

Actualités de vaccination COVID 19

Odile Launay
16 septembre 2021



Déclaration d'intérêts de 2015 à 2021

- Intérêts financiers : aucun
- Liens durables ou permanents : aucun
- Intervention ponctuelles :
 - Recherches/essais cliniques : MSD, GSK bio, SPMSD, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
 - Aides pour des recherches : MSD, GSK bio, SPMSD, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
 - Advisory Boards/DSMB : Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
 - Cours, formations : Pfizer, MSD, Sanofi Pasteur
- Intérêts indirects : aucun

Campagne de vaccination COVID-19 en France

- **27 décembre 2020** : Résidents d'EHPAD et d'ESMS (30% des décès, 1% de la population française)
- 2 janvier 2021 : Soignants (y compris libéraux) de plus de 50 ans
- 5 janvier : Aides à domicile de plus de 50 ans
- **18 janvier** : **Personnes âgées de 75 ans ou plus/Personnes à très haut risque de forme grave**
- Début février : Soignants quel que soit l'âge
- **Début mars** : **Personnes âgées de 65 à 74 ans inclus**
- 11 avril : 3^e dose pour les patients sévèrement immunodéprimés
- **31 mai** : **Population adulte quel que soit l'âge**
- **15 juin** : **Adolescents de 12-17 ans**
- 25 juillet : Obligation vaccinale pour les professionnels de santé et autres professions à risque
- **23 août** : **Rappel** (au minimum 6 mois après la 2^e dose) pour les 65 ans et plus (HAS 23 août 2021) et personnes à haut risque de forme sévère
- Septembre ?? : Rappel chez les soignants?

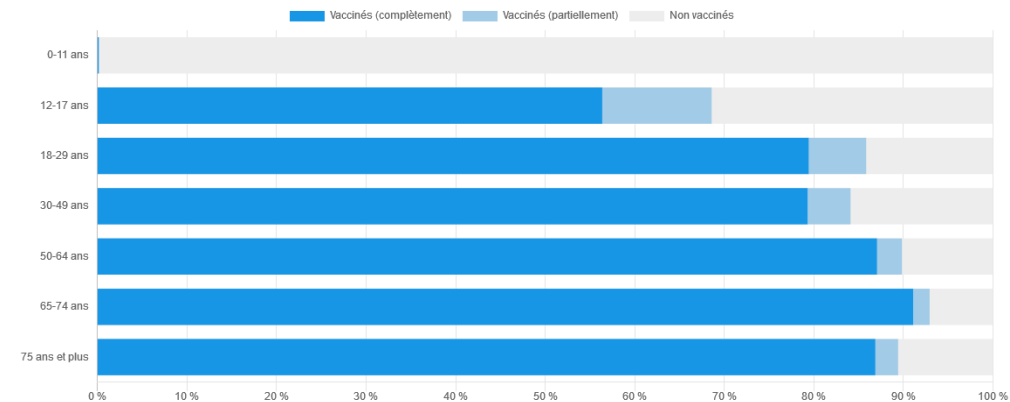
Données de vaccination au 14 septembre (Covidtracker)

- 49,6 millions de 1ere dose
- 86% de la population éligible (81,4% complètement vaccinés)
- 74% population globale (70,1% complètement vaccinés)

Vaccinations par âge

Mise à jour : 14/09

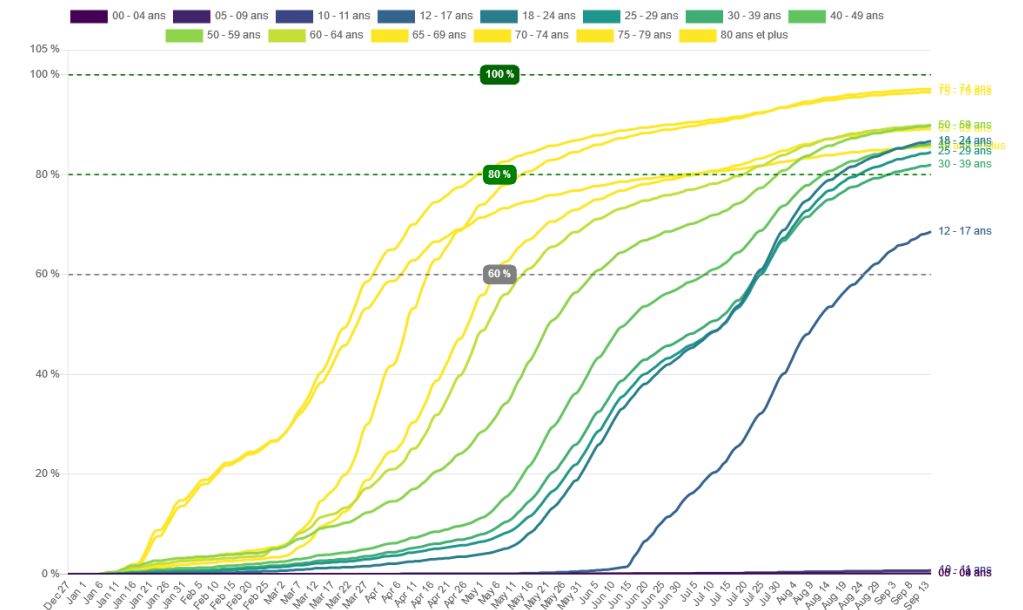
Proportion de la population



CovidTracker.fr - Données : Ministère de la Santé

Évolution de la couverture vaccinale

Partiellement vaccinés



Vaccins COVID-19 de 'première génération'

