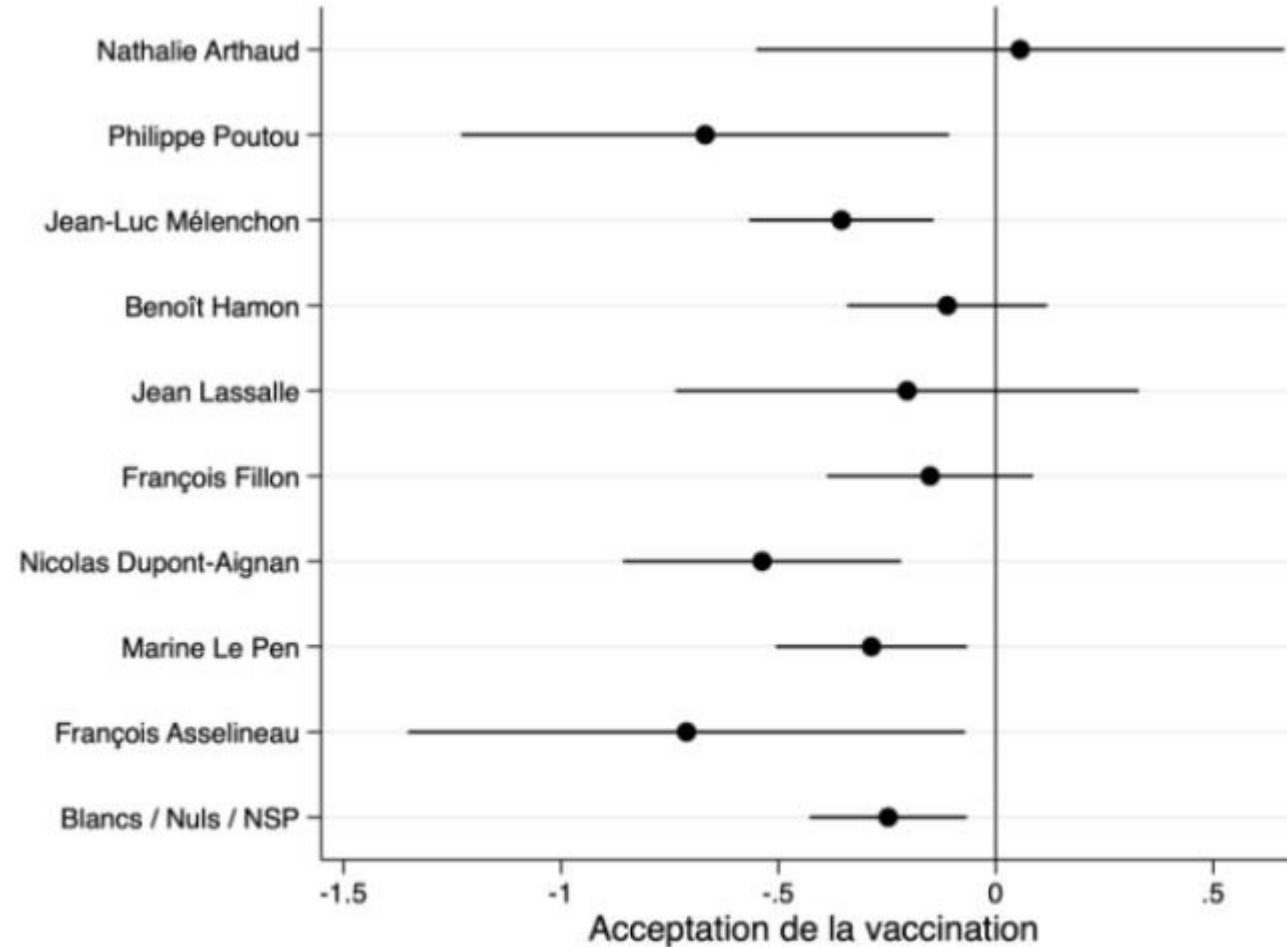
(« *Global attitudes on a Covid vaccin* », Ipsos, **oct 2020**)

« Crises sanitaires » - Covid-19

Antivax

Effets propres du vote en 2017 sur l'acceptation d'un vaccin contre le Covid-19

(« *Global attitudes on a Covid vaccin* », *Ipsos*, oct 2020)



