

24^e Journée de **p**athologie infectieuse **p**édiatrique **a**mbulatoire

Samedi 9 octobre 2021

Maison de la Chimie,
75007 Paris

Sous la direction scientifique
de Robert Cohen avec Infovac-France,
l'Association Clinique et Thérapeutique
Infantile du Val-de-Marne (ACTIV),
le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP),
l'Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA)
et la revue Médecine & enfance

Médecine
& enfance

ACTIV





Infections à SARS-CoV-2 : on va tout vous expliquer...

Robert COHEN
Emmanuel GRIMPREL



Au fait ... qui a dit :

« Une idée fausse, mais claire et précise, aura toujours plus de puissance dans le monde qu'une idée vraie et complexe »



-  Alexis de Tocqueville
-  Donald Trump
-  Albert Einstein
-  Jésus

Entre les Fake-News



ON S'ÉTAIT BIEN TROMPÉ SUR LE TRAITEMENT DU COVID19, MAINTENANT ON SAIT ENFIN!
 Pr Jacques Theron neuroradiologue CHU Caen. Dernières nouvelles sur Covid19.

Grâce aux autopsies pratiquées par les Italiens ... Il a été démontré que ce n'est pas une pneumonie ... mais c'est: une coagulation intravasculaire disséminée (thrombose). Par conséquent, la façon de le combattre est avec des antibiotiques, des antiviraux et des anti-inflammatoires et des anticoagulants.

Les protocoles sont modifiés ici depuis midi!

Selon des informations précieuses de pathologistes italiens, des ventilateurs et des unités de soins intensifs n'ont jamais été nécessaires. Si cela est vrai pour tous les cas, nous sommes sur le point de le résoudre plus tôt que prévu.

FAUX

“ **"Le confinement s'inscrit dans un complot visant à nous vendre un vaccin très onéreux qui injecte des nanopuces permettant de nous surveiller"** ”



Non, les vaccins et les écouvillons n'infectent pas les gens avec du graphène



« Des remèdes maison peuvent prévenir ou guérir la COVID-19 »



"Porter un masque entraîne une intoxication au Co2" : l'intox qui fait un carton sur internet

Dr Astrid Stuckelberger
 Cette vidéo virale d'Astrid Stuckelberger vue plus de 580 000 fois a été populaire au Québec.
 PHOTO: RUMBLE

Vaccins infectieux, injection de graphène par écouvillon, tests PCR invalides et plus : [une vidéo virale mettant en vedette la chercheuse suisse Astrid Stuckelberger contient toutes sortes de faussetés](#)

1. NON, l'Institut Pasteur n'a pas créé le virus SARS-CoV-2 et ne l'a pas relâché dans la ville de Wuhan pour provoquer la pandémie et mettre en danger les autorités chinoises

Démenti du 22 octobre 2020.



Sachons tous que le pH du virus corona varie de 5,5 à 8,5. Nous devons donc prendre plus d'aliments alcalins qui sont au-dessus du niveau de pH supérieur au virus.

Aliments alcalins contre le SARS-CoV-2



...res que les pissenlits ont un pH de 22,7, ce qui est une

"On vaccine parce que cela rapporte de l'argent et ensuite parce que cela rend malade"

FAUX
Les vaccins anti COVID modifient l'ADN

...as l'infertilité chez l'

Les vaccins anti COVID causent l'infertilité





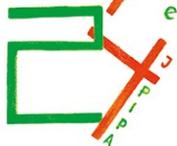
Et les vraies études donnant des résultats en apparence discordants...faut s'y retrouver !!

- Les vaccins protègent mieux que la maladie naturelle
- La maladie naturelle protège mieux que les vaccins
- Les vaccins protègent de la contagion
- Les vaccins ne protègent pas de la contagion
- Il faut une 3^{ème} dose
- La 3^{ème} dose ne sert à rien pour les jeunes
- Il vaut mieux avoir reçu le même vaccin pour les 2 doses
-



Au fait ...on va voir si vous savez





Au fait ...on va voir si vous savez

7



-  Les vaccins protègent mieux que la maladie naturelle
-  La maladie naturelle protège mieux que les vaccins
-  Les deux protègent de façon identique
-  Ça dépend



Au fait ...on va voir si vous savez



-  Les vaccins protègent mieux que la maladie naturelle
-  La maladie naturelle protège mieux que les vaccins
-  Les deux protègent de façon identique
-  Ça dépend



Au fait ...on va voir si vous savez



-  Les vaccins protègent de la contagion
-  Les vaccins ne protègent pas de la contagion
-  Ça dépend du variant

 J'sais pas





Au fait ...on va voir si vous savez

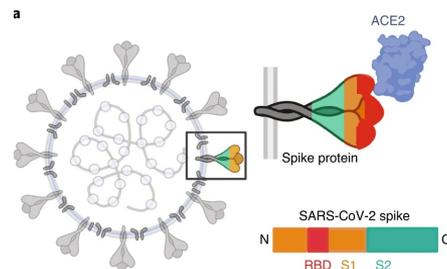
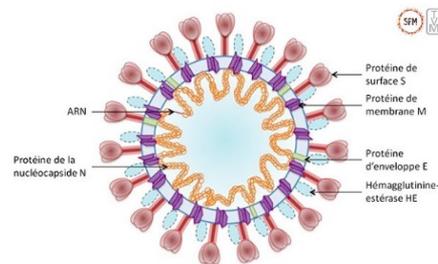


-  Les vaccins protègent de la contagion
-  Les vaccins ne protègent pas de la contagion
-  Ça dépend du variant
-  J'sais pas