 Currently under rolling review • NVX-CoV2373 • CVnCoV • Sputnik V (Gam-COVID-Vac) • COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated • Vidprevtyn	 Marketing authorisation application submitted No marketing authorisation applications currently under evaluation	 Authorised for use in the European Union • Comirnaty • Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna) • Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) • COVID-19 Vaccine Janssen	Dates d'obtention d'AMM conditionnelle 21/12/2020 (à partir de 16 ans) 28/05/2021 (12-15 ans) 06/01/2021 (à partir de 18 ans) 24/07/2021 (12-17ans) 29/01/2021 11/03/2021
---	--	--	--

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

Vaccins COVID-19 de 'première génération': données des essais de phase 3

- Efficacité précoce (souche originale, formes symptomatiques)
 - **> 90% pour les vaccins ARNm après 2 doses :**
 - **95%** (vaccin Pfizer BioNtech)
 - **94,1%** (vaccin Moderna)
 - **48%** (*vaccin Curevac*)
 - **60%-70% pour les vaccins vectorisés adénovirus**
 - **60%** (vaccin Astra Zeneca) (80% si intervalle de plus de 12 semaines)
 - **67%** (vaccin Janssen, **1 dose**)
 - **91,6** (vaccin Gamaleya)
 - **50% à 79% pour les vaccins inactivés**
 - **vaccin sous unitaire (Novavax) : pas de données sur la souche originale,**
 - **86% vs variant alpha, 60% vs variant beta**

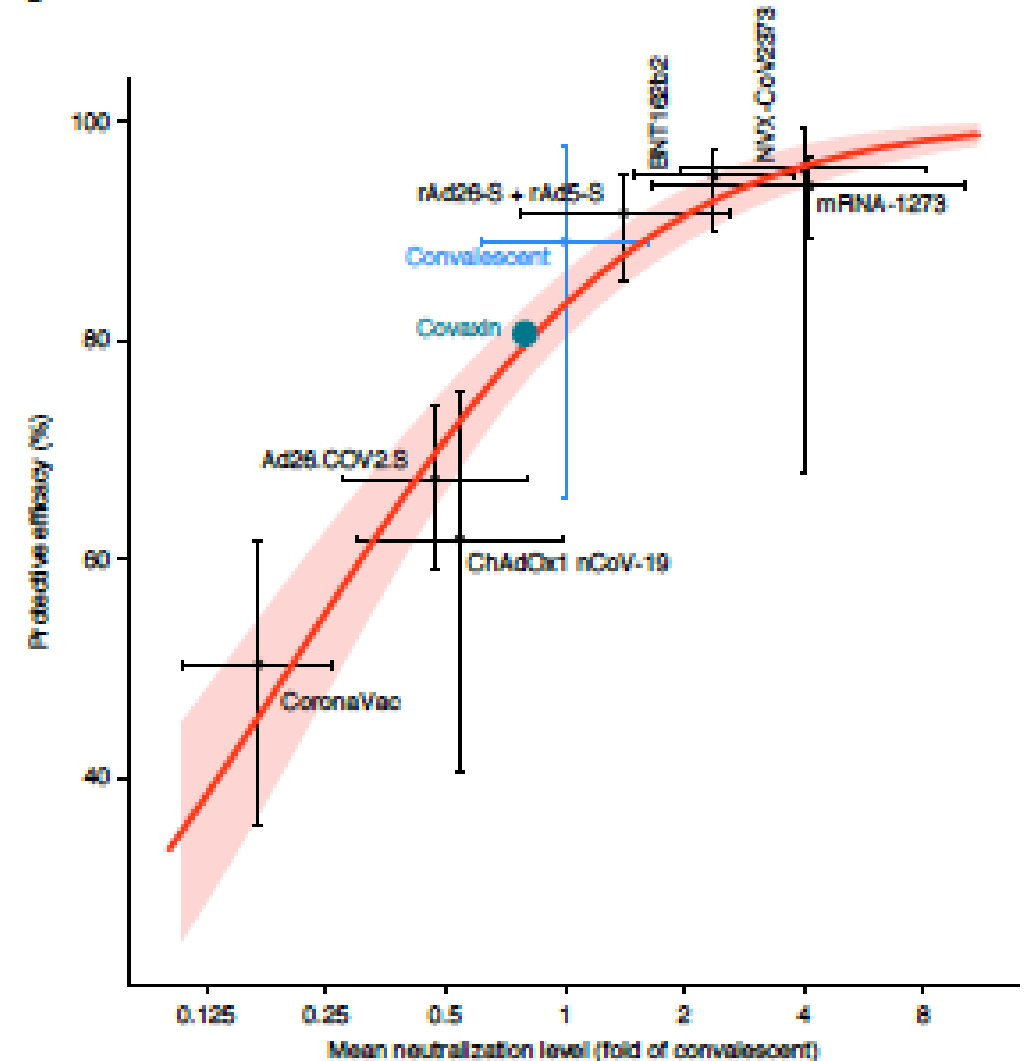
Corrélation titres anticorps neutralisants/efficacité clinique



Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection

David S. Khoury^{1,9}, Deborah Cromer^{1,9}, Arnold Reynaldi¹, Timothy E. Schlub^{1,2}, Adam K. Wheatley³,

