

Le contrôle de la pandémie de Covid19 passe par la vaccination

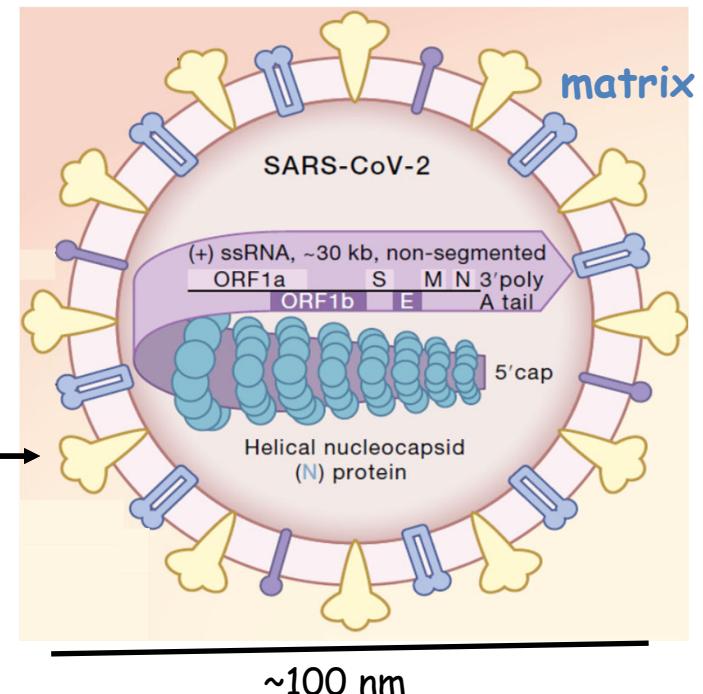
29 Septembre 2021

Alain Fischer

SARS-CoV-2

Coronavirus
ARN simple brin

- α coronavirus 4 viruses → homme
- β coronavirus MERS-CoV spike →
 SARS-CoV-1
 SARS-CoV-2

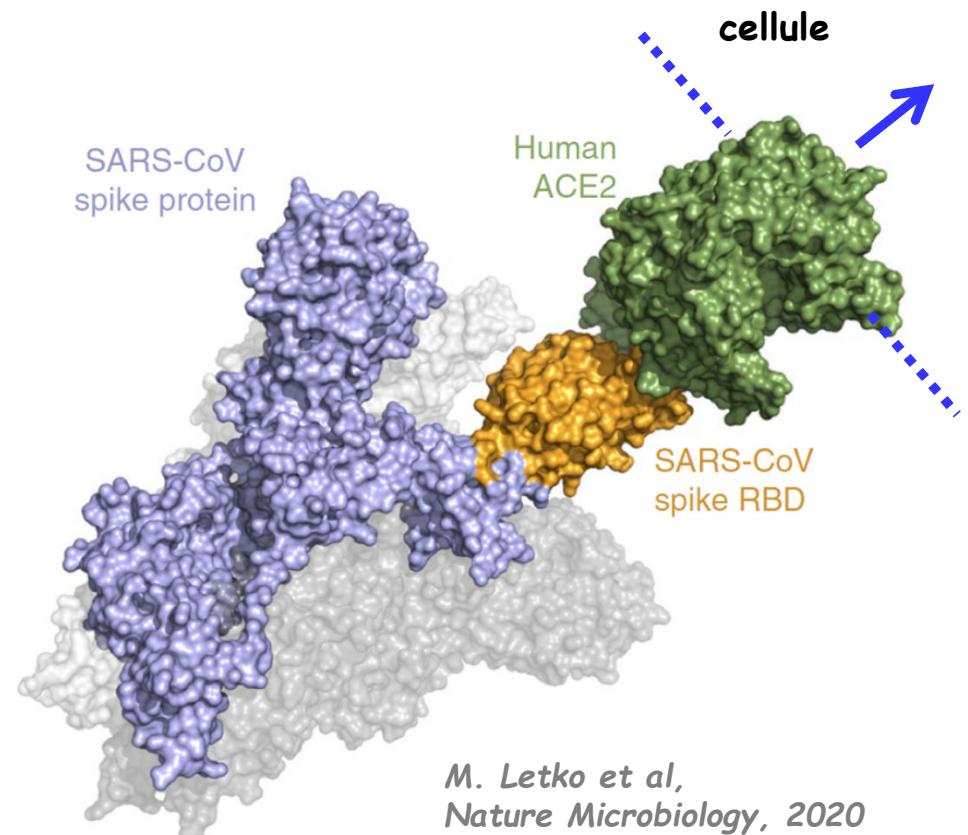
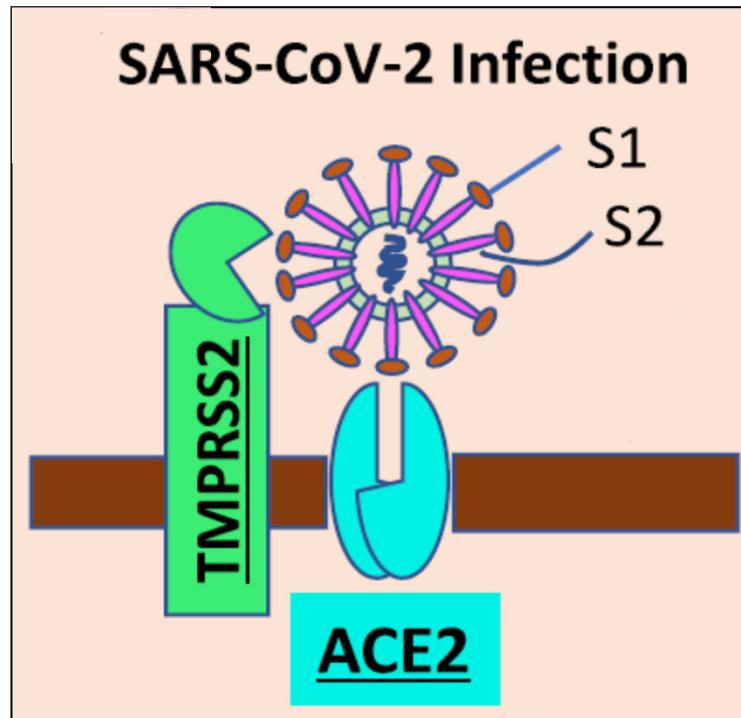


B. Oberfeld et al, Cell 2020

Zoonose: chauve-souris → ??? → homme

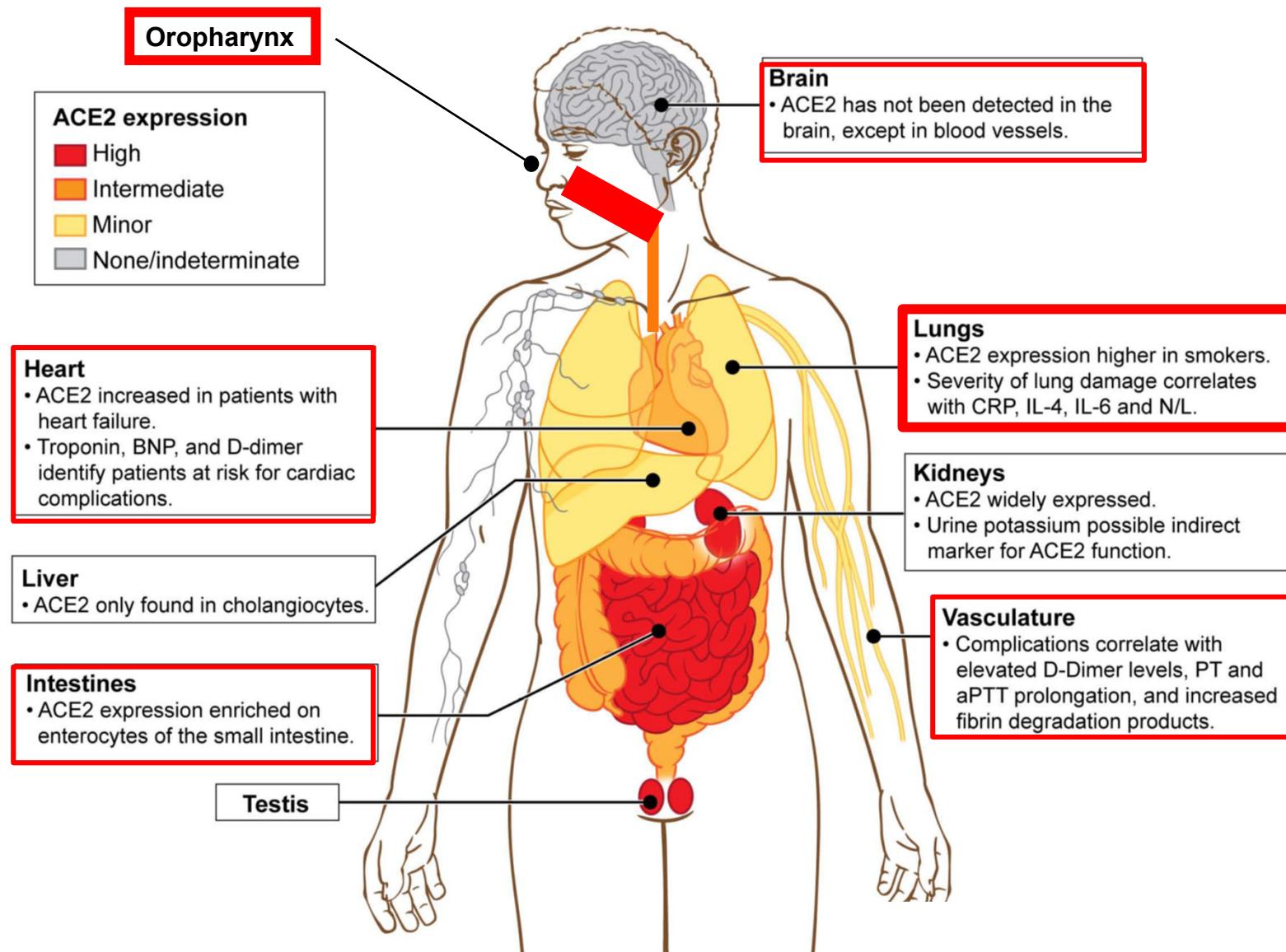
Récepteur du virus

Hirano et al,
Community, 2020



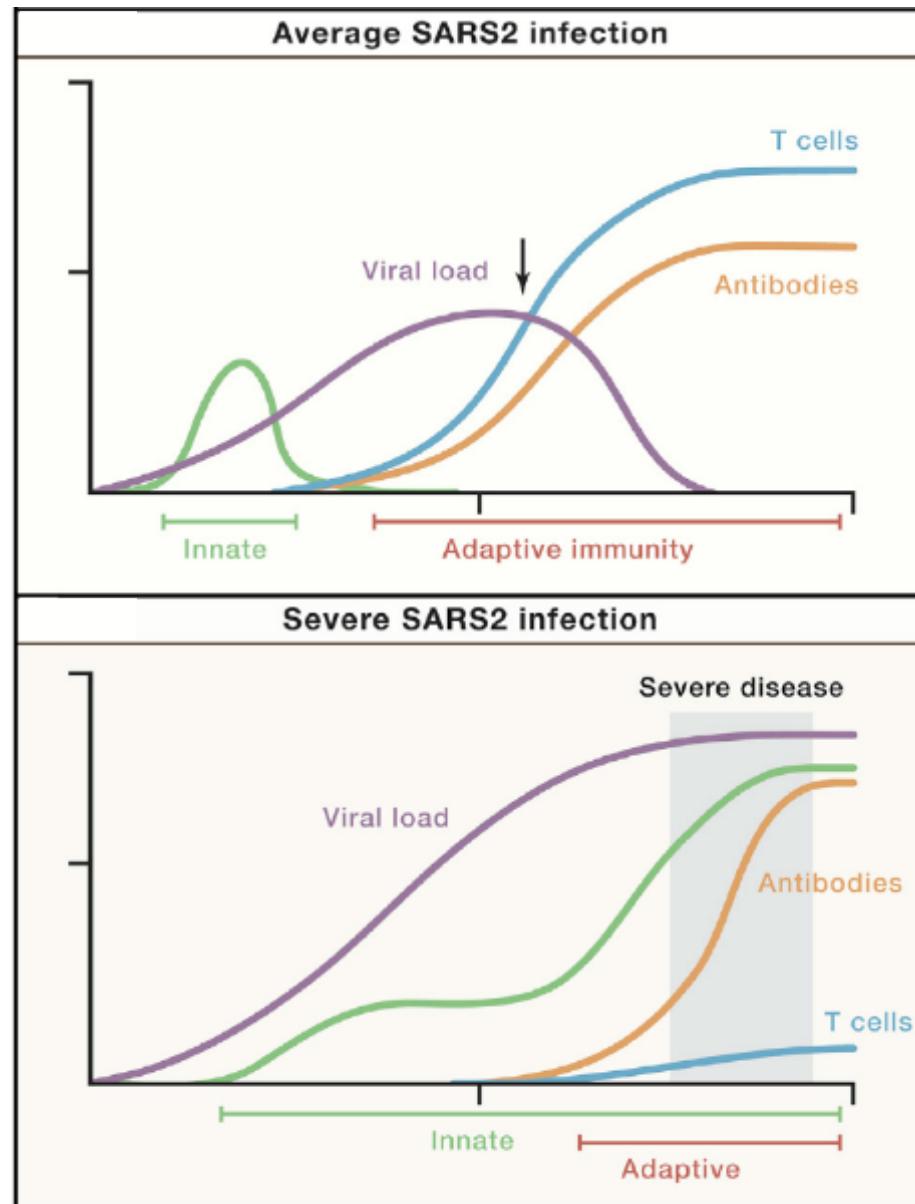
ACE2 : angiotensin converting enzyme 2

Cellules cibles de SARS-CoV-2



Adapted from de N. Vabret et al, *Immunity* 2020

COVID 19, infection bénigne ou sévère ?