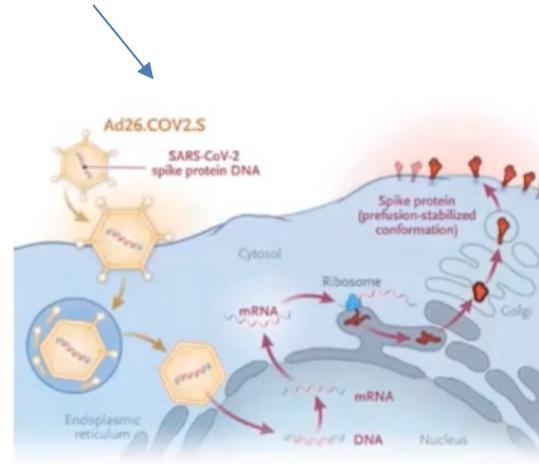
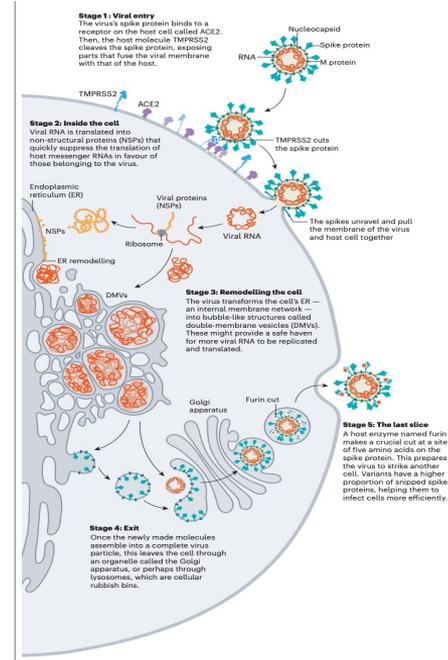


- Une vingtaine de protéines
- 4 protéines de structure
 - S (spike) la plus importante quantitativement : la seule semble t-il dont il est **démonstré qu'elle suscite des AC neutralisants**
 - N (nucléoprotéine) => permet de distinguer immunité post infectieuse et post vaccinale
 - E (comme enveloppe)
 - M (comme membrane)



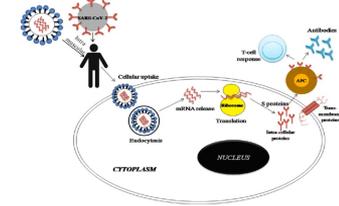
Pour l'instant, les vaccins développés sont essentiellement des vaccins anti-Spike

Comparaison cycle de réplication virale et vaccins vectorisés Adénovirus et vaccins ARNm



Schematic representation of the mechanism of action of the mRNA vaccine

(From Deva Priya SA et al., Clin Drug Invest 2021)

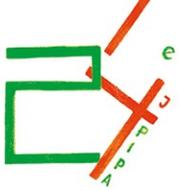


Le cycle du virus dans les cellules est bien plus complexe et fait intervenir bien plus de matériel génétique que les vaccins vectorisés sur adénovirus et encore plus que les vaccins à ARNm. Les ARNm peuvent être changés assez rapidement en cas de mutations affectant l'efficacité vaccinale

https://www.nature.com/articles/d41586-021-02039-y?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=4fa081d186-briefing-dy-20210728&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-4fa081d186-46162610



- La survenue de mutations est « inéluctable » quand les virus (particulièrement à ARN) se répliquent
- Plus l'épidémie est forte, plus il y aura de mutations
- Certaines de ces mutations peuvent conférer un avantage « écologique » aux virus mutés (transmissibilité-résistance à l'immunité)
 - **« les virus initiaux n'étaient pas complètement adaptés à l'homme »**
- Plusieurs mutations « avantageuses » sur une souche ➡ variants



Vaccins contre la COVID-19

Les vaccins à ARNm

INSIDE AN MRNA COVID VACCINE

COVID-19 vaccines made from messenger RNA use lipid nanoparticles — bubbles of fats — to carry the molecules into cells. The mRNA contains the code for cells to produce the 'spike' protein that the coronavirus SARS-CoV-2 uses to enter cells. Here are key innovations in the design of these vaccines.

mRNA
...CGAGΨΨCGΨGΨΨAA...

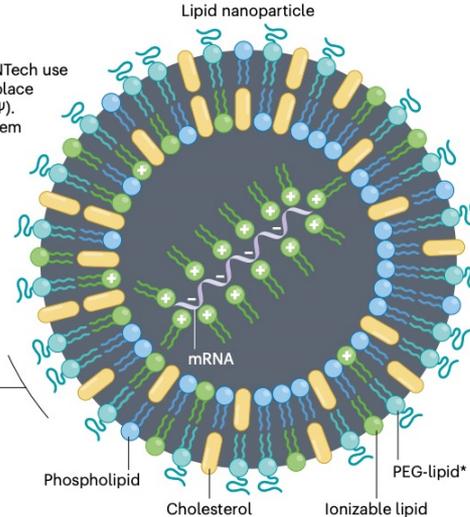
The vaccines made by Moderna and Pfizer-BioNTech use mRNA that has been chemically modified to replace the uridine (U) nucleotide with pseudouridine (Ψ). This change is thought to stop the immune system reacting to the introduced mRNA.

To help the body mount an effective immune response to later SARS-CoV-2 infections, the mRNA sequence is adapted to stabilize the spike protein in the shape it uses when fusing with human cells.



Lipids

The fatty nanoparticle around the mRNA is made of four types of lipid molecule. One of these is 'ionizable': in the vaccine, many of these molecules have a positive charge and cling to negatively charged mRNA, but they lose that charge in the more alkaline conditions of the bloodstream, reducing toxicity in the body.