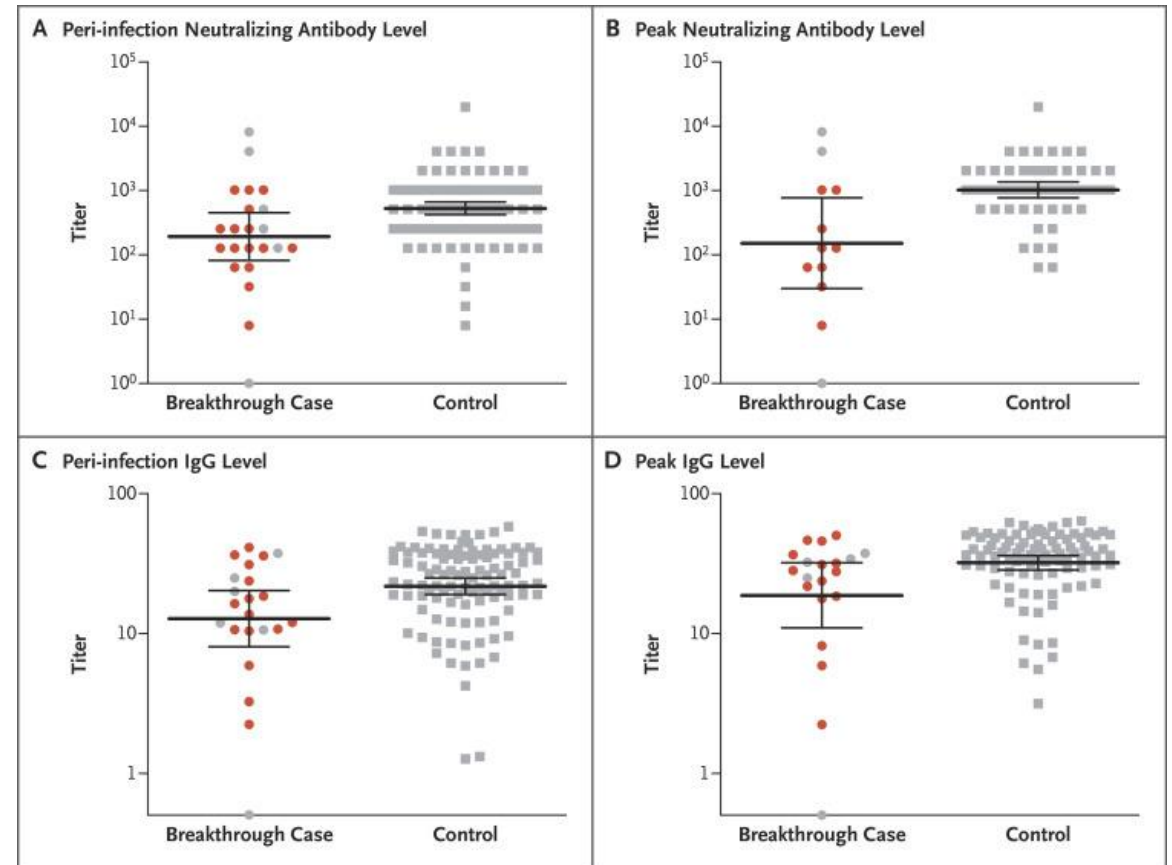
- Le titre en Ac neutralisant : potentiel corrélat de protection contre l'infection symptomatique
- Titres élevés (ARNm) : efficacité élevée
- Titres faibles (vaccins inactivés) : efficacité plus faible
- Une diminution d'un facteur 2 du titre en anticorps va diminuer:
 - de 5% à 10% l'efficacité vaccinale d'un vaccin ARNm
 - de 20% celles des vaccins inactivés



Echecs vaccinaux et réponse vaccinale humorale

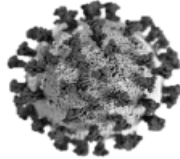
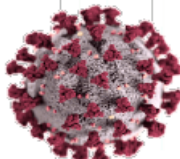
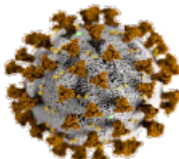
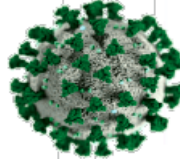
- 1497 soignants
- 39 échecs vaccinaux
- Variant Delta dans 85% des cas
- Pas de forme grave
- Titres en Ac neutralisants plus faibles chez les individus en échec que chez les contrôles 1 mois après la 2^e dose et en péri-infection