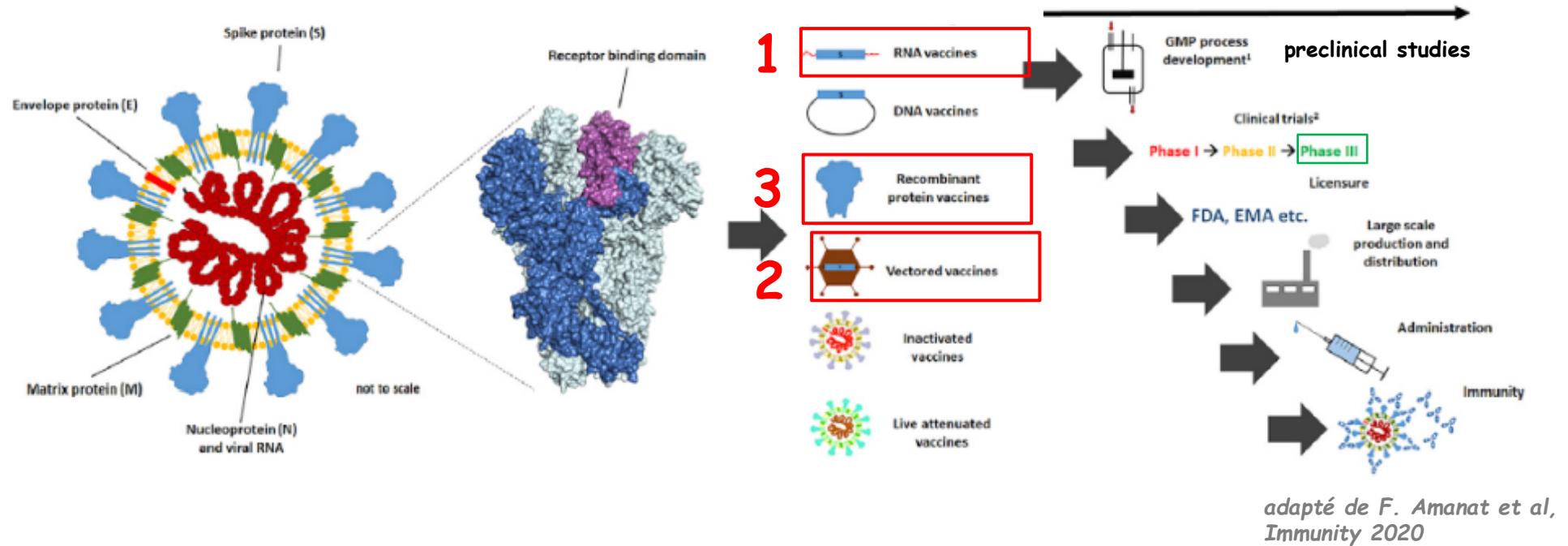


**Age
Comorbidités**

116 000 décès

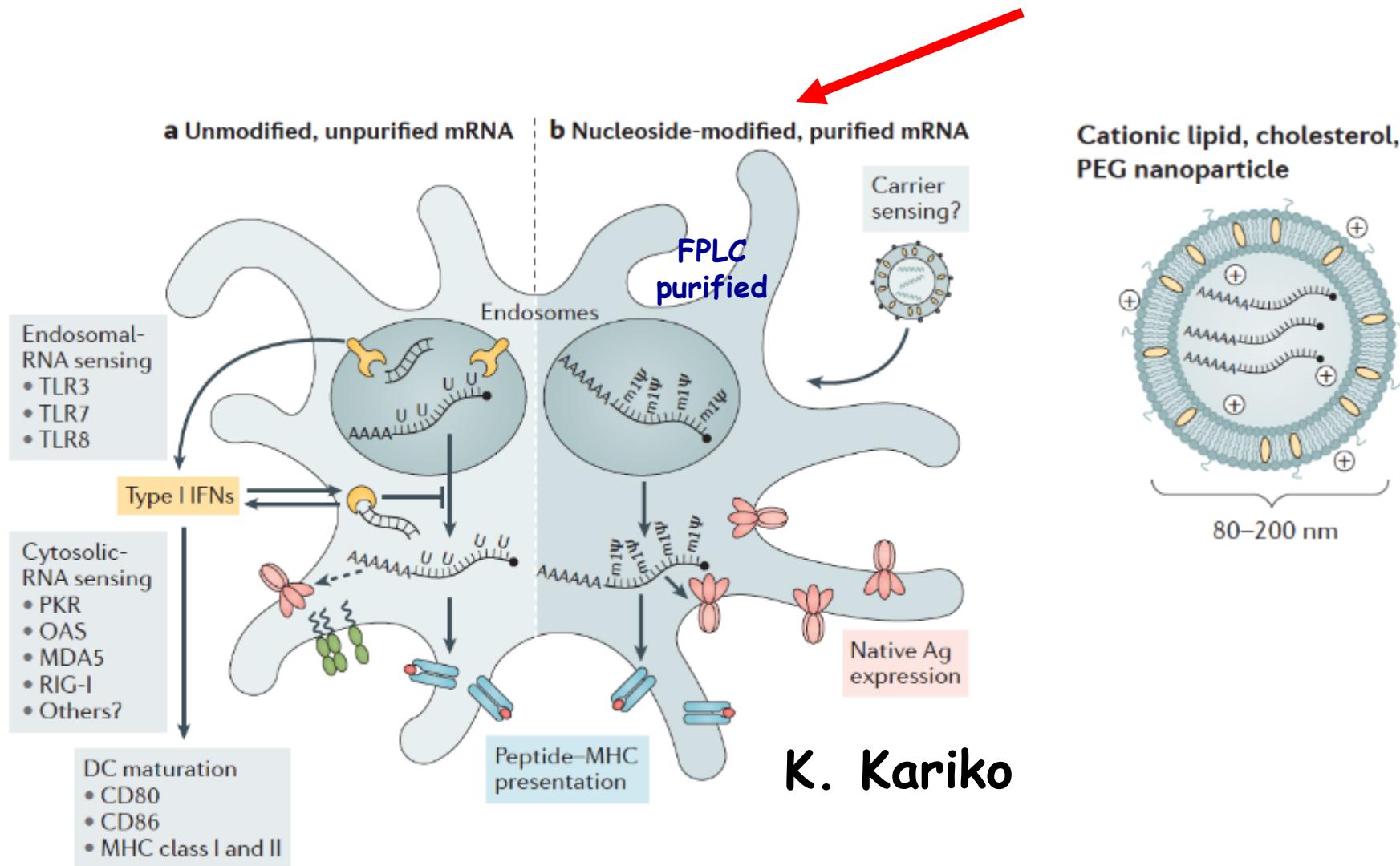
A Sette et al, Cell 2021

Vers un vaccin contre le SARS-CoV-2



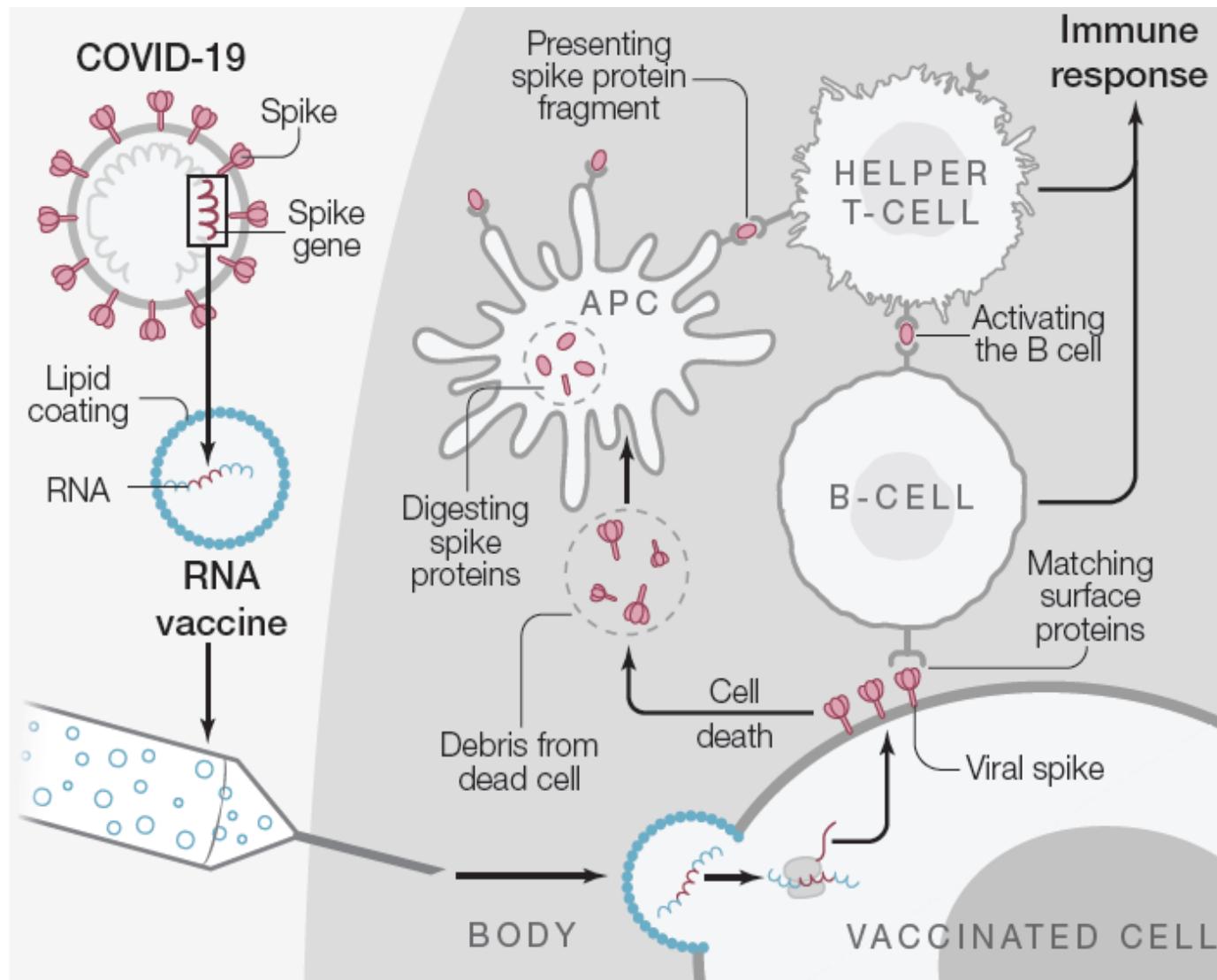
- 1) Vaccin RNA: **Pfizer**, **Moderna**, **Curevac (?)**
- 2) Vaccin vecteurs adénoviraux: **Astra Zeneca**, **Janssen**
- 3) Vaccin protéine recombinante: **Novavax**, **Sanofi**

Vaccins à mRNA



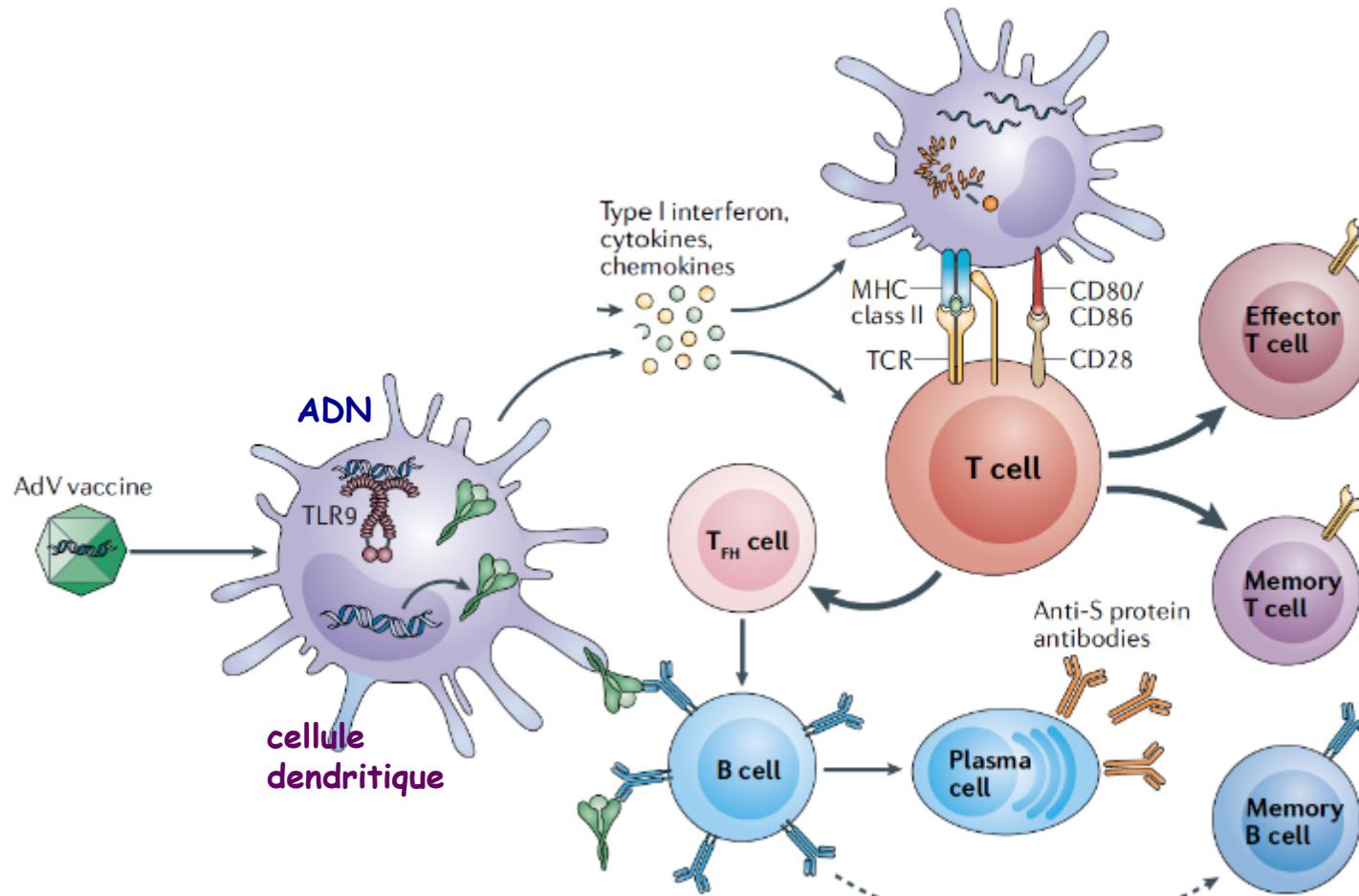
N Pardi et al,
Nature Reviews Drug Discovery, 2018