*Lipid attached to polyethylene glycol

Pour que les vaccins à ARNm puissent fonctionner il a fallu mettre au point :

- Une « nanoparticule » constituée de phospholipides, cholestérol, de PEG et d'autres lipides (permettant l'entrée de l'ARN dans la cellule + protection + effet adjuvant)
- Des modifications de l'ARNm en remplaçant notamment l'uridine par la pseudo-uridine

<file:///Users/Robert/Desktop/histoire%20des%20vaccins%20a%CC%80%20ARNm.pdf>



Les vaccins à ARNm « Faux Jumeaux »



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

Fernando P. Polack, M.D., Stephen J. Thomas, M.D., Nicholas Kitchin, M.D.,



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

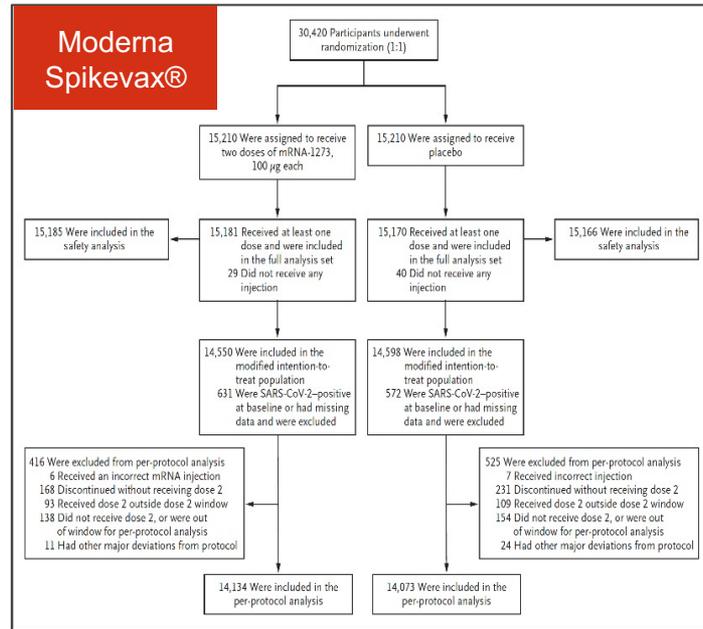
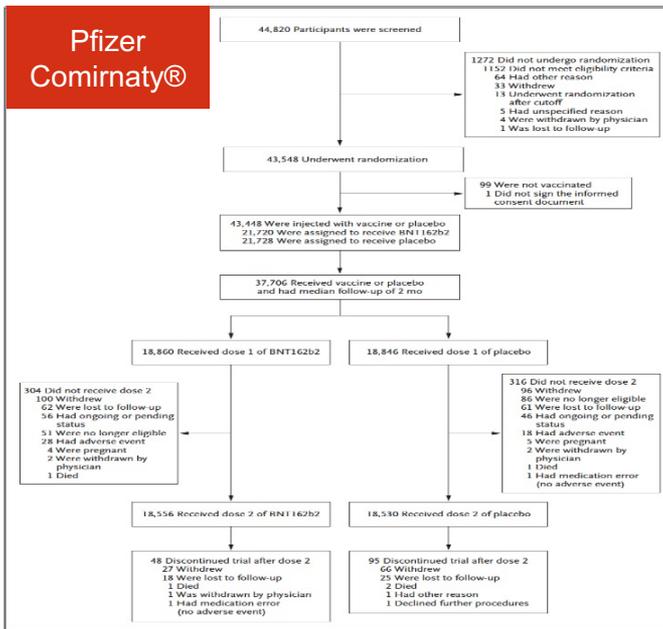
Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine

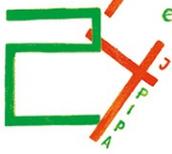
L.R. Baden, H.M. El Sahly, B. Essink, K. Kotloff, S. Frey, R. Novak, D. Diemert,



Ces 2 vaccins à ARNm sont très proches dans leur composition

- Doses d'ARN ≠
- Nanoparticule ?





Efficacité des vaccins à ARNm « Faux Jumeaux »



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase

H.M. El Sahly, L.R. Baden, B. Essink, S. Doblecki-Lewis, J.M. Martin,

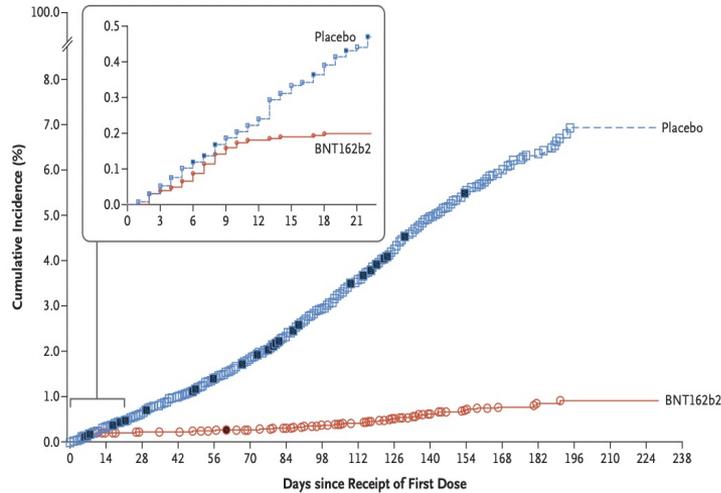
Efficacité à 6 mois ($\geq 90\%$)
et tolérance, similaires
pour les 2 vaccins

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

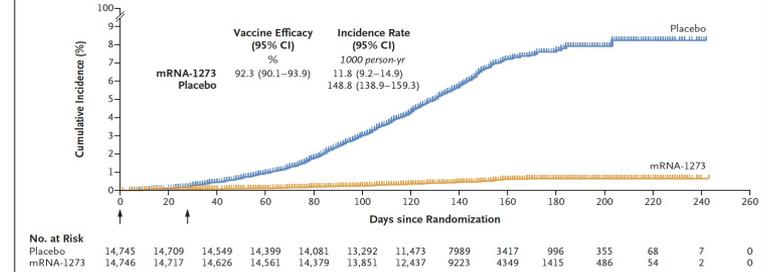
ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase

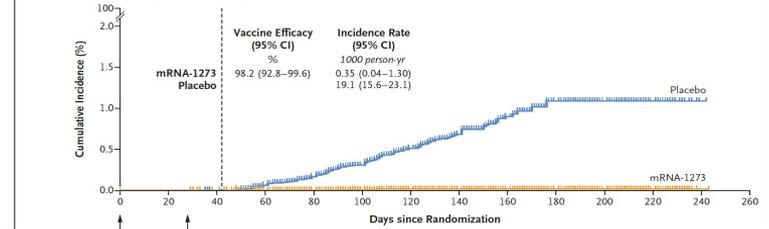
H.M. El Sahly, L.R. Baden, B. Essink, S. Doblecki-Lewis, J.M. Martin,

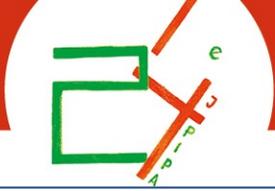


B Covid-19 Events, Modified Intention-to-Treat Analysis



C Severe Covid-19 Events, Per-Protocol Analysis





Effectiveness en Israël a confirmé largement les études pré-AMM

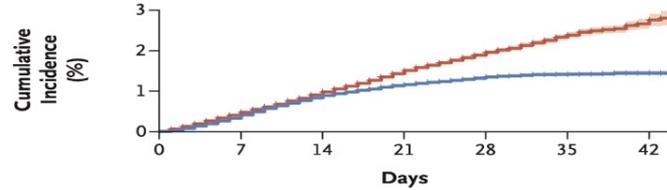
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

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.

A Documented SARS-CoV-2 Infection



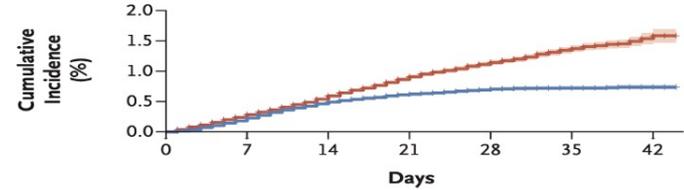
No. at Risk

Unvaccinated	596,618	413,052	261,625	186,553	107,209	37,164	4132
Vaccinated	596,618	413,527	262,180	187,702	108,529	38,029	4262

Cumulative No. of Events

Unvaccinated	0	2362	3971	5104	5775	6053	6100
Vaccinated	0	1965	3533	4124	4405	4456	4460

B Symptomatic Covid-19



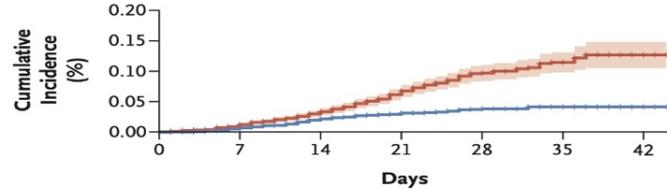
No. at Risk

Unvaccinated	596,618	413,768	262,662	187,784	108,242	37,564	4204
Vaccinated	596,618	414,140	263,179	188,740	109,261	38,299	4288

Cumulative No. of Events

Unvaccinated	0	1419	2393	3079	3433	3582	3607
Vaccinated	0	1103	1967	2250	2373	2387	2389

C Covid-19 Hospitalization



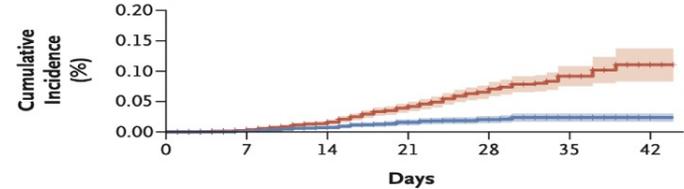
No. at Risk

Unvaccinated	596,618	414,865	264,377	189,808	109,867	38,432	4309
Vaccinated	596,618	414,916	264,482	189,972	110,054	38,561	4321

Cumulative No. of Events

Unvaccinated	0	58	125	198	244	256	259
Vaccinated	0	31	77	98	108	110	110

D Severe Covid-19



No. at Risk

Unvaccinated	596,618	414,898	264,437	189,874	109,929	38,467	4310
Vaccinated	596,618	414,933	264,516	190,000	110,076	38,571	4322

Cumulative No. of Events

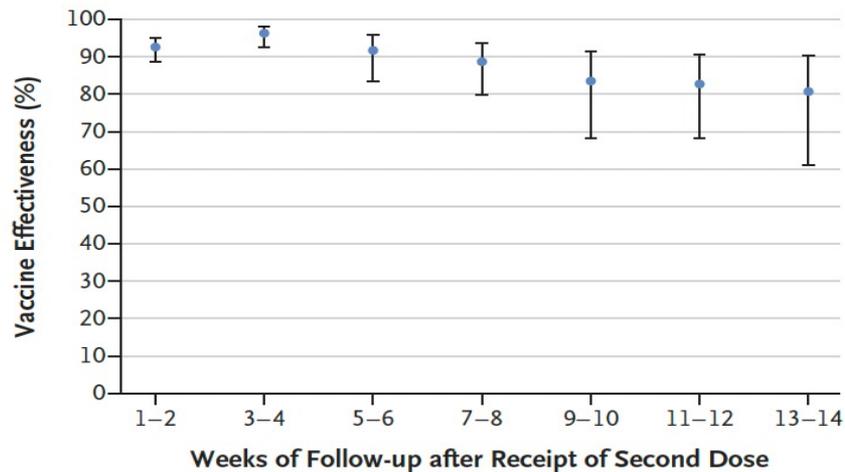
Unvaccinated	0	17	57	114	157	171	174
Vaccinated	0	6	26	45	52	55	55