Titres en Ac neutralisants et en IgG



Efficacité/Immunogénicité des vaccins sur les variants viraux

Variants of Concern

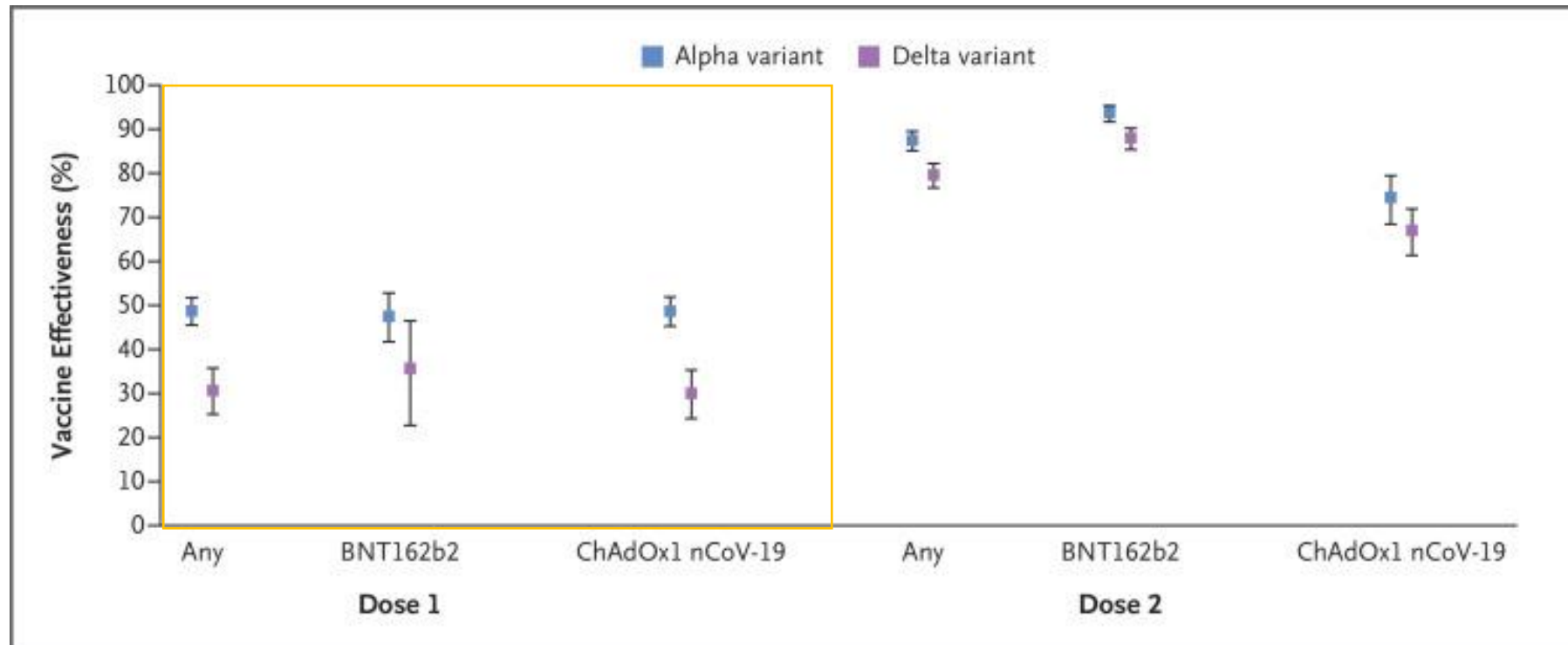
				
WHO label	Alpha	Beta	Gamma	Delta
PANGO Lineage	B.1.1.7	B.1.351	P.1	B.1.617.2
First detected	United Kingdom	South Africa	Japan / Brazil	India
No. of spike mutations	10-13	10	11	11-15
Receptor binding domain mutations	N501Y	K417N E484K N501Y	K417T E484K N501Y	(K417N*) L452R T478K
Attributes	• 50% increased transmission • Minimal impact on neutralization by convalescent or vaccine sera • No impact on antibody therapies	• 50% increased transmission • Significantly reduced efficacy of some antibodies • Reduced neutralization by convalescent or vaccine sera	• Significantly reduced efficacy of some antibodies • Reduced neutralization by convalescent or vaccine sera	• Increased transmission • Potential reduced antibody efficacy • Potential reduced neutralization by vaccine sera

Présentation ACIP du 13/08/2021 :

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-13/04-COVID-Scobie-508.pdf>

Effacité vaccinale en vie réelle (*effectiveness*) sur variants Alpha et Delta
selon le nombre de doses reçues et le vaccin :
Vaccin ARNm PfizerBNT ou Vaccin Adenovirus AZ