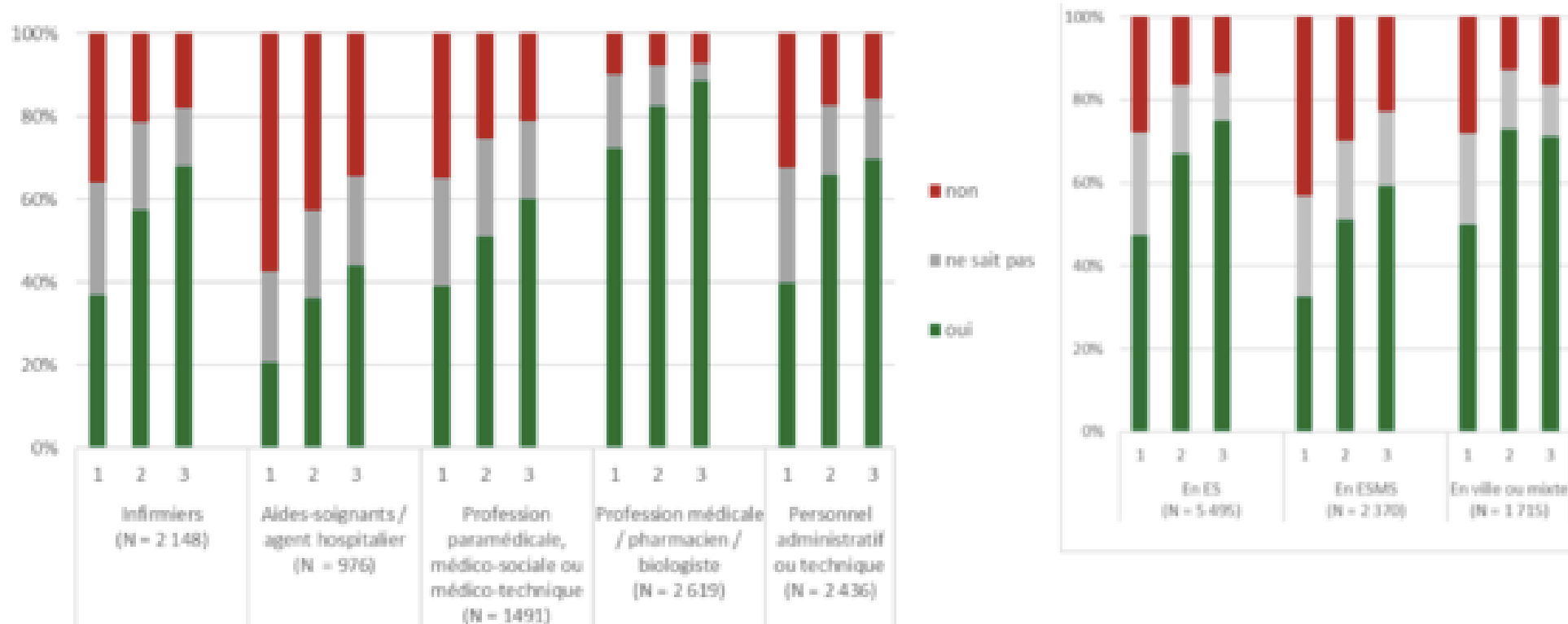
Lecture : Les électeurs de Jean-Luc Mélenchon seront davantage opposés à la vaccination que les électeurs d'Emmanuel Macron (modalité de référence).

Professions de santé

Evolution des intentions vaccinales contre la COVID-19 au cours de l'enquête.

Figure de gauche : selon le groupe professionnel. Figure de droite : selon le mode d'exercice.

Période 1 : 18/12/20 -> 4/01/21, période 2 : 5/01 -> 4/01 et période 3 : 15 /01 -> 1/02.



« Crises sanitaires » - Covid-19

Antivax

La désinformation scientifique

« Je ne conteste pas le chiffre, mais votre interprétation simpliste.

1223 c'est le nombre d'issues fatales au moment de la rédaction du rapport, incluant des causes comme:

VTE, coronary heart disease (CHD), stroke, breast cancer, ovarian cancer, thyroid cancer, renal cancer, renal adenoma, gastrointestinal tract cancers, all cancers, and all-cause mortality.

Il est pas exemple assez peu probable que le vaccin arrive à générer un cancer des ovaires suffisamment avancé pour être fatal et ce en quelques jours ...

Bref une liste de fatalités qui ne sont pas forcément en lien avec le vaccin: corrélation n'est pas causalité (<https://cortecs.org/la-zetetique/effets-cigogne-correlation-vs-causalite/>).