ORIGINAL ARTICLE

Effectiveness of mRNA Covid-19 Vaccine among U.S. Health Care Personnel

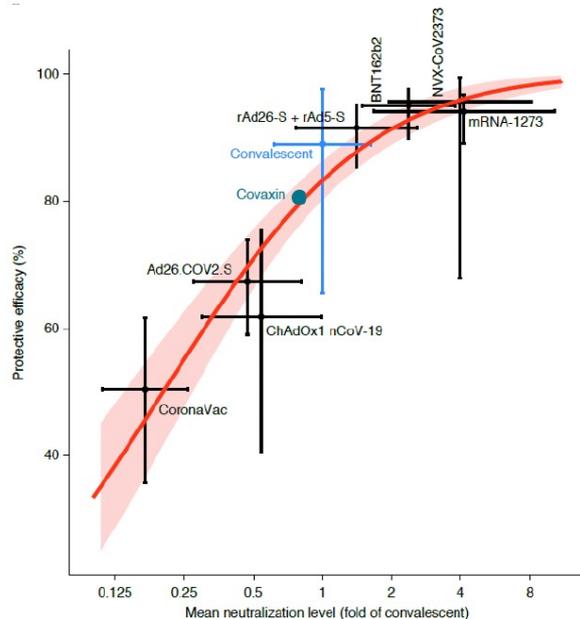
T. Pilishvili, R. Gierke, K.E. Fleming-Dutra, J.L. Farrar, N.M. Mohr, D.A. Talan,



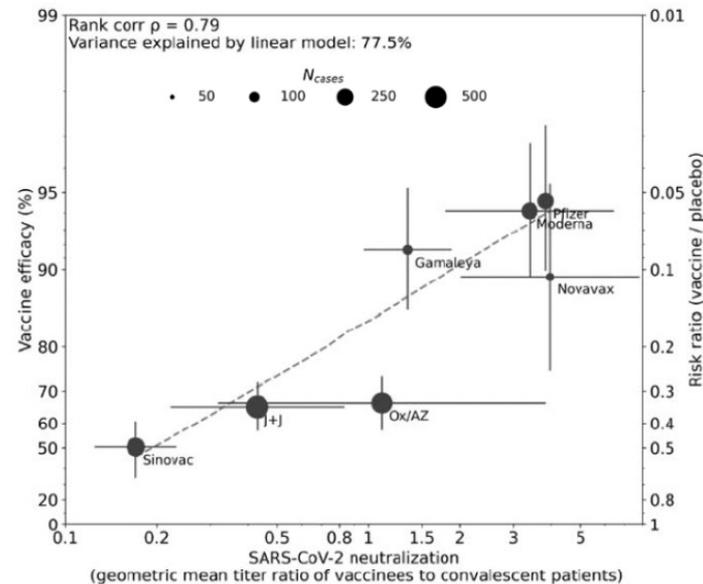
No. of Cases	40	10	16	24	23	35	24
No. of Controls	541	213	156	137	99	139	88



Corrélations entre immunogénicité (neutralisation) des vaccins et efficacité



[Khoury et al. Nature Medicine \(2021\)](#)



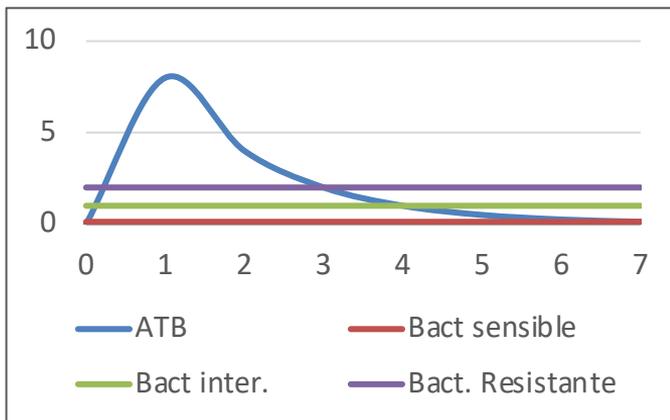
[Earle et al. medRxiv preprint \(Mar 20 2021\)](#)

Sans pour autant définir des corrélats sérologiques de protection



Est-ce si différent de la diminution de la sensibilité aux antibiotiques de certaines bactéries ?

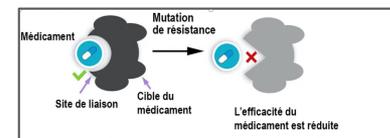
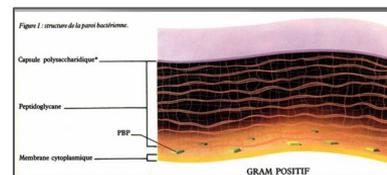
C° antibiotiques et CMI (PK/PD)



Temps (heures)

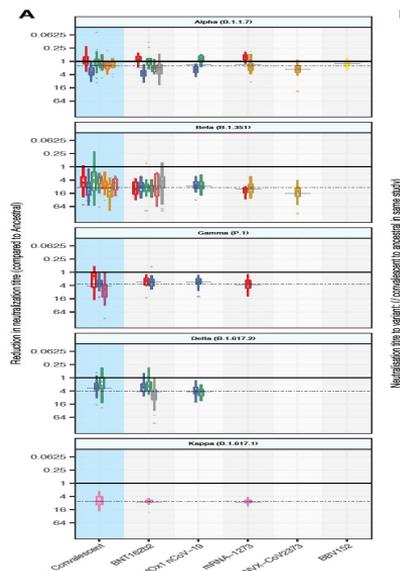
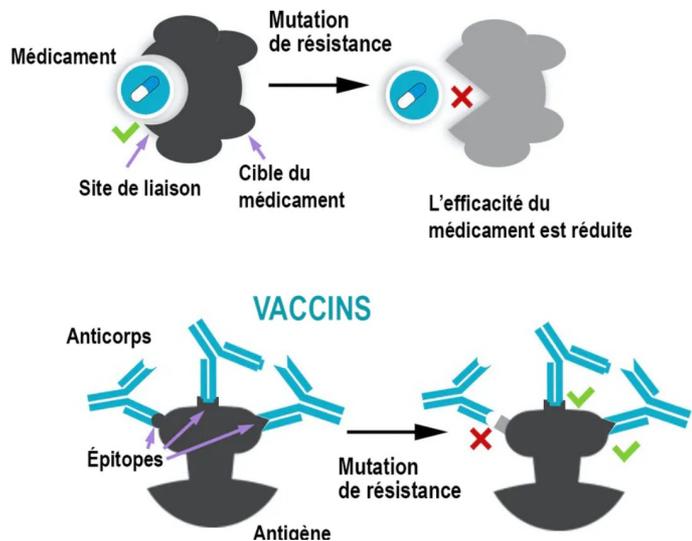


Comparaison n'est pas raison, mais...