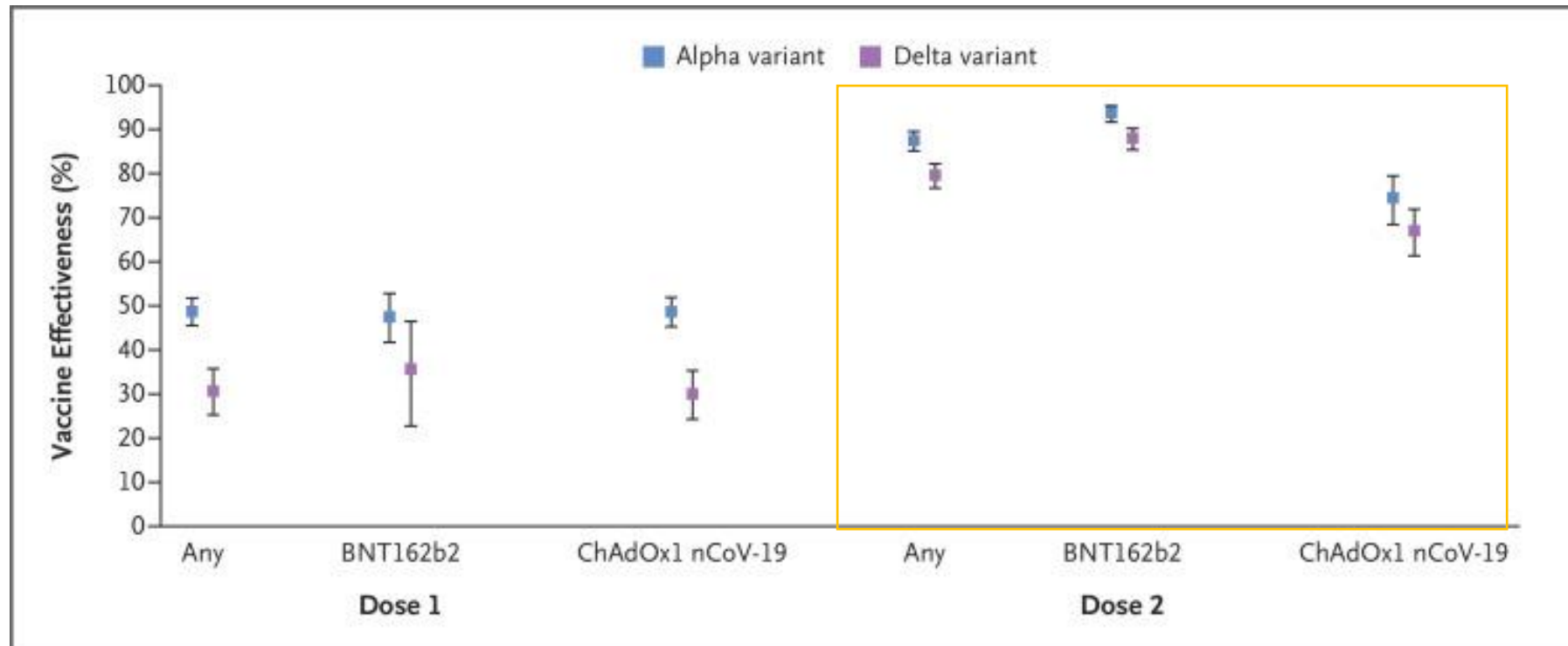
- Après 1 dose
 - Efficacité plus faible contre le variant **Delta (30,7%)** que pour le variant **Alpha (48,7%)**
 - Pas de différence significative entre les 2 vaccins



Lopez Bernal J, et al. N Engl J Med. 2021;385(7):585-594. doi:10.1056/NEJMoa2108891

Effacité vaccinale en vie réelle (*effectiveness*) sur variants Alpha et Delta
selon le nombre de doses reçues et le vaccin :
Vaccin ARNm PfizerBNT ou Vaccin Adenovirus AZ

- Après 2 doses
 - Vaccin ARNm PfizerBNT : **88,0% (Delta) vs 93,7% (Alpha)**
 - Vaccin Adenovirus AZ : **67,0% (Delta) vs 74,5 (Alpha)**