Néanmoins il y a des cas référencés d'effets induits par le vaccin dans ce document comme l'anaphylactique:

"Anaphylactic reactions to vaccines are known, and incidents occurred with the Pfizer/BioNtech COVID-19 vaccine less frequently in size of decimal compared to the illness itself requiring intensive care unit treatment"

Mais comme ce qui est indiqué, ce qui est important c'est d'évaluer ce chiffre au regard de l'occurrence sans traitement.

Chaque fois que je fact-check des gens comme vous, qui ont l'audace d'interpréter des chiffres à leur manière pour qu'ils puissent coller à leur agenda politique / idéologique, je tombe toujours sur les mêmes arguments fallacieux, sources mal interprétées, personnalités médiatiques contestables ou autres moisissures argumentatives.

Donc c'est assez extraordinaire mais je peux prédire l'issue de la discussion avant même quelle arrive, incroyable !!! Un sacré super pouvoir !

Voir apparaître un taux de mortalité dans une étude médicale c'est un standard et ce n'est pas destiné à être interprété par un public novice, sous peine qu'ils en tirent des conclusions simplistes comme vous le faites.

« Crises sanitaires » - Covid-19

Antivax **"Covid, vaccin, la généticienne Alexandra Henrion-Caude nous dit tout" : attention, cette vidéo virale comporte de nombreuses fausses affirmations**

5. 2,7% des vaccinés, désormais "*incapables de travailler*" ? Attention à cette interprétation trompeuse

AH-C cite données du "CDC« : "2,7%" des personnes vaccinées "*se retrouvent incapable de travailler*".

"Pour une nation qui ne va pas bien sur sa capacité de production de travail, prendre un tel risque, c'est incroyable" .

Ces chiffres existent bien sur le site des CDC (voir ci-dessous) : au 18 déc., sur 112.807 administrations de vaccin Pfizer, 3.150 signalements (soit 2,78%) "*d'incapacité de travailler*" ont été déclarés.

C'est faux. Contacté par l'AFP, les CDC expliquent qu'il s'agit d'effets secondaires "*anticipés*" qui "*devraient disparaître au bout de quelques jours*".

D'ailleurs ces données sont datées du 18 déc., à peine 4 j après le début de la campagne de vaccination contre le Covid-19 aux USA.

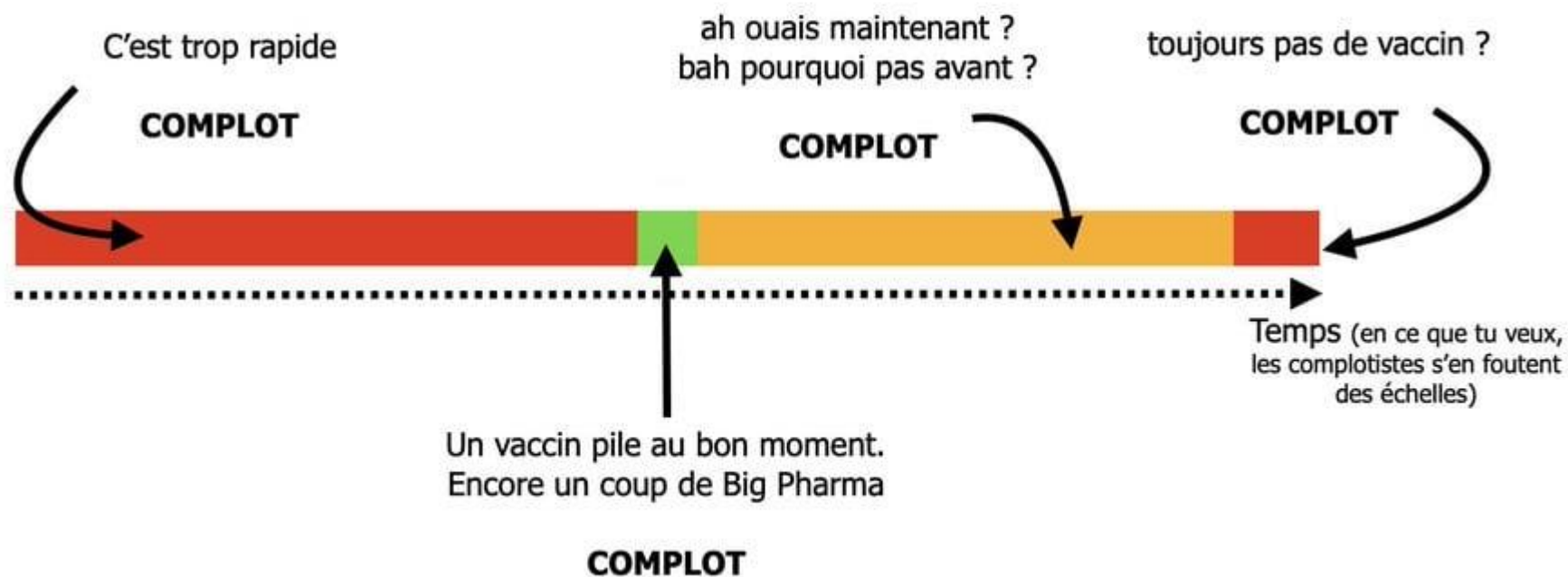
1 ère plateforme française indépendante de recensement des témoignages d'effets secondaires des vaccins covid-19