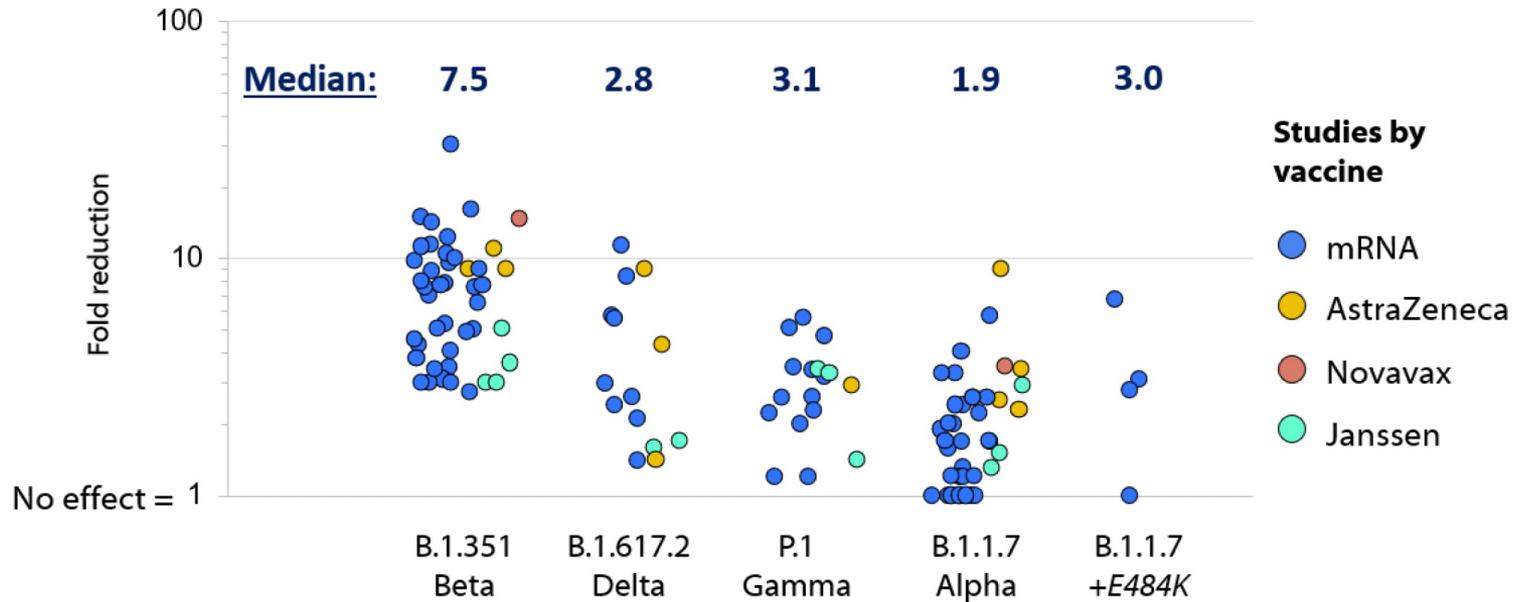
Est-ce si différent de la diminution de la sensibilité aux antibiotiques de certaines bactéries ?

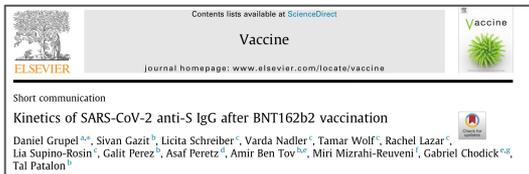


<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.11.21261876v1>

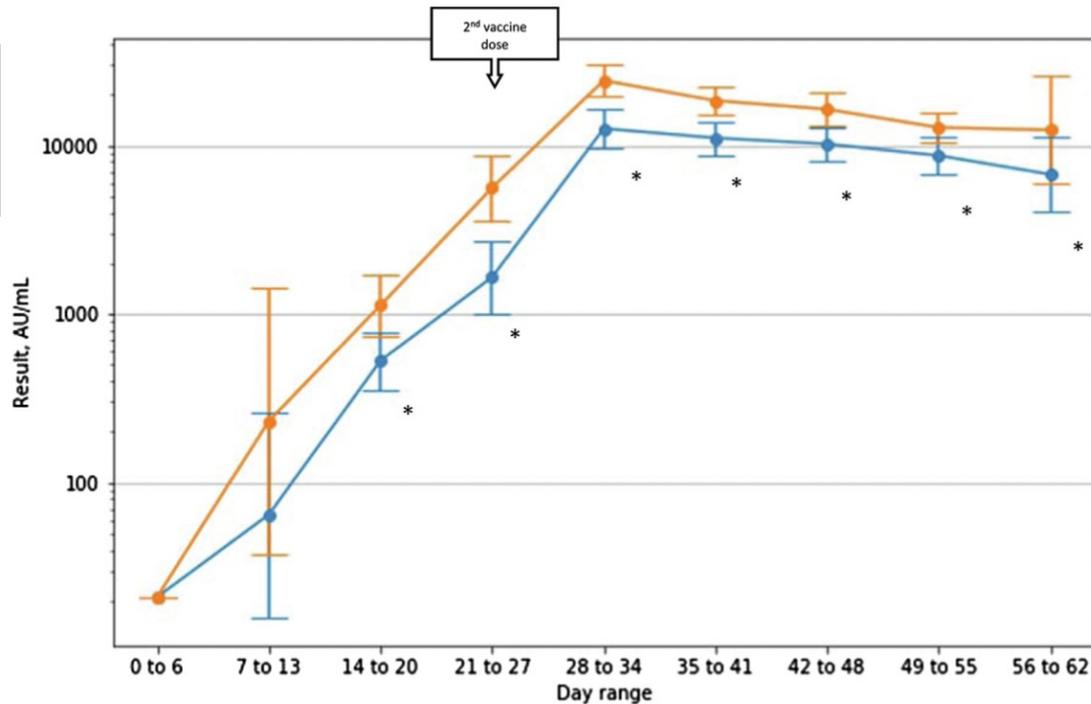


Reduced antibody neutralization activity of vaccine sera relative to wildtype/dominant strain by study (n=50)