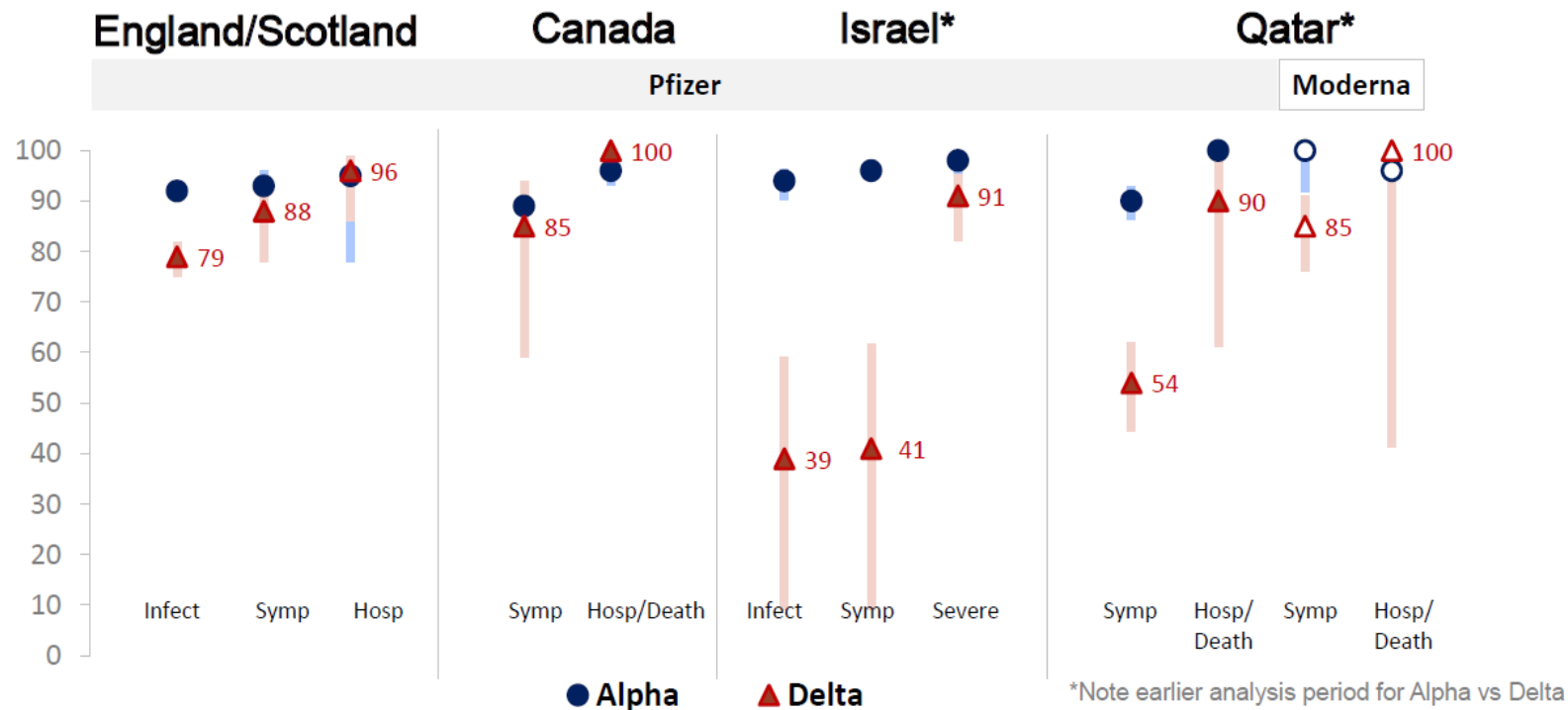


Lopez Bernal J, et al. N Engl J Med. 2021;385(7):585-594. doi:10.1056/NEJMoa2108891

Données d'efficacité en vie réelle (*effectiveness*) sur les formes graves Vaccins à ARNm

- Peu d'impact sur les formes graves

Pfizer & Moderna 2-Dose Effectiveness for Alpha vs. Delta

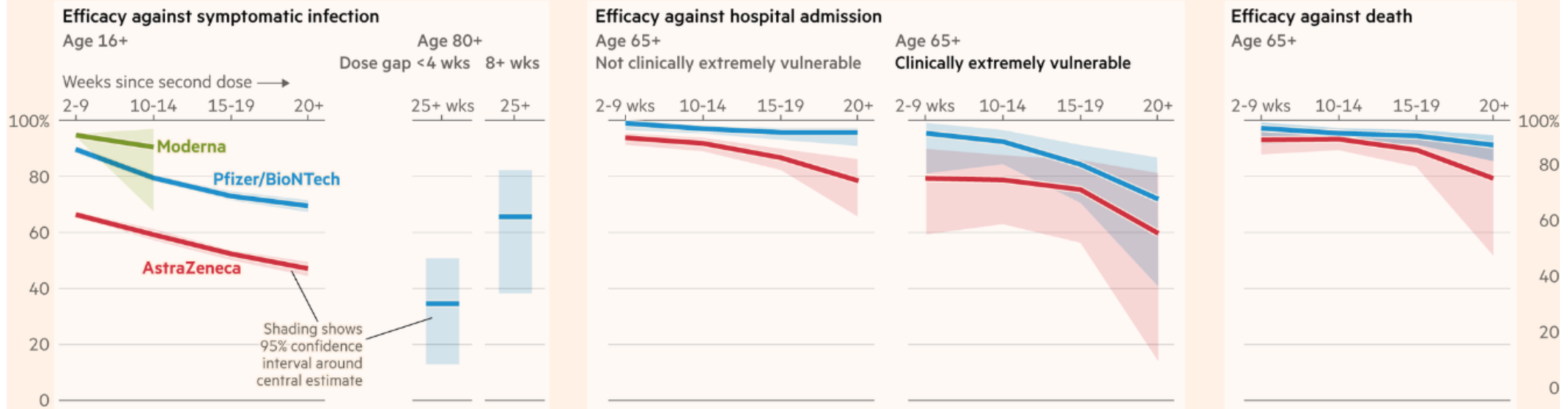


Baisse de l'efficacité vaccinale en vie réelle (*effectiveness*) sur variant Delta

- Baisse d'efficacité à partir de 5 mois après la 2^e dose
- Baisse plus modérée de l'efficacité vis-à-vis des formes sévères et des décès
 - Plus élevée chez les plus de 65 ans ayant des co morbidités
 - et chez les 40-64 ans avec co morbidités

New data from England sheds light on the extent to which protection against severe disease and death may be waning, and the impact of different dosing intervals

Two-dose efficacy against different outcomes by number of weeks since second dose, broken down by vaccine, age-group, dosing interval and underlying health conditions