Pour accompagner cette initiative, il est en préparation des recours en justice avec notre partenaire l'association AVCCF, pour défendre les victimes subissant des effets secondaires des vaccins Covid-19 et à l'encontre de ceux qui n'ont pas informés la population des risques encourus.

<https://jeminformetv.com/2021/12/05/1-ere-plateforme-francaise-independante-de-recensement-des-temoignages-deffets-secondaires-des-vaccins-covid-19/amp/>

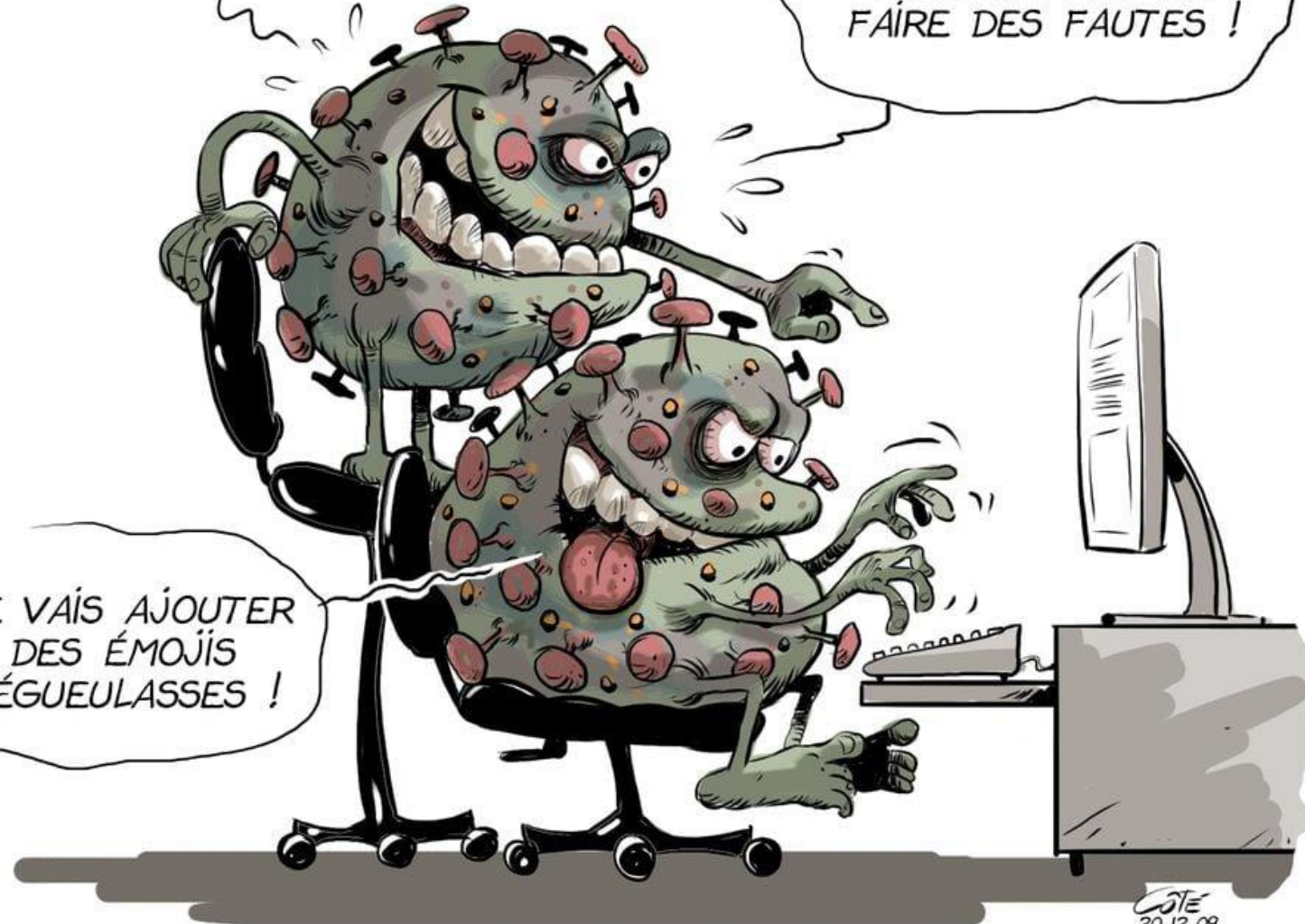
Durée nécessaire pour trouver un vaccin



ÉCRIS : RÉVEILLEZ-VOUS,
LE VACCIN CONTIENT UNE PUCE
POUR NOUS CONTRÔLER !

METS EN MASSE
DE MAJUSCULES ET
N'OUBLIE PAS DE
FAIRE DES FAUTES !

JE VAIS AJOUTER
DES ÉMOJIS
DÉGUEULASSES !



COTE
20-12-09

Pourquoi l'exemple israélien ne peut pas servir d'argument aux antivax

« *Finalement, les Israéliens ont eu tort.* » « *Israël est vraiment l'exemple à ne pas suivre.* »

Réseaux sociaux fourmillent de commentaires critiquant la gestion de la pandémie de Covid-19 par l'Etat hébreu depuis un mois.

Antivaccins voient dans la nouvelle vague de contaminations que vient de subir Israël la preuve de l'inefficacité des vaccins.

1er pays à avoir massivement vacciné sa population – 80 % des plus de 12 ans ont reçu au moins une dose – or recrudescence des cas.

Chiffres mis en avant par les antivax :

25/08/2021 par ex.: nb de cas graves se stabilise; parmi les 679 patients hospitalisés, 330 non-vaccinés et 349 le sont (16 partiell et 333 complètt) $\Rightarrow$ « *pourquoi se vacciner s'il y a autant de vaccinés (voire plus) et de non-vaccinés hospitalisés ?* »

Mais chiffres de 330 et 349 pas comparables:

- 1) 330 cas graves / 1 080 000 éligibles à vaccination (>12 ans) mais non vaccinés