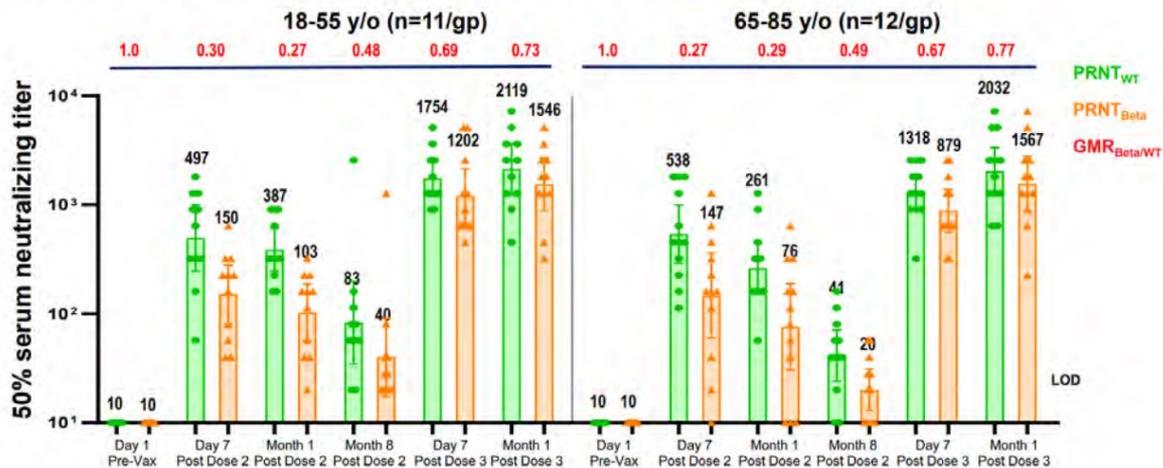


Ac élevés post D2
 IgG anti SARS-
 CoV2 (anti-RBD)
 UA (arbitrary-units)
 Health care workers
 < 50 yrs
 ≥ 50 yrs





Vaccin COVID-19 : des titres en Ac neutralisants plus haut après la dose de rappel que la 2^e dose pour le type sauvage et le variant Beta



1. Initial data, Phase 1 sentinel subjects received dose 1 & 2 of 30mcg BNT162b2 21 days apart, subjects then came back and received BNT162b2 30 mcg as a 3rd booster dose;
2. Samples were tested against each variant separately; PRNT: Plaque Reduction Neutralizing Test; GMR: Geometric Mean Ratio; WT: Wild Type; LOD: Limit of Detection

Second Quarter 2021 Earnings

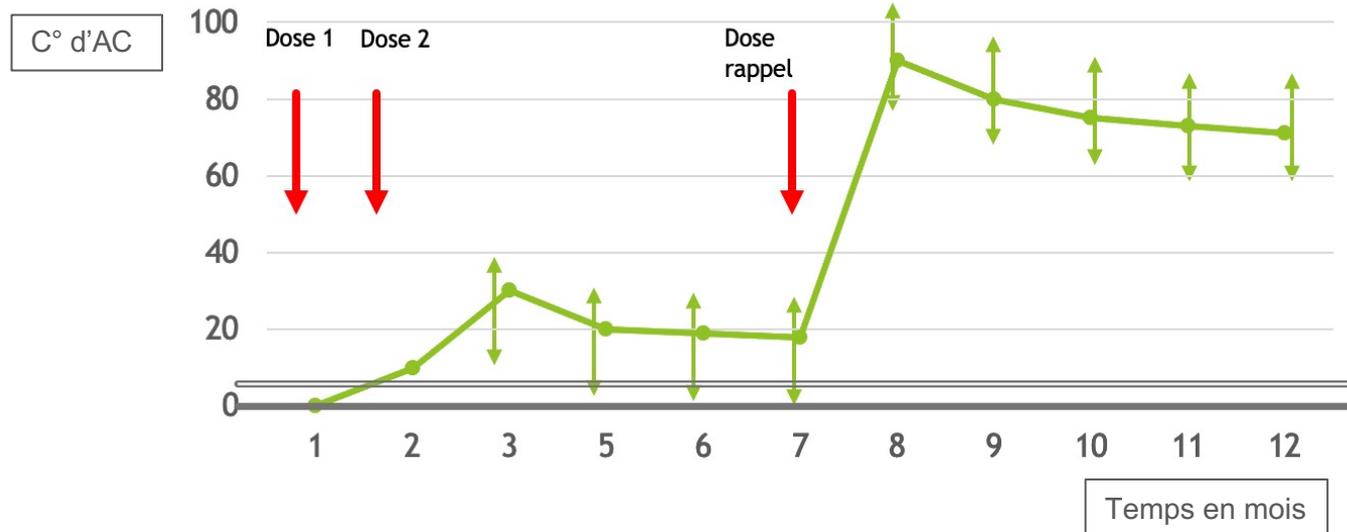
Date submitted for publication

26

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/developer_pfizer_phil-dormitzer.pdf?sfvrsn=74b107d3_9



Simulation des taux d'anticorps post-vaccination comparés à des C° neutralisant les SARS-CoV-2