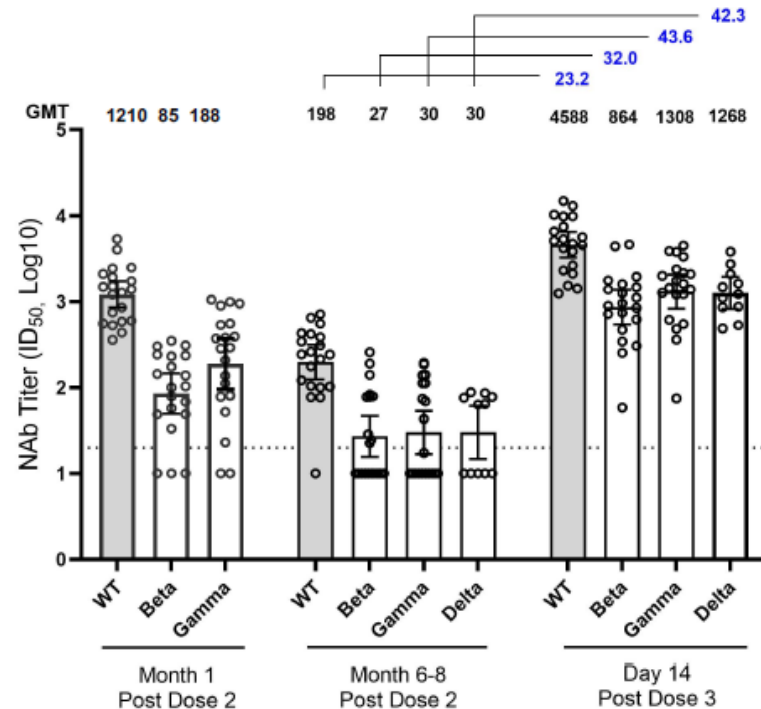
Source: Public Health England
© ET

D'après Nick Andrews et al, preprint

Intérêt d'une dose de rappel à 6 mois post 2^e dose : ½ dose Vaccin ARNm Moderna

Dose 3 booster of 50 µg of mRNA-1273

Pseudovirus neutralization titers



The geometric mean neutralizing antibody titers with 95% confidence intervals are denoted. The titers for individual participants are shown by the circles. The geometric mean fold increase versus titers measured 6-8 months post dose 2 are shown for each variant. The horizontal dotted lines indicate the lower limit of quantification. N=20 participants per booster cohort; GMT, geometric mean titer; ID₅₀, 50% inhibitory dilution; NAb, neutralizing antibody

- 6 mois post 2^e dose persistance anticorps neutralisants à titres plus faibles vis-à-vis des VOC
- Le rappel (1/2 dose) augmente significativement les titres en anticorps neutralisants par rapport au pic de la réponse
 - Souche WT: x 23
 - VOC Beta x 33
 - VOC Gamme 43,6
 - VOC Delta: 42,3

Efficacité de la dose rappel

Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel

Yinon M. Bar-On, M.Sc., Yair Goldberg, Ph.D., Micha Mandel, Ph.D.,

- Données de registre entre le 30/07 et le 31/08
- Personnes > 60 ans vaccinés avec 2 doses de vaccin Pfizer au moins 1 mois plus tôt
- Comparaison des cas de COVID chez les vaccinés 3^e dose et chez ceux n'ayant pas eu de rappel

Table 2. Primary Outcomes of Confirmed Infection and Severe Illness.*

Outcome	Nonbooster Group	Booster Group	Adjusted Rate Ratio (95% CI)†
Confirmed infection			11.3 (10.4 to 12.3)
No. of cases	4439	934	
No. of person-days at risk	5,193,825	10,603,410	
Severe illness			19.5 (12.9 to 29.5)
No. of cases	294	29	
No. of person-days at risk	4,574,439	6,265,361	

* Listed are the results of the Poisson regression analysis in participants who received a booster vaccine and in those who did not receive a booster. The booster group includes data that were obtained at least 12 days after receipt of the booster dose.

† The rate ratio is the estimated factor reduction in the rate in the booster group as compared with the rate in the non-booster group.

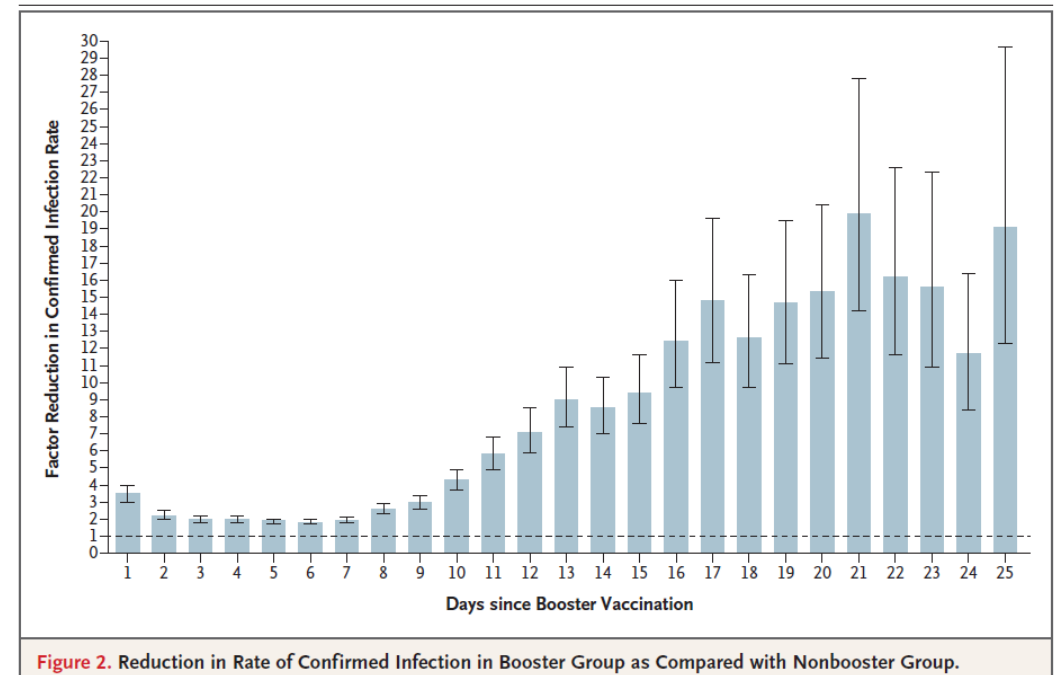


Figure 2. Reduction in Rate of Confirmed Infection in Booster Group as Compared with Nonbooster Group.