Vaccins RNAm: principe d'action



EJ. Topol, Cell 2021

Mécanisme d'action des vaccins à vecteurs adénoviraux



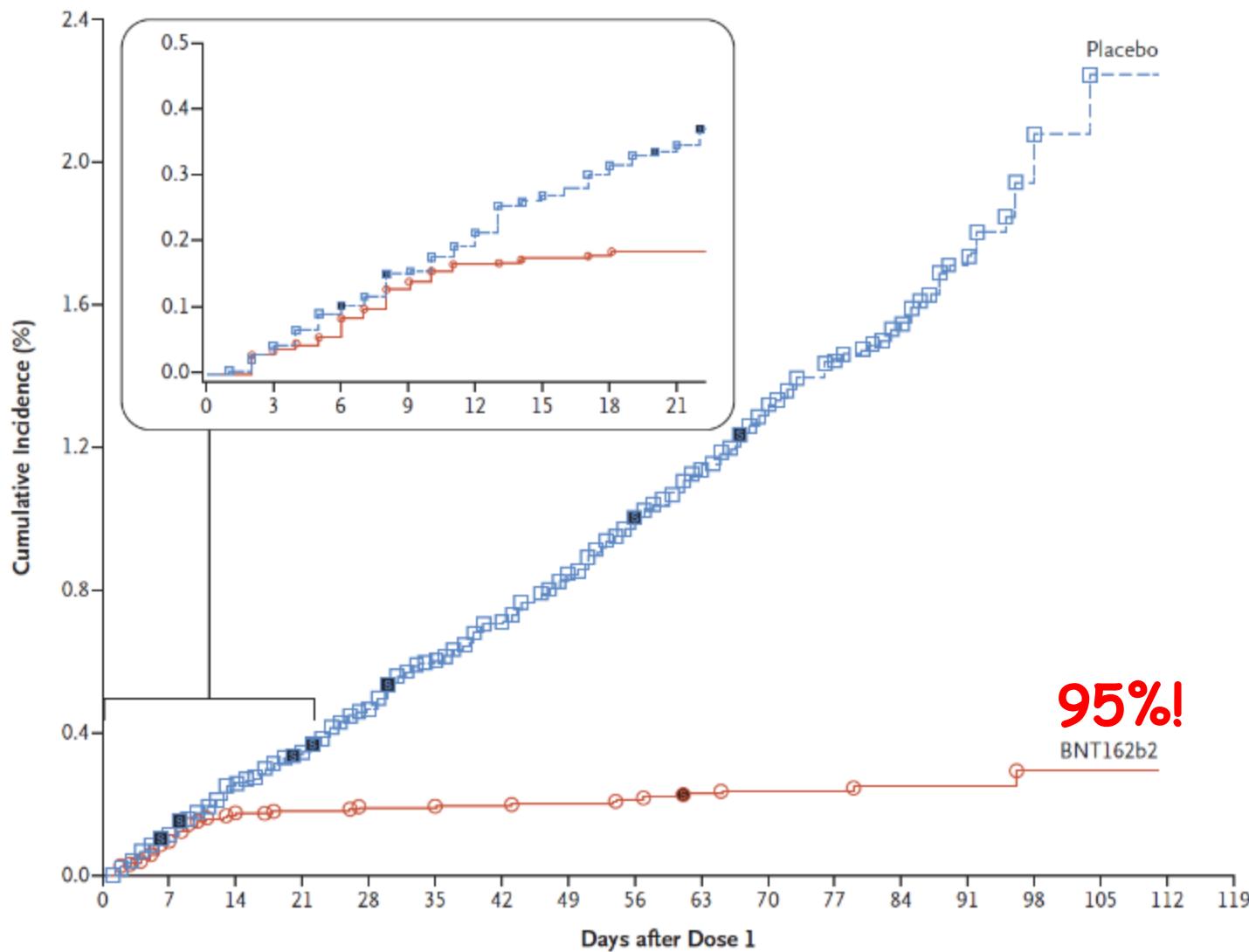
JR Teijaro et al,
Nature Reviews Immunology 2021

Etapes clés du développement des vaccins anti Covid

2020

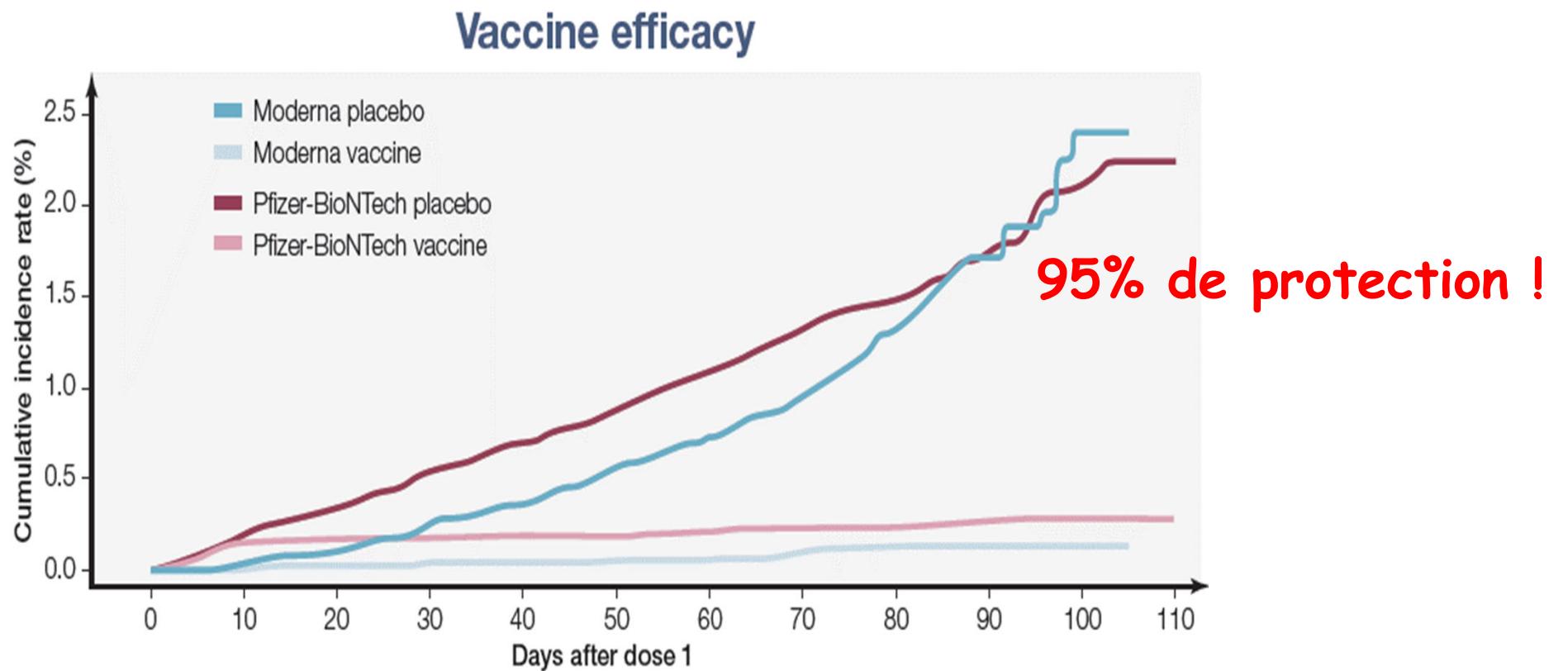
- 11/01 séquençage du SARS-Cov-2
 - 16/03 essai clinique phase I/II Moderna
 - 27/07 essai phase III Moderna et Pfizer
 - 28/08 essai phase III Astra Zeneca
 - 21/09 essai phase III Janssen
 - 10/12 résultats essai phase III Pfizer
 - 30/12 résultats essai phase III Moderna
-
- **Autorisation de mise sur le marché :**
FDA: Pfizer 11/12; Moderna 18/12; Janssen 27/02
EMA: Pfizer 21/12; Moderna 6/01; Janssen 11/03
Astra Zeneca 29/01

Protection ! (Pfizer vaccine)



FP Polack et al, NEJM 2020

Efficacité comparée Pfizer/Moderna



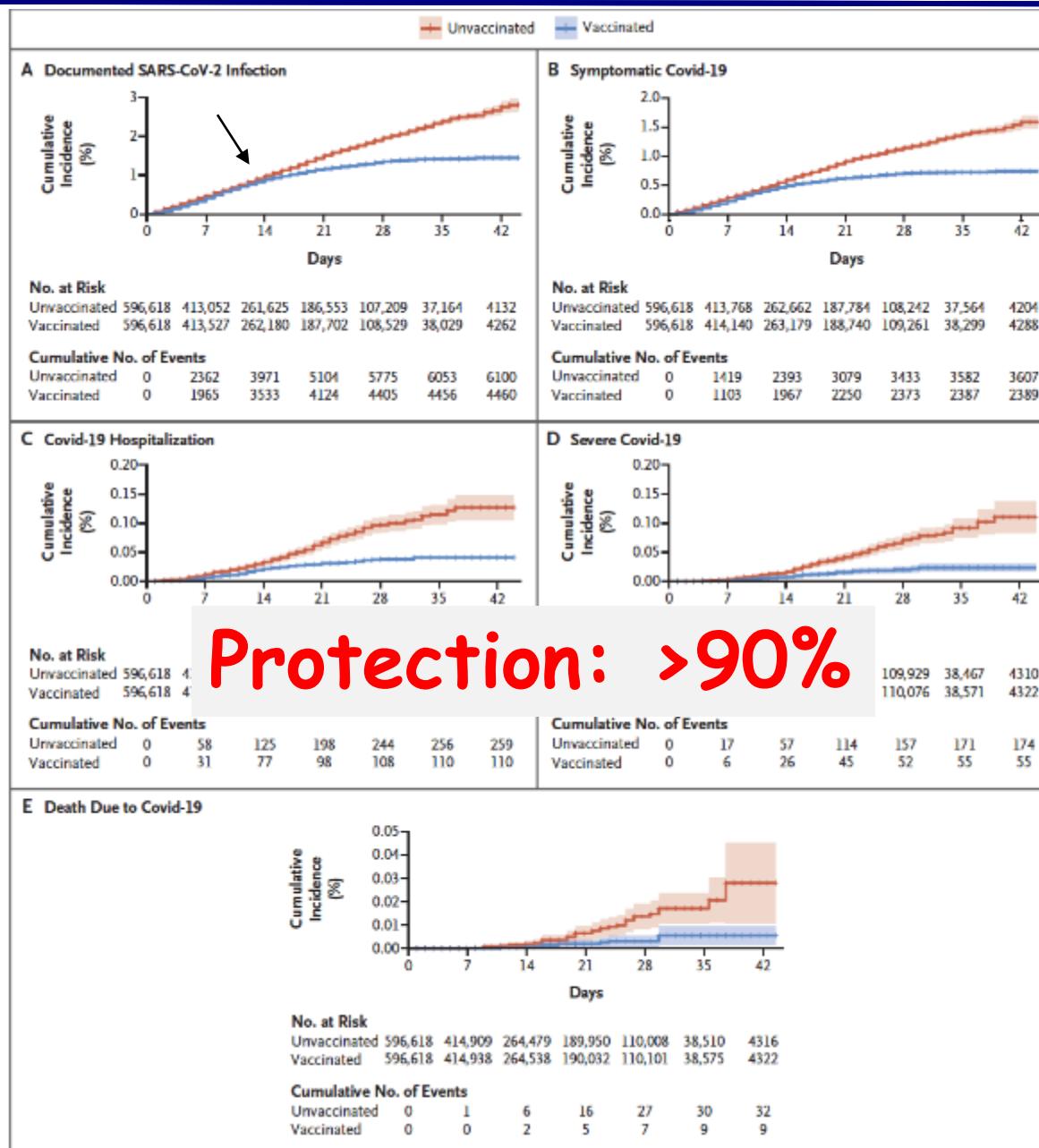
BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting

Noa Dagan, M.D., Noam Barda, M.D., Eldad Kepten, Ph.D., Oren Miron, M.A.,
Shay Perchik, M.A., Mark A. Katz, M.D., Miguel A. Hernán, M.D.,
Marc Lipsitch, D.Phil., Ben Reis, Ph.D., and Ran D. Balicer, M.D.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

**Données israéliennes
20 Déc-1^{er} Février 2021
600 000 personnes**

Prévention du Covid 19 par la vaccination



N Dagan et al, NEJM 2021

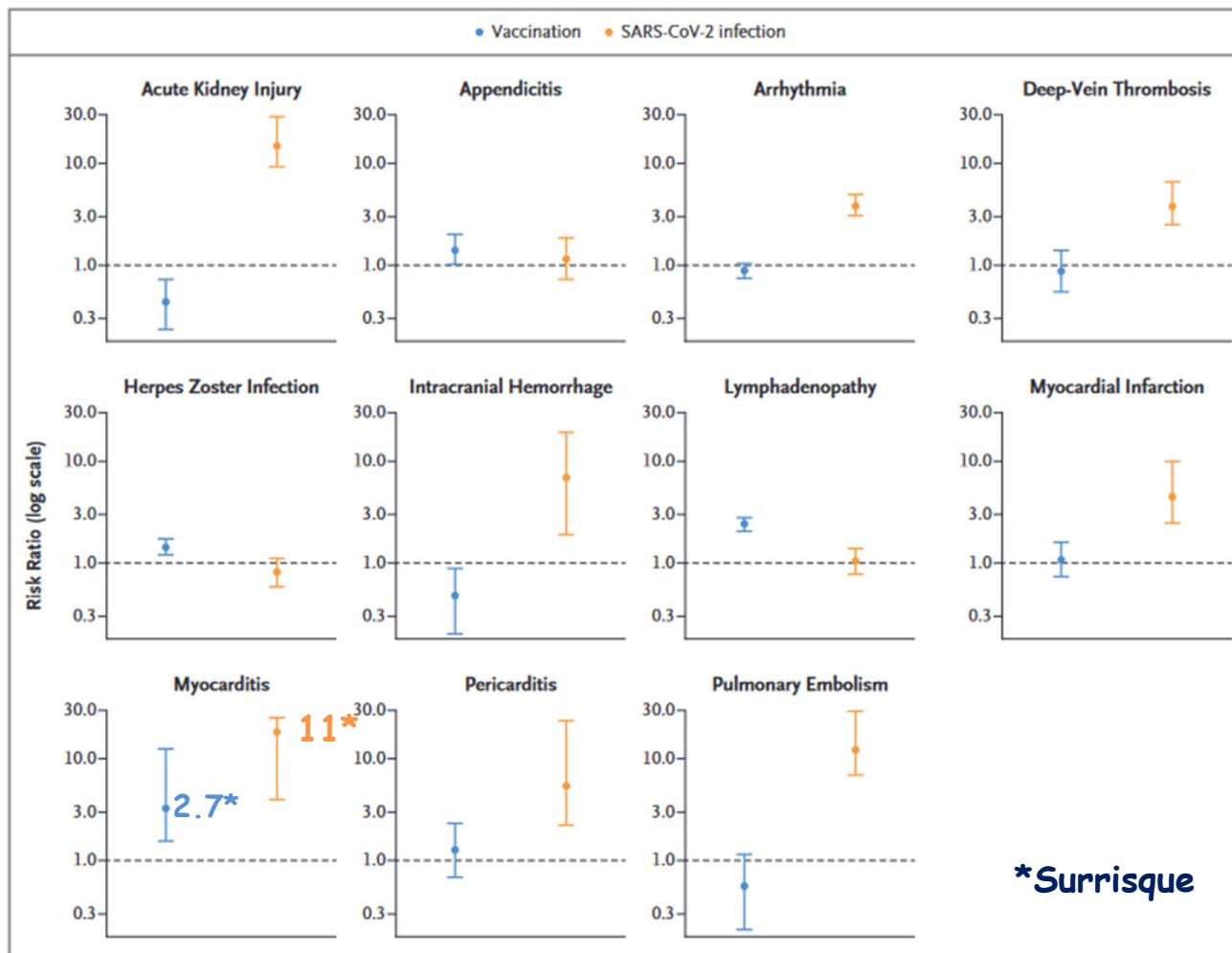
Vaccin ARN messager: tolérance

- Réaction immédiate (48 heures) détectable (céphalées, ...)
- Tolérance bonne, très rares effets secondaires
 - << 1/ 100 000 accident anaphylactique chez des sujets à très haut risque (antécédents)
- Pas de maladies autoimmunes
- Très faible risque de myocardite chez des sujets jeunes après la 2eme dose ??