 - 2) 349 / 6 000 000 de vaccinées (complètt ou partiellt)
- $\Rightarrow$ proportion de personnes hospitalisées parmi les non-vaccinés : bcp + importante

Pourquoi l'exemple israélien ne peut pas servir d'argument aux antivax

Expliquer le nb de patients hospitalisés malgré la vaccination:

1) Durée d'efficacité des vaccins. Israël : 1er pays à lancer sa campagne de vaccination. Dès déc. 2020, doses de vaccin Pfizer distribuées pour vacciner d'abord les + âgés et les + vulnérables, puis personnes de - en - prioritaires au fil des semaines jusqu'aux adolescents > 12 ans.
⇒ 1ers servis devenus aujourd'hui les 1ers vulnérables qd, avec le temps, leurs défenses immunitaires ont baissé et que le variant Delta, beaucoup + contagieux, est apparu dans le pays.
⇒ Le gouvernement a lancé une nouvelle campagne de vaccination (fameuse « 3ème dose »)

2) Vulnérabilité des personnes âgées ou malades. Mi-août: 159 cas graves de Covid-19 / 100 000 personnes parmi les non-vaccinés > **60 ans**, vs. 20 / 100 000 parmi les entièrement vaccinées. Les personnes âgées non vaccinées seraient donc huit fois plus susceptibles de souffrir d'un cas grave que celles qui sont immunisées.
< **60 ans** : 2,4 cas graves / 100 000 non-vaccinés vs. 0,9 chez les complètement vaccinés.

« Crises sanitaires » - Covid-19

Antivax

Les fake news

« Crises sanitaires » - Covid-19

Les antivax

- Une grossière fake news a circulé sur **la mort de 50 personnes dans les Alpes-Maritimes après avoir été vaccinées**. Une de Nice Matin titrait "Hécatombe dans les Ehpad".

Les résidents décédés avaient en réalité succombé au Covid (Le Monde, dans **un article des Décodeurs**).