Données disponibles chez les adolescents

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents

Robert W. French, Jr., M.D., Nicola P. Klein, M.D., Ph.D., Nicholas Kitchin, M.D.,

- ▶ Double aveugle versus placebo (1/1), 2 260 sujets 12-15 ans
- ▶ Réactogénicité plus importante que chez l'adulte
- ▶ Efficacité clinique 100% (IC95%: 75,3-100%)
- ▶ Immunogénicité supérieure à celle des adultes

Table 2. SARS-CoV-2 Serum Neutralization Assay Results 1 Month after Dose 2 of BNT162b2 among Participants without Evidence of Infection.*

Age Group	No. of Participants	Geometric Mean 50% Neutralizing Titer (95% CI)†	Geometric Mean Ratio (95% CI), 12 to 15 Yr vs. 16 to 25 Yr‡
12–15 yr	190	1239.5 (1095.5–1402.5)	1.76 (1.47–2.10)
16–25 yr	170	705.1 (621.4–800.2)	—

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents

Kashif Ali, M.D., Gary Berman, M.D., Honghong Zhou, Ph.D.,

- ▶ Double aveugle versus placebo (2/1), 3 732 sujets 12-17 ans
- ▶ Réactogénicité fréquente: douleur, fatigue, céphalée
- ▶ Efficacité clinique : 4 cas dans le groupe contrôle, 0 cas dans le groupe vacciné

Table 2. Immunogenicity of mRNA-1273 in Adolescents and Young Adults.*

Age Group	Participants	Serologic Response†	Difference in Serologic Response, 12 to 17 Yr vs. 18 to 25 Yr‡	Geometric Mean 50% Pseudovirus Neutralizing Antibody Titer (95% CI)§	Geometric Mean Titer Ratio (95% CI), 12 to 17 Yr vs. 18 to 25 Yr
	no.	no. of participants/total no. (%; 95% CI)	percentage points (95% CI)		
12 to 17 yr	340	336/340 (98.8; 97.0 to 99.7)	0.2 (–1.8 to 2.4)	1401.7 (1276.3 to 1539.4)	1.08 (0.94 to 1.24)
18 to 25 yr	296	292/296 (98.6; 96.6 to 99.6)	—	1301.3 (1177.0 to 1438.8)	—

Myocardites post vaccinales chez les 12-17 ans

August 30th, 2021

SARS-CoV-2 mRNA Vaccination-Associated Myocarditis in Children Ages 12-17: A Stratified National Database Analysis

Authors: Tracy Beth Høeg MD, PhD¹; Allison Krug, MPH²; Josh Stevenson³; John Mandrola, MD⁴

Figure 1.

Cardiac Adverse Event (CAE) rate per million vaccinated persons, by age and sex and vaccination dose

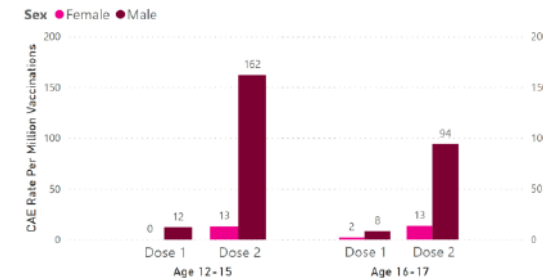
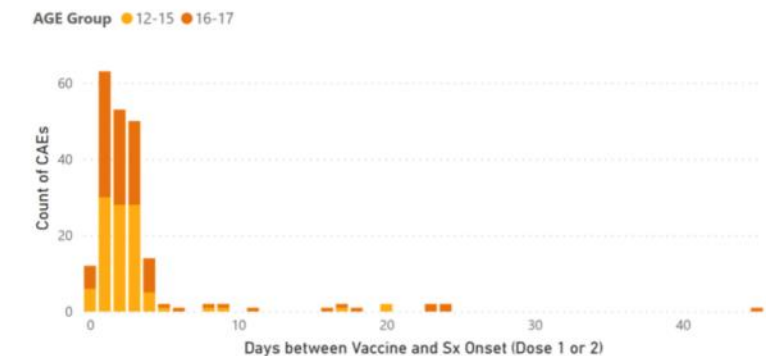


Table 1. Cardiac Adverse Event (CAE) rates per million adolescents following vaccination doses 1 and 2, by age and sex.

	Females (n=25)		Males (n=232)	
	Dose 1 (95% CI) ^a	Dose 2 (95% CI) ^b	Dose 1 (95% CI) ^a	Dose 2 (95% CI) ^b
12-15 years				
CAE Criteria met	0	8	22	100
Denominator*	1,834,687	616,511	1,834,687	616,511
CAE Rate per million	0 (0-0.20)	13.0 (5.6-25.6)	12.0 (7.51-18.2)	162.2 (132.0-197.3)
16-17 years				
CAE Criteria met	3	14	12	98
Denominator*	1,471,878	1,042,863	1,471,878	1,042,863
CAE Rate per million	2.0 (0.42-5.96)	13.4 (7.34-22.5)	8.2 (4.21-14.2)	94.0 (76.3-114.5)

Figure 4. Symptom onset interval of Cardiac Adverse Events in days following vaccination among recipients with elevated troponin, by age



Conclusion

- Implémentation rapide de la vaccination COVID 19
- Pas de signal majeur en termes de sécurité
- Myocardites chez l'adolescent et l'homme jeune: vaccination une dose (importance des TROD en pré vaccinal) ? 2 ½ doses?
- Le rappel permet une réponse active sur le variant delta
- L'apparition des variants potentiellement résistants nécessitent une surveillance soigneuse et une adaptation des recommandations et potentiellement des vaccins
- Intérêt de rappel avec un vaccin 'hétérologue' à évaluer
- Vaccination des moins de 12 ans sans FDR ??