Mais logistique complexe liée à la fragilité des ARNm (agitation, T°), devrait s'améliorer..

Sécurité du vaccin à mRNA Pfizer

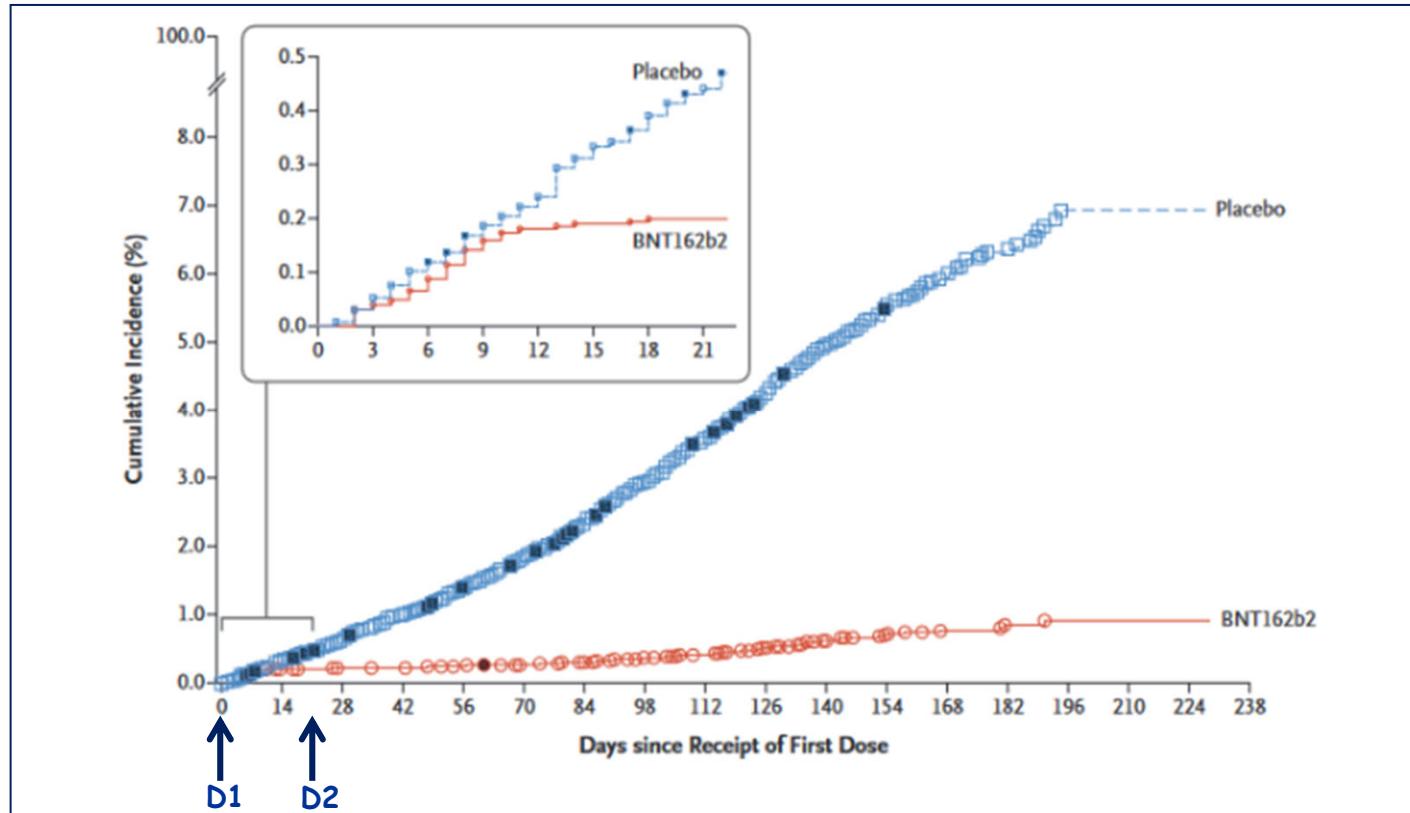
- Vie réelle/Israël (n=884 000)
Comparaison aux risques liés au Covid-19



N Barda et al,
NEJM 2021

Efficacité du vaccin Pfizer (essai pivot)

SJ Thomas et al,
NEJM 2021



efficacité 91 96 90 84%

Bon profil de sécurité confirmé en « vie réelle »

Vecteurs adénoviraux (AdV) non réplicatifs

Preuve de principe: Ebola

Comprend le gène de la spike (modifié ou non)

Différents AdV:

- 1) chimpanzé (Astra Zeneca-U. Oxford)
2 injections à 12 semaines d'intervalle
efficacité: **62% (82%)**,
prévention des hospitalisations **>90%** (phase 3)
Données confirmées « en vie réelle »

- 2) AdV 26 homme (Janssen) **72% (1dose !)**

- 3) AdV 5+26 (Spoutnik) **91.6 % !!**

stable à 4° C

Thromboses veineuses et Vaccins à Adénovirus

ASTRA ZENECA

- Sujets plutôt jeunes, plutôt des femmes environ 1/100 000
44 cas en France pour 4,5 M sujets vaccinés)
- Mortalité
- Présence
- Prédisposition ??
- Suspension de l'utilisation de ce vaccin chez les moins de 55 ans
(utilisation des vaccins à ARNm)

Décision de réserver ces vaccins aux personnes âgées de plus de 55 ans (balance bénéfique/risque favorable)

plaquettaire

JANSSEN

- 28 cas similaires aux US chez des femmes âgées de 18 à 48 ans
(8,7 M doses)
0 cas en France (0,45 M doses)

Prévention des formes sévères par la vaccination

Données en « vie réelle »

%	Hospitalisation	Soins intensifs
Pfizer	87	91
Moderna	91	92
Janssen (1 dose)	67*	73
Astra Zeneca	80	86

stable au cours du temps (6 mois)

* 2 doses: 75/94

MG Thompson et al, NEJM 2021
+..

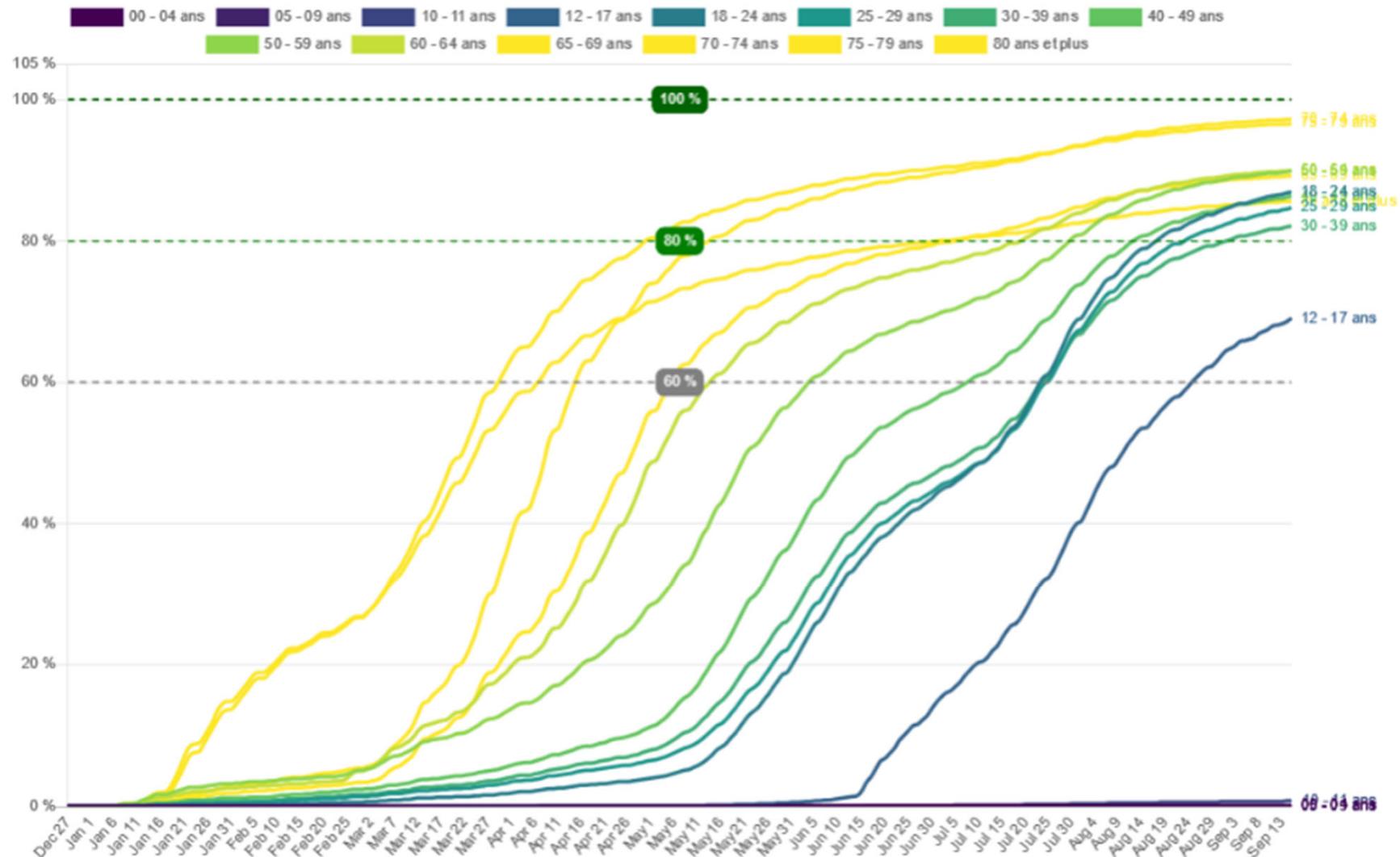
Stratégie vaccinale en France

établie en fonction du nombre de doses disponibles

- 27/12/2020 maisons de retraite, maisons d'accueil spécialisées
 - 03/01/2021 personnels soignants > 50 ans
 - 18/01 ≥ 75 ans
 ultra vulnérables
 - 06/02 professionnels de santé
 - 19/02 ≥ 50 ans avec comorbidité
 - 27/03 ≥ 70 ans
 < 50 ans avec comorbidité
 - 08/04 femmes enceintes
 - 12/04 ≥ 55 ans
 - 01/05 ≥ 18 ans avec comorbidité
 - 10/05 ≥ 50 ans
 - 24/05 professions exposées
-
- 31/05 ≥ 18 ans
 - 15/06 ≥ 12 ans

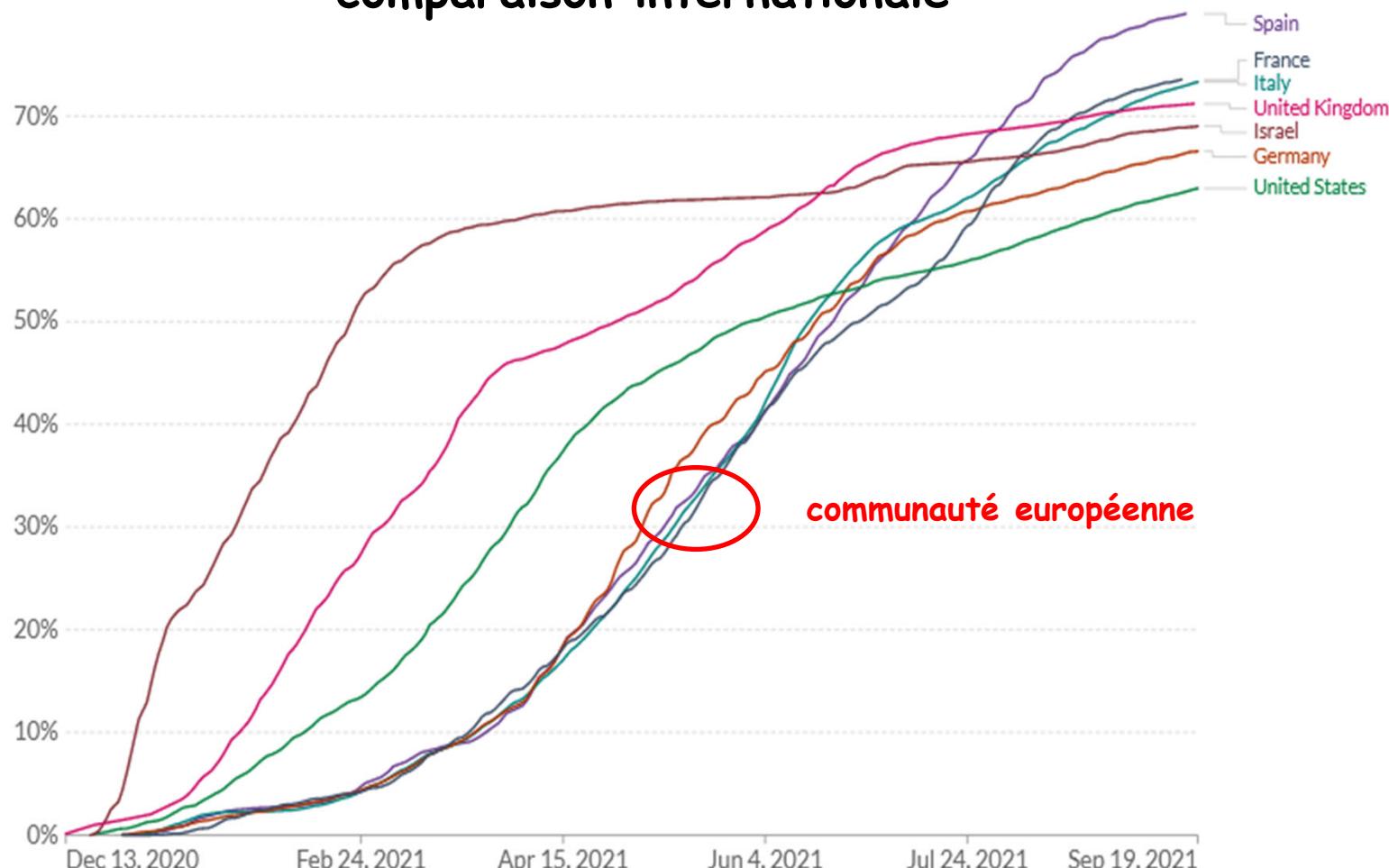
Evolution de la couverture vaccinale (1ère dose)