- **En Norvège, 23** décès signalés dans une maison de retraite. **Le doute s'est porté sur 13 cas mais le lien de causalité entre le vaccin et leur mort n'a pas encore été établi :**

"Les rapports pourraient indiquer que les effets secondaires courants des vaccins à ARN messager, tels que la fièvre et les nausées, pourraient avoir entraîné la mort de certains patients fragiles", a déclaré le médecin en chef Sigurd Hortemo de l'Agence norvégienne des médicaments. Selon le site de vérification norvégien Faktisk précise que les 13 personnes décédées étaient très âgées (80 ans minimum, voire plus de 90 ans) avec de lourds antécédents médicaux (atteintes cardiaques, pulmonaires...). **NB: 13, ou 23, ou 30 ?**

- Histoire devenue virale : infirmière Tiffany Dover s'est **évanouie** au moment de l'injection le 17 déc 2020. Groupes anti-vaccin se répandent depuis en **rumeurs en affirmant qu'elle est décédée**.

Lendemain de sa vaccination : infirmière passée à la télé pour expliquer qu'elle faisait régulièrement des malaises vagues. Plusieurs photos d'elle ont depuis été publiées où la jeune femme apparaît en bonne santé, mais les rumeurs persistent.

Covid-19 – Les vaccins

**Que penser des nouveaux
vaccins à venir ?**

Covid-19 – Les vaccins

**Que penser des vaccins par rapport aux
nouveaux traitements ?**

Antiviraux, anticorps monoclonaux.....

Covid-19 – Les vaccins

**C'est quoi, l'avenir de cette pandémie ?
Omicron : chance ou calamité ?**

Comparaison de l'immunité naturelle vs immunité vaccinale

Maladie Covid-19 VS *Vaccin à ARNm*

-   Libère tout son ARN dans les cellules
-   Ne libère que l'ARN de la protéine Spike dans les cellules
-   Produit toutes les protéines virales
-   Ne produit que la protéine Spike
-   Multiplication de millions de virus dans le corps
-   Pas de multiplication de l'ARNm dans le corps
-   Peut infecter plusieurs organes
-   Ne produit les protéines Spike qu'au site d'injection
-   Virus détectables plusieurs jours voire des mois
-   Protéines Spike détectables pendant 48 heures
-   Mortalité élevée : 1 personne sur 200 infectées en Suisse [7]
-   Jamais un vaccin n'a tué 1 personne sur 200
-   Recul de moins de 12 mois sur cette maladie
-   Recul de plus de 12 ans sur la technologie [8]
-   Dégâts socio-économiques importants
-   Aucun dégât socio-économique dû à un vaccin
-   Saturation des hôpitaux
-   Aucune campagne vaccinale n'a jamais saturé les hôpitaux
-   Blocage de l'économie, coûts élevés des hospitalisations
-   Coût par dose peu élevé, coûts des hospitalisations évités
-   Blocage des loisirs, apéros, voyages, etc. 😞
-   Grand potentiel de retour à la vie normale 🏡 (couplé aux gestes barrières dans un premier temps)
-   1 personne sur 10 garderait des séquelles plus de 3 mois (covid-long) [9]
-   Risques très théoriques d'effets à long terme (tout comme sortir de chez soi en somme)

L'immunité acquise par l'infection naturelle est-elle plus solide que l'immunité post-vaccinale ?

Protection d'une personne en cas d'infection : varie d'une personne à l'autre et en fct de l'infection. Nombreuses personnes (~ 30%) n'ont + d'Ac détectables qqes mois après une infection bénigne ou asymptomatique.

On ne sait pas si ces personnes peuvent ou non se réinfecter.

En revanche, personnes qui ont fait une infection + grave ont presque toutes des Ac détectables au moins 6 mois + tard.

⇒ HAS a laissé la possibilité de décider au cas par cas si une personne préalablement infectée devrait ou non se vacciner.

Vaccination entraîne une immunité qui semble initialement comparable à celles des personnes qui ont fait une forme grave mais on ne sait pas dans quelle mesure cette immunité persiste plus au-delà de 6 mois.

« Crises sanitaires » - Covid-19

Pourquoi ne pas tenter ma chance avec la Covid-19 plutôt que de me faire vacciner?

Covid-19 = de loin l'option la plus dangereuse.

- Vaccins Covid : peu de risques connus.
- Dangers de Covid-19 : bien documentés.
 - ~ 20% des personnes avec symptômes du Covid-19 : maladie grave et potentiellement mortelle.
 - Jeunes peuvent également tomber gravement malades. Etude > 3 000 personnes de 18 à 34 ans hospitalisées pour Covid : 20% ont eu besoin de soins intensifs et 3% décédées.
 - Complications à long terme : grave préoccupation. 1/3 personne sur trois qui se remet du Covid a des plaintes chroniques pendant des mois (épuisement, cœur qui s'emballe, des caillots sanguins, perte odorat ou goût.