50 M., >85 % personnes éligibles



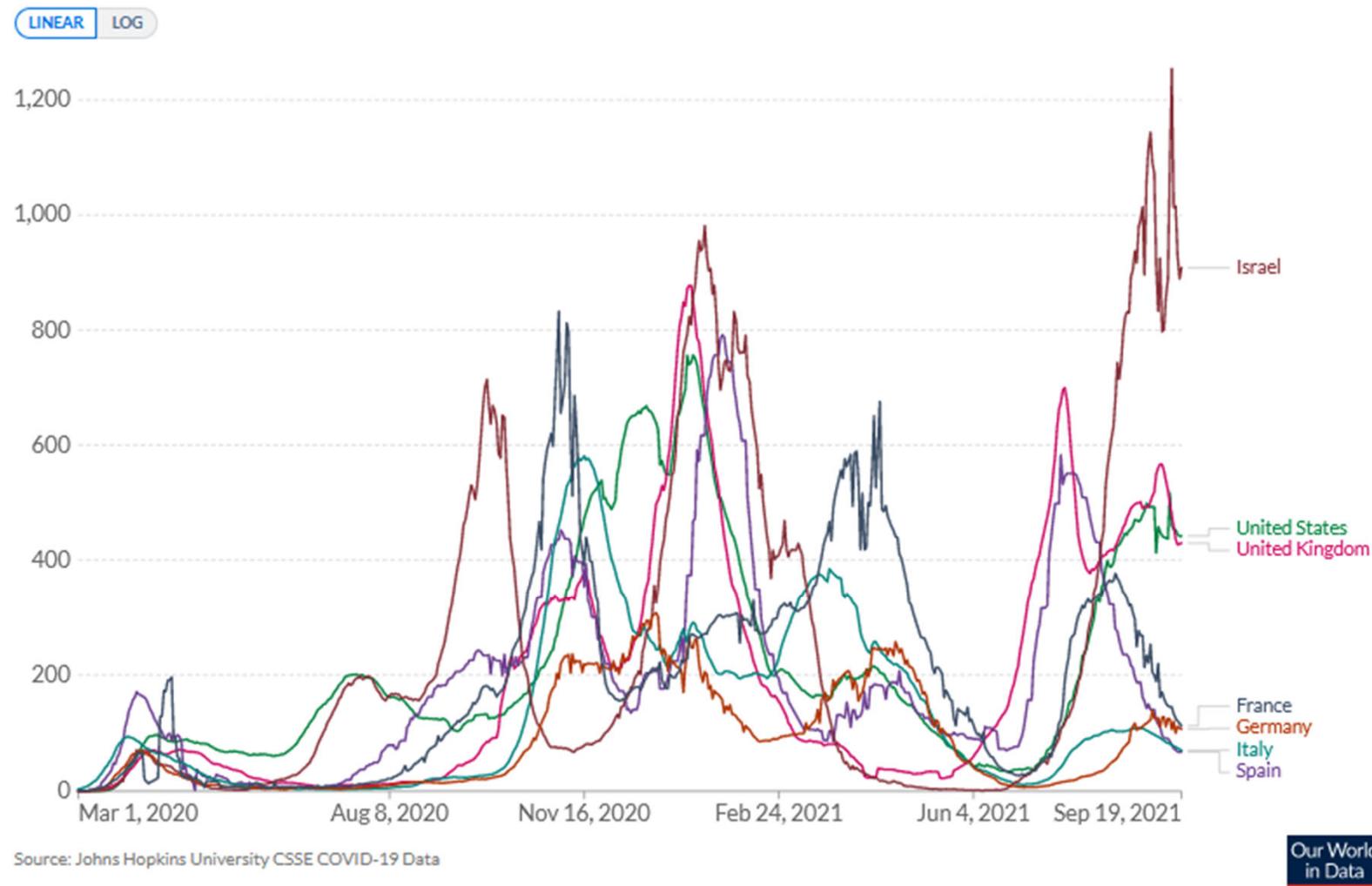
Evolution de la couverture vaccinale (1ère dose)

comparaison internationale



Source: Official data collated by Our World in Data.

Evolution du taux d'incidence



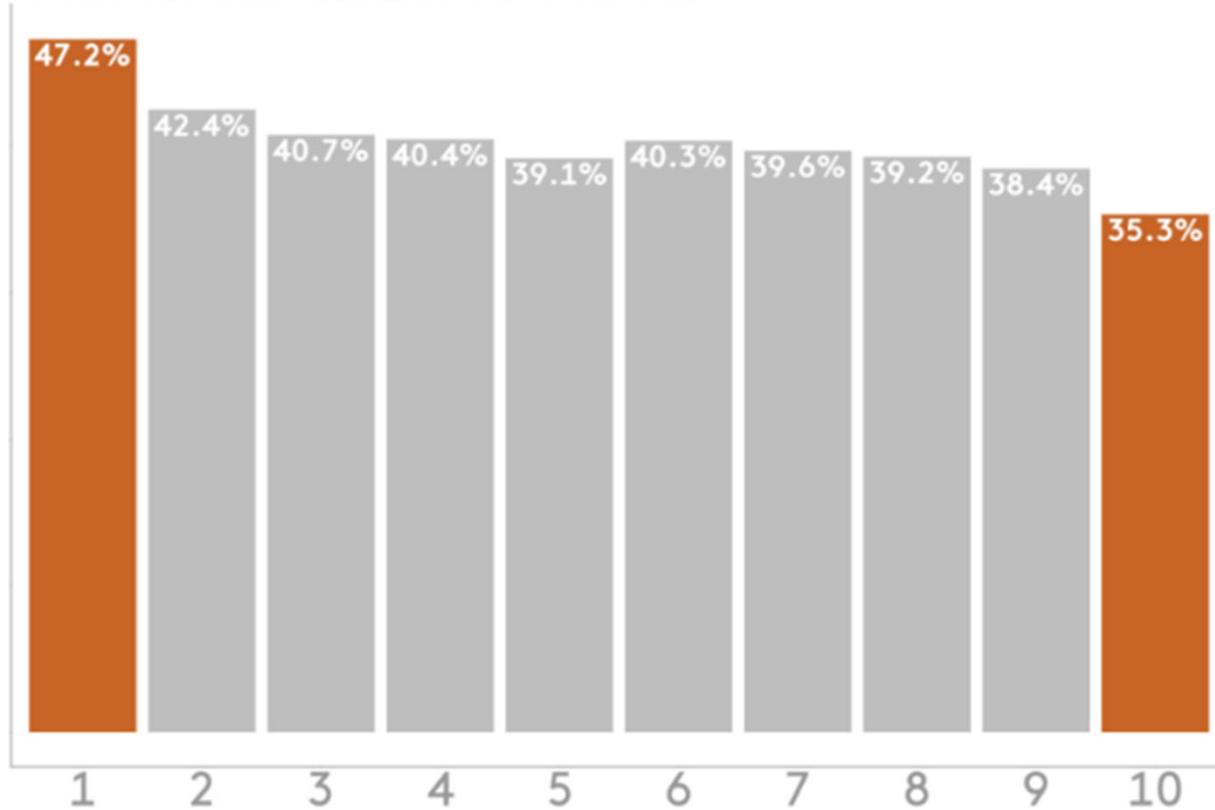
Points de vigilance

- Personnes > 80 ans
- Patients atteintes de certaines pathologies:
obésité, maladies psychiatriques, addictions,...
- Personnes en situation de précarité

« Aller vers »

Taux de vaccination en fonction de l'indice de défavorisation

A gauche les communes les plus favorisées,
à droite les moins favorisées



Vaccination complète au 11 juillet 2021
Source : Ameli - Crédits : franceinfo

Points de vigilance

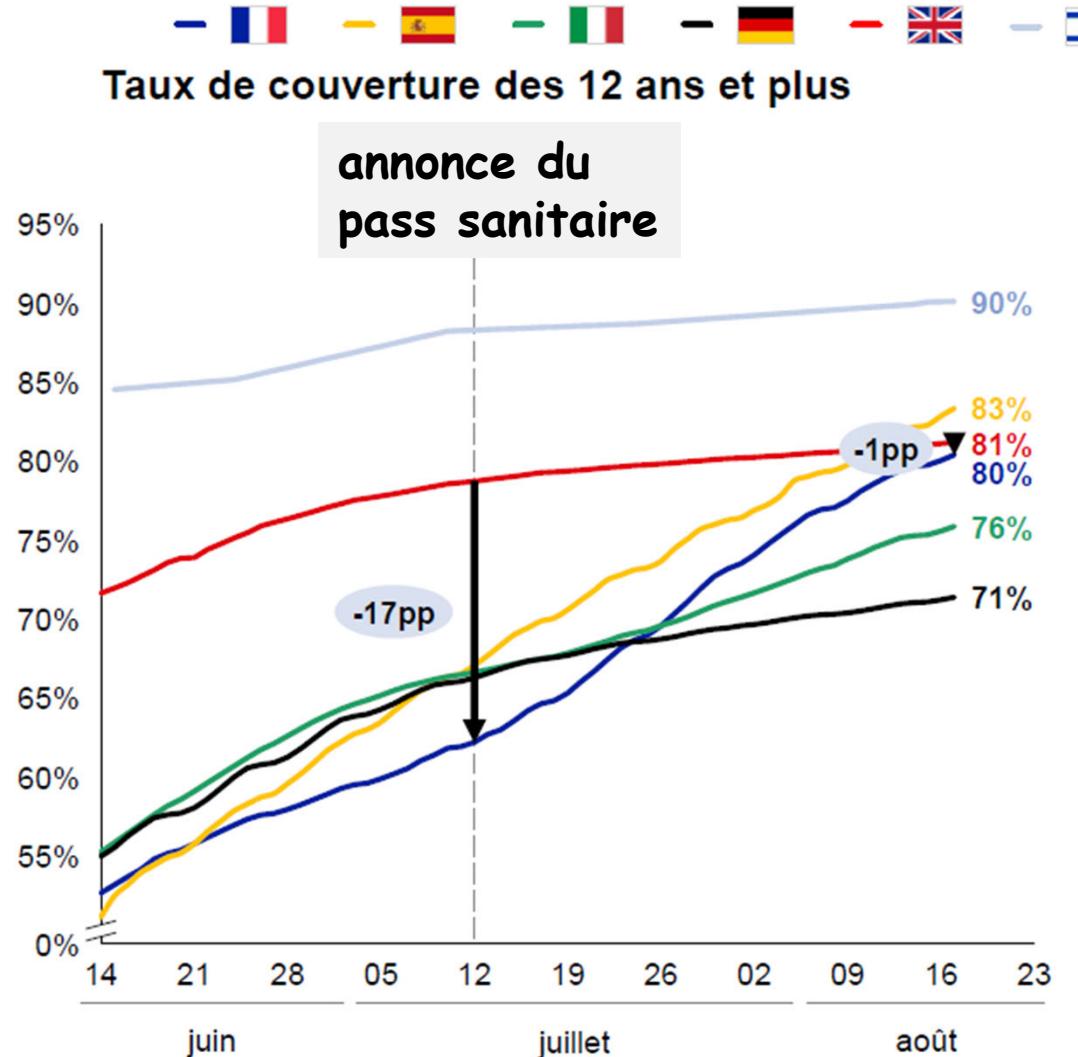
- Personnes > 80 ans
- Patients atteintes de certaines pathologies:
obésité, maladies psychiatriques, addictions,...
- Personnes en situation de précarité

« Aller vers »

- Personnes en opposition pour des raisons de perception culturelle de la vaccination
- Professionnels de santé

Informer, inciter, obliger ???

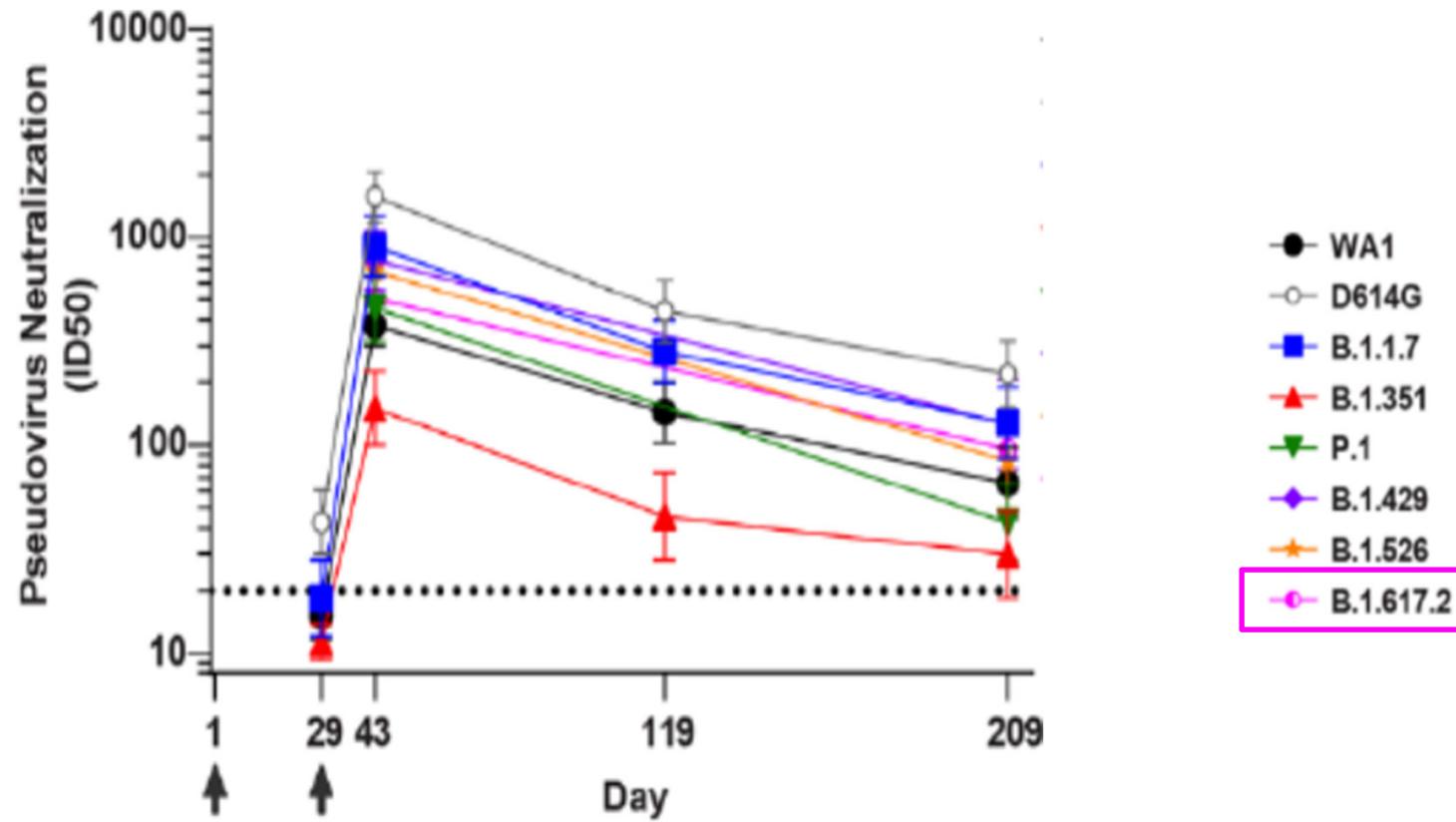
Effet de l'instauration du pass sanitaire



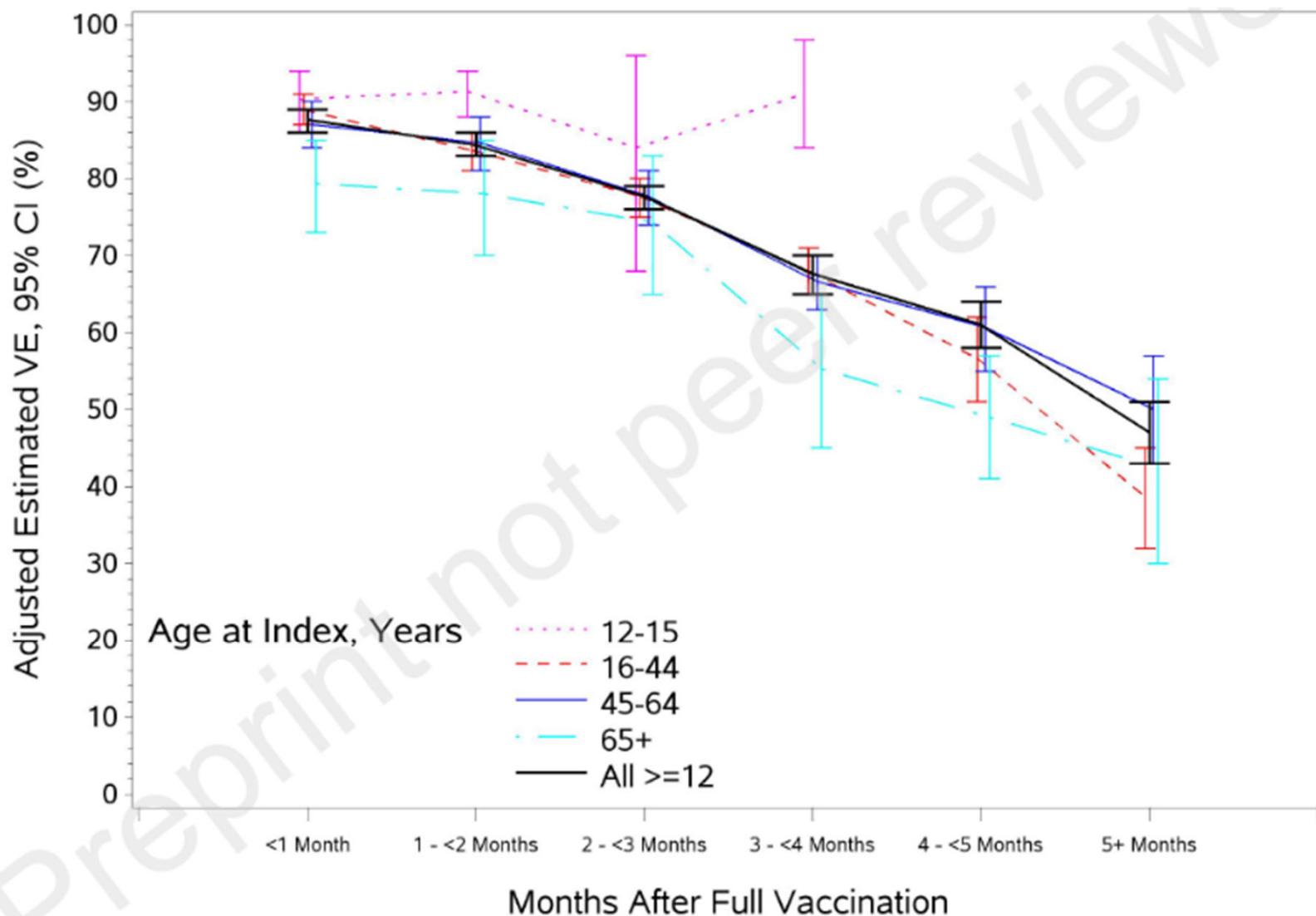
Questions en suspens

- Durée de la protection

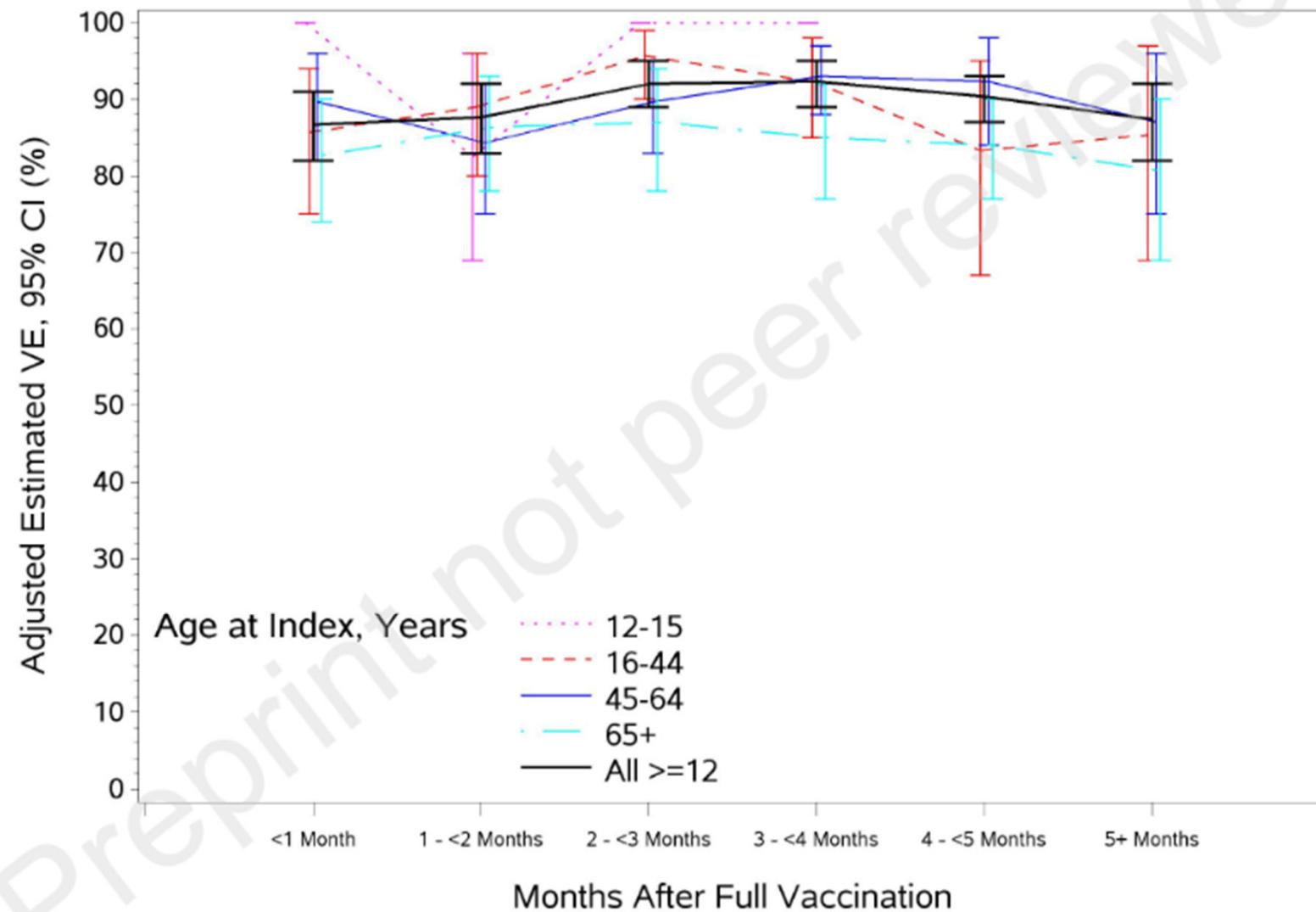
Persistance des anticorps après vaccination par vaccin ARN Moderna



Efficacité vaccinale en fonction de l'âge



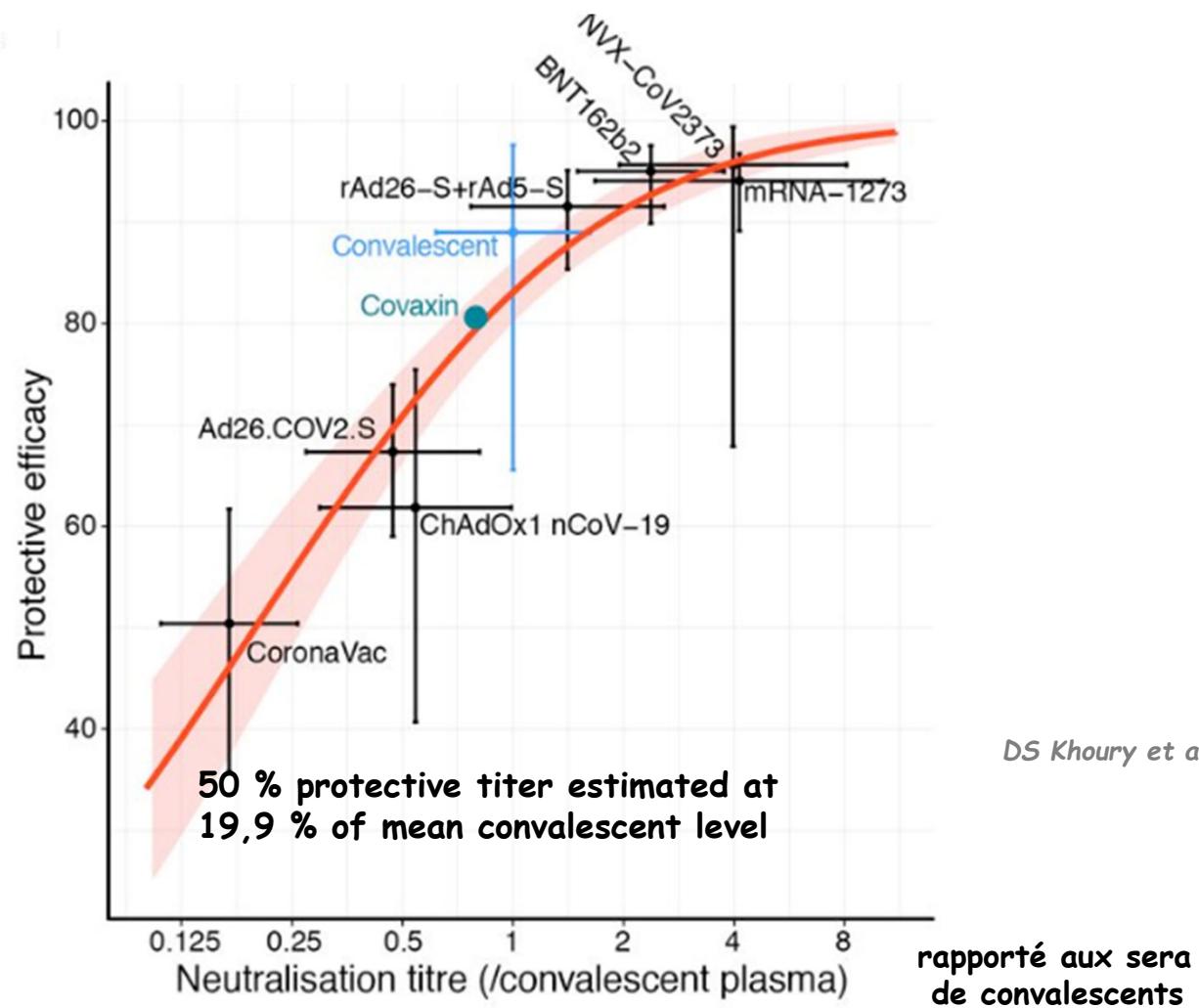
Protection contre l'hospitalisation



Questions en suspens

- Durée de la protection
- Corrélat de protection ?

Corrélation entre efficacité des vaccins et titre d'AC neutralisants



Questions en suspens

- Durée de la protection
- Corrélat de protection ?
- Prévention de la transmission

Questions en suspens

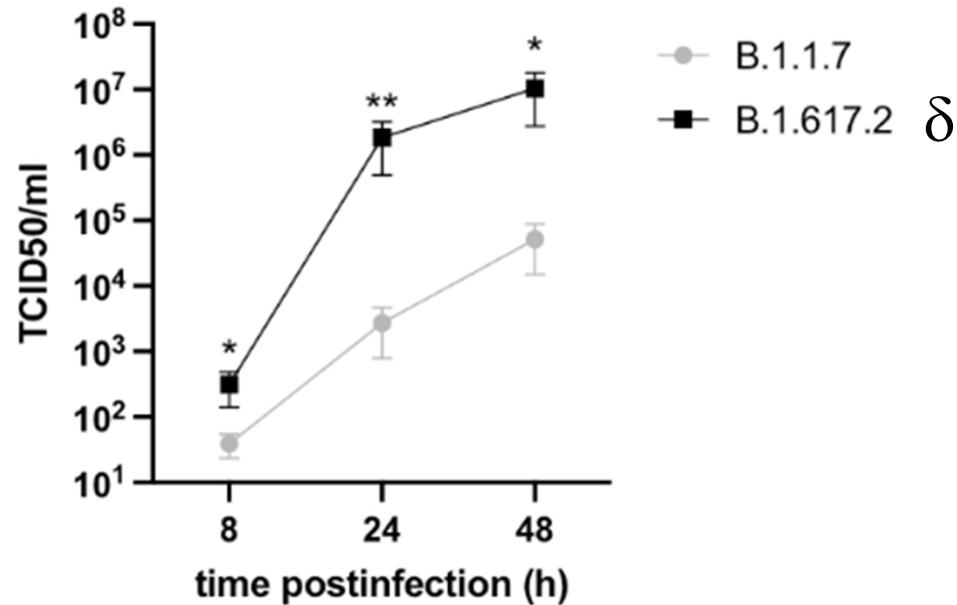
- Durée de la protection
- Corrélat de protection ?
- Prévention de la transmission
- Le variant δ

Evolution des souches de SARS-CoV2

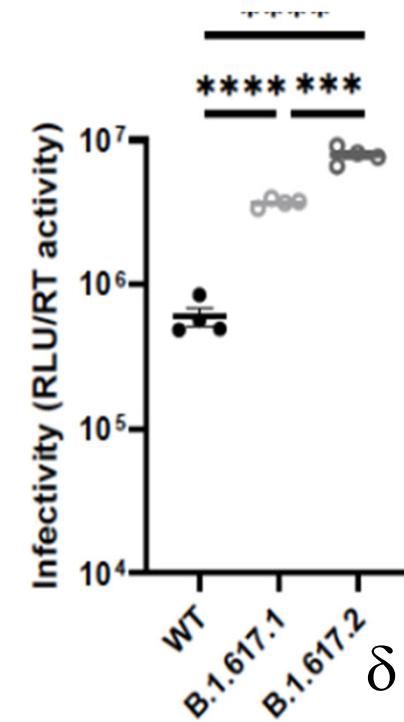


Le variant δ se réplique mieux et pénètre mieux dans les cellules

Production de virus

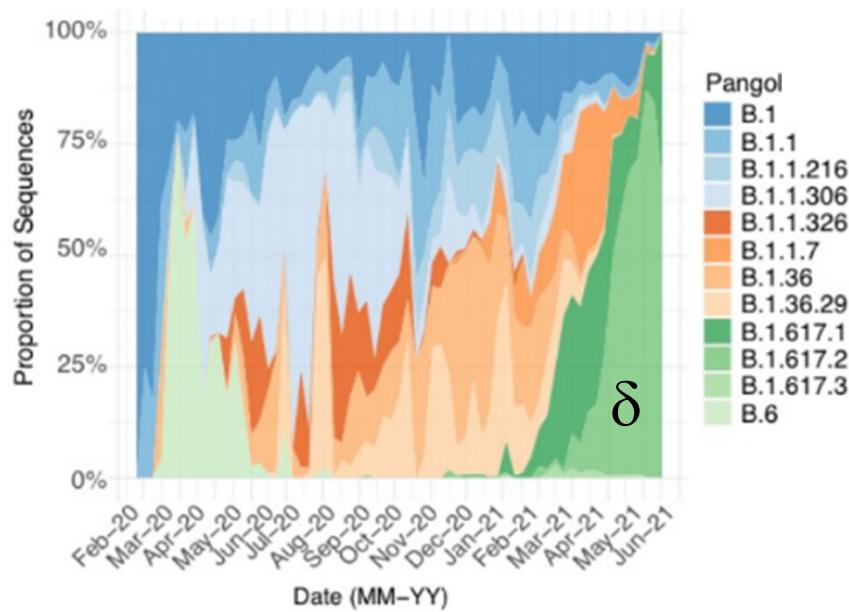


Entrée du virus



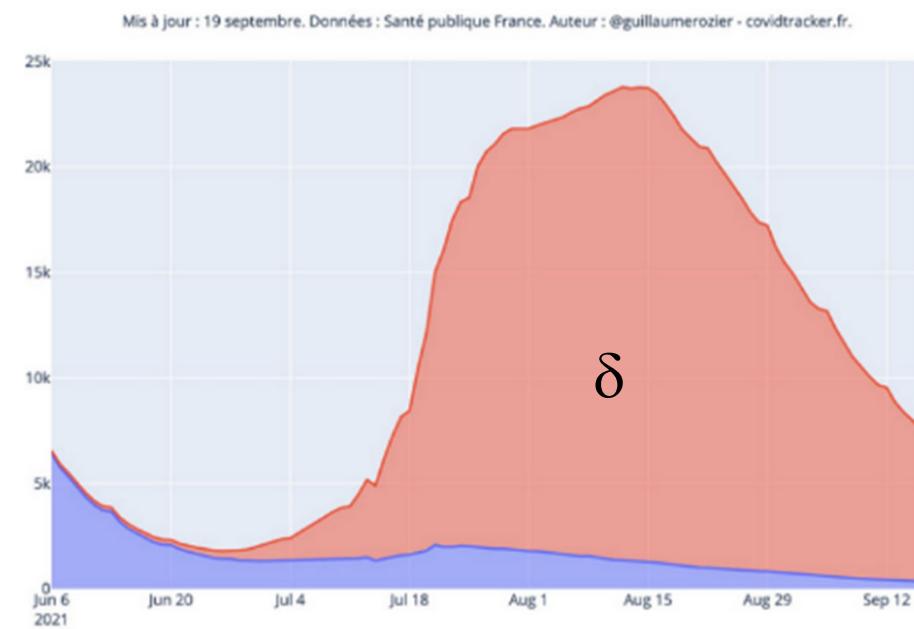
Emergence et propagation du variant δ

Inde



P Mlcochova et al, Nature 2021

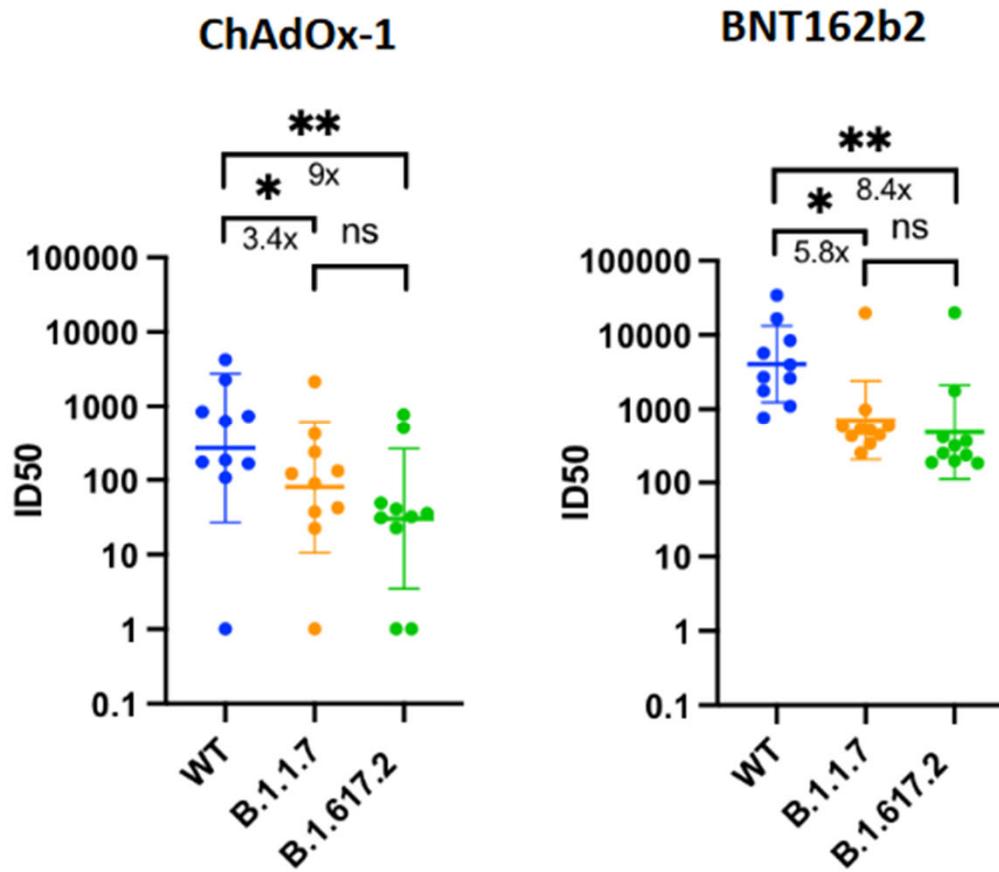
France



Mutation L452R, dont **Delta**
7 254 (95,5 %)

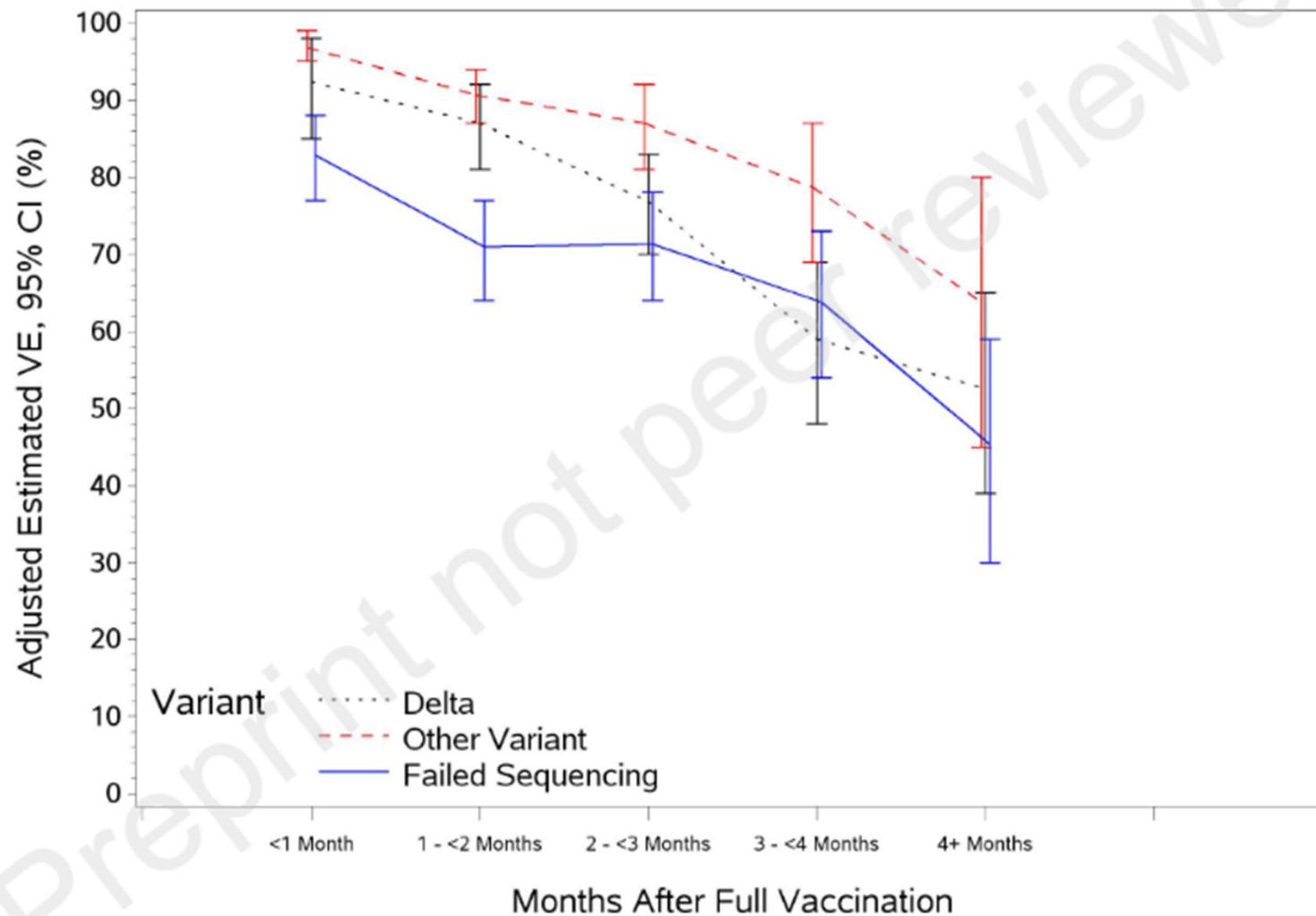
Autres souches
342 (4,5 %)

Relative perte d'efficacité contre le variant δ des anticorps neutralisants générés par la vaccination

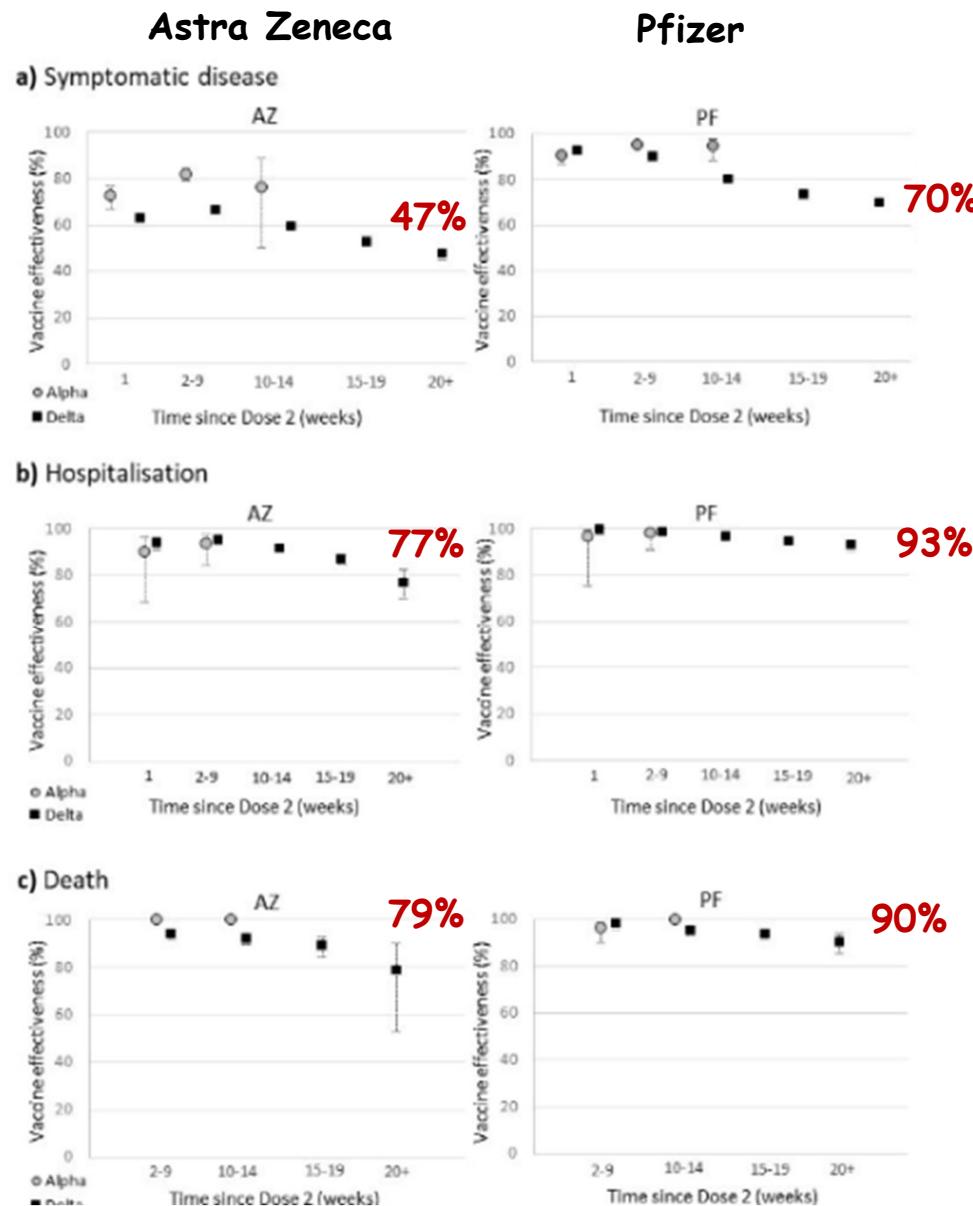


P Mlcochova et al, Nature 2021

Efficacité vaccinale en fonction du temps



Efficacité des vaccins Astra Zeneca et Pfizer (UK) contre les variants α et δ



α

δ

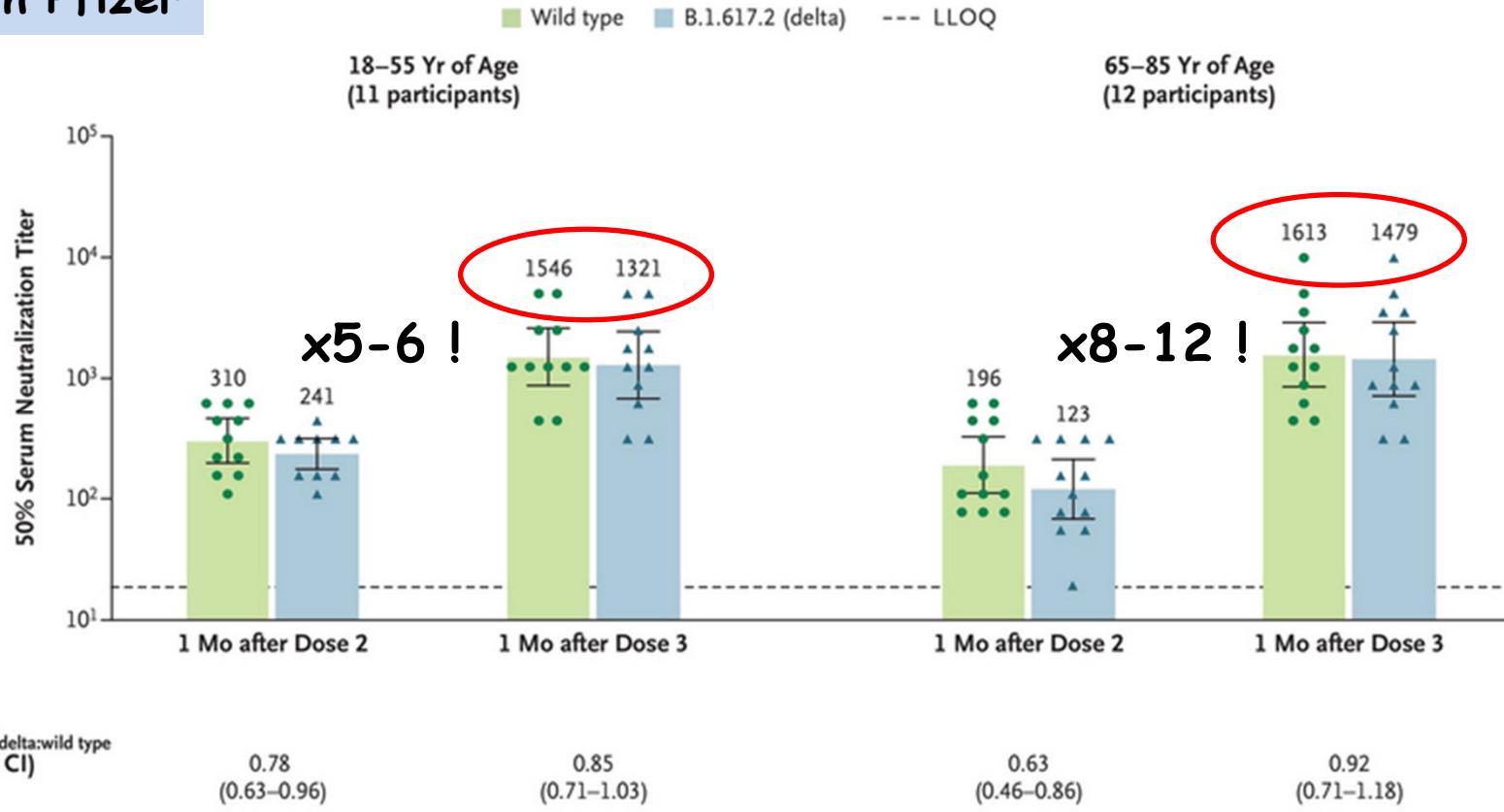
N Andrews et al, PHS

Questions en suspens

- Durée de la protection
- Corrélat de protection ?
- Prévention de la transmission
- Le variant δ
- Rappel ?

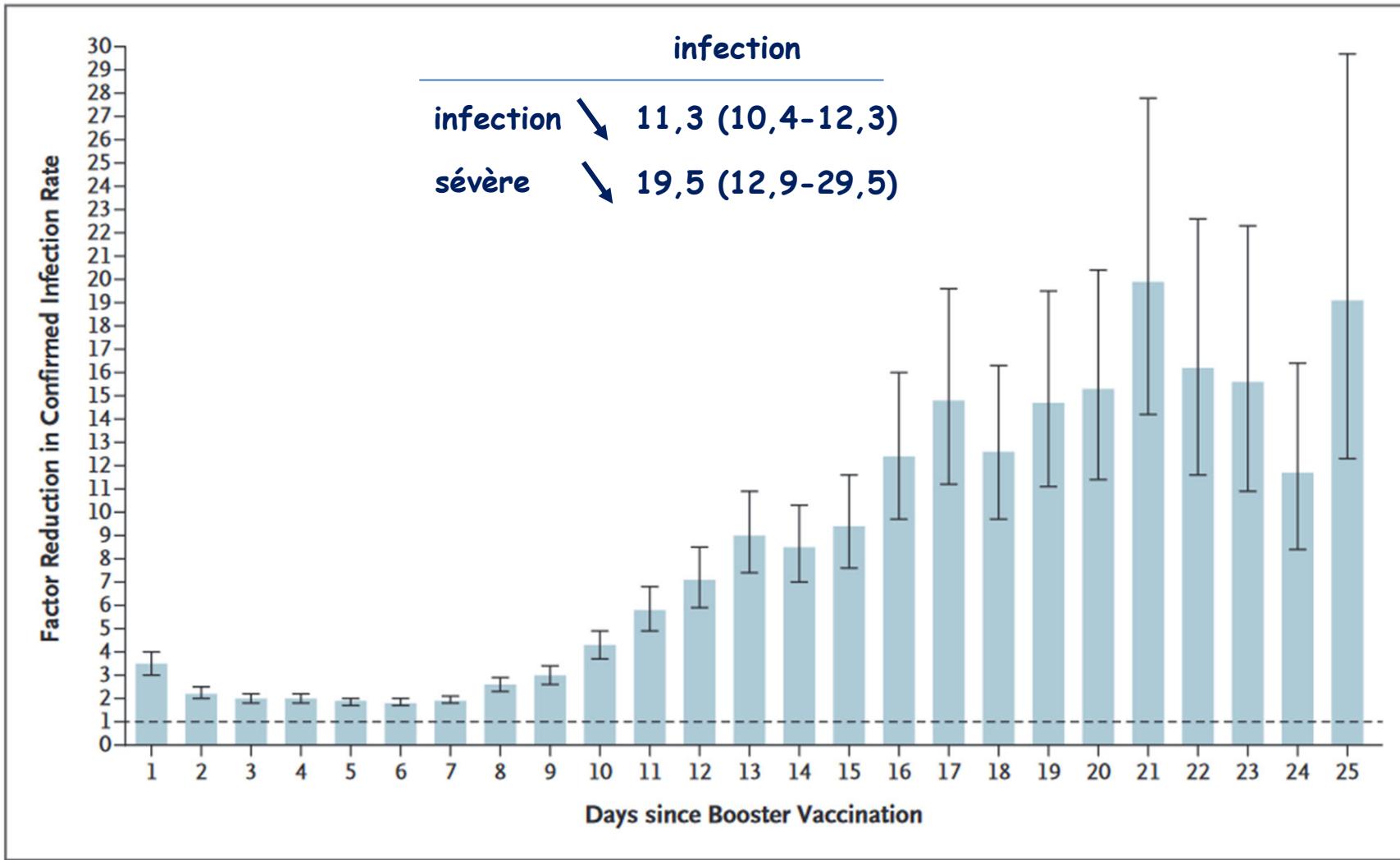
Titre d'anticorps neutralisants après rappel effectué ~ 8 mois post primo vaccination

Vaccin Pfizer



Réduction du risque d'infection par le rappel (> 5 mois post primo vaccination)

Vie réelle, Israel, vaccin Pfizer



La campagne vaccinale en France

D'abord les personnes à risque

- >75 ans
- professionnels de santé
- comorbidités
- 70-74
- 50-69
- >16 avec comorbidité

- tous les adultes
- 12-17

- Rappel >65 ans, ou comorbidités

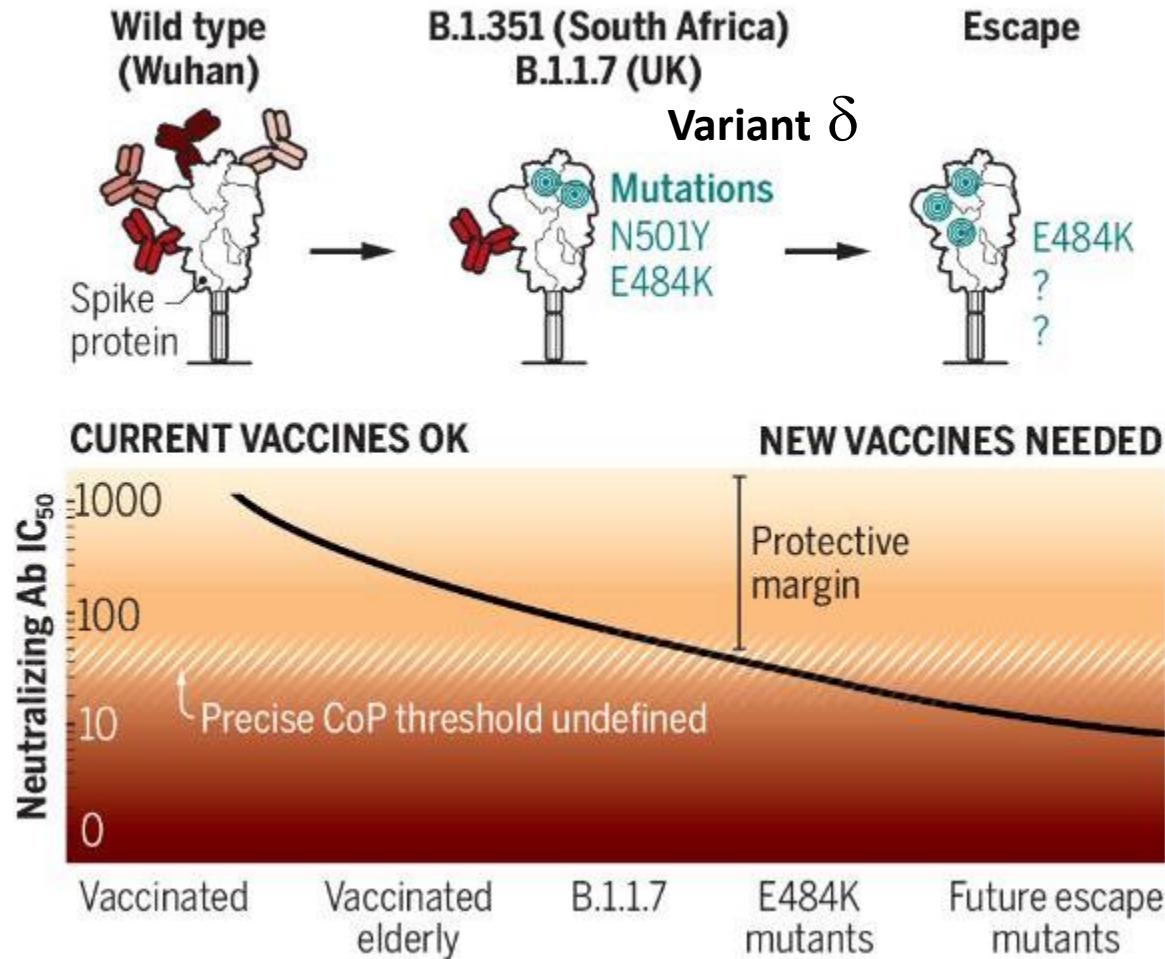
Questions en suspens

- Durée de la protection
- Corrélat de protection ?
- Prévention de la transmission
- Le variant δ
- Rappel ?
- Vaccination mondiale ?

Questions en suspens

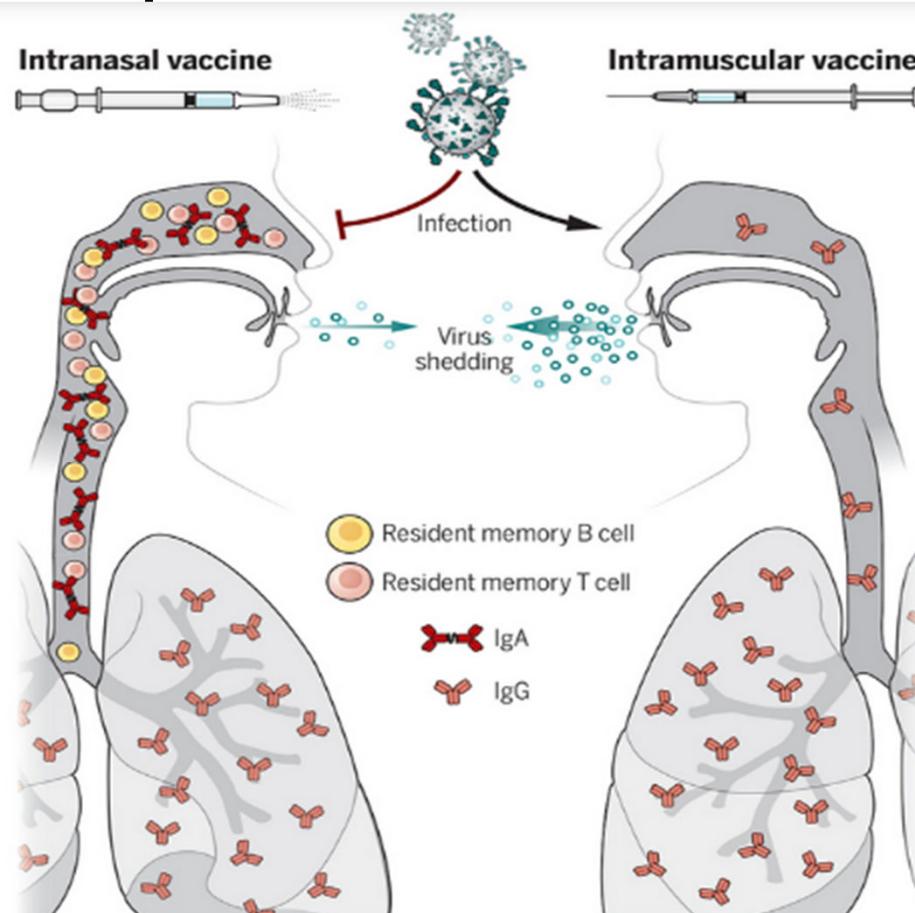
- Durée de la protection
- Corrélat de protection ?
- Prévention de la transmission
- Le variant δ
- Rappel ?
- Vaccination mondiale ?
- Les futurs vaccins

Vaccine-induced protection



Les futurs vaccins

- Vaccin à ARN (ou protéique) à partir de la spike
 β , wt+ β , δ ,...
mieux adapté à un variant « β' » ou « δ' »
- Vaccination par voie intranasale



FE Lund et al,
Science 2021