From: **Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response Following Vaccination With BNT162b2 and mRNA-1273**

JAMA. Published online August 30, 2021. doi:10.1001/jama.2021.15125

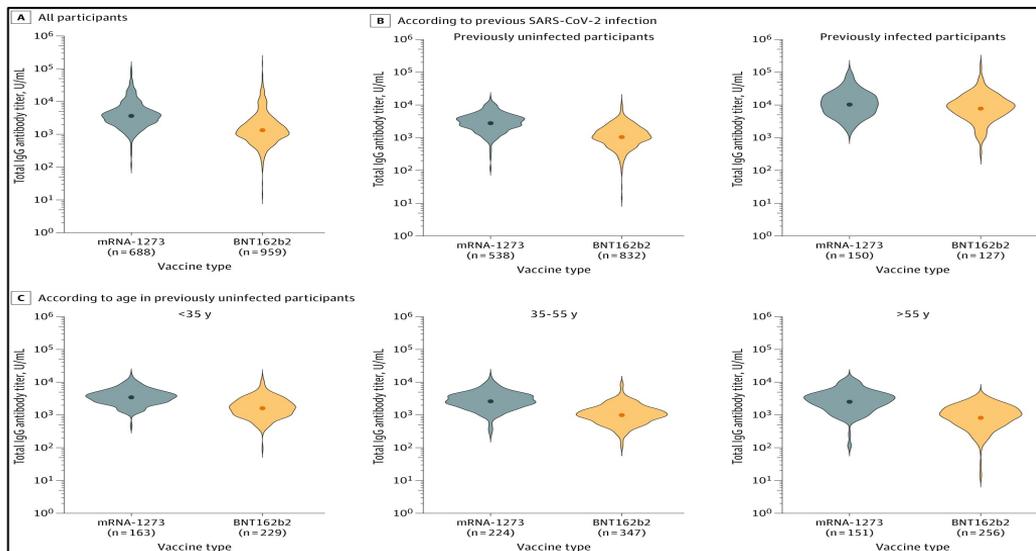


Figure Legend:

Humoral Immune Response Following SARS-CoV-2 mRNA Vaccination
Violin plots of circulating SARS-CoV-2 anti-spike protein receptor-binding domain antibodies in serum samples obtained from participants after they received 2 doses of an mRNA vaccine. Inside each violin plot, the geometric mean is depicted as a point. A, Difference between participants vaccinated with mRNA-1273 (Moderna) vs those with BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). B, Difference according to previous SARS-CoV-2 infection and the type of mRNA vaccine. C, Difference according to age and the type of mRNA vaccine in previously uninfected participants. All comparisons were significant at $P < .001$ except previously infected participants (panel B), which was significant at $P = .01$.

BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the Delta (B.1.617.2) variant in Qatar

Patrick Tang, MD PhD^{1#}, Mohammad R. Hasan, PhD^{1#}, Hiam Chemaitelly, MSc^{2,3#}, Hadi M.

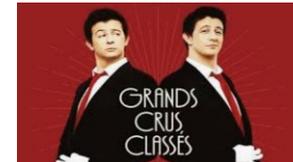


Table 3. Effectiveness of the BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines against the Delta variant ≥ 14 days after the first dose and ≥ 14 days after the second dose.

	≥ 14 days after first dose and no second dose				Effectiveness in % (95% CI) [†]	≥ 14 days after second dose				Effectiveness in % (95% CI) [†]
	Cases* (PCR-positive)		Controls* (PCR-negative)			Cases* (PCR-positive)		Controls* (PCR-negative)		
	Vaccinated	Unvaccinated	Vaccinated	Unvaccinated		Vaccinated	Unvaccinated	Vaccinated	Unvaccinated	
Effectiveness against infection										
BNT162b2	19	1,602	52	1,569	64.2 (38.1-80.1)	209	1,621	397	1,433	53.5 (43.9-61.4)
mRNA-1273	11	1,629	51	1,589	79.0 (58.9-90.1)	22	1,644	135	1,531	84.8 (75.9-90.8)
BNT162b2 or mRNA-1273	31	1,700	96	1,635	52.0 (52.7-80.1)	231	1,728	466	1,493	57.2 (48.9-64.1)
Effectiveness against severity, criticality, and fatality[‡]										
BNT162b2	0	49	4	45	100.0 ^{§§} (8.2-100.0)	3	54	20	37	89.7 [‡] (61.0-98.1)
mRNA-1273	0	50	5	45	100.0 ^{§§} (28.1-100.0)	0	53	6	47	100.0 ^{§§} (41.2-100.0)
BNT162b2 or mRNA-1273	0	50	1	49	100.0 ^{§§} (10.0-100.0)	3	57	25	35	92.6 [‡] (72.7-98.6)

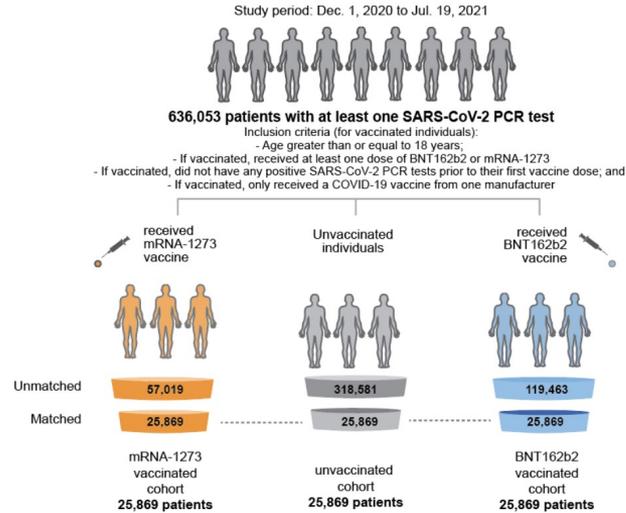
<https://doi.org/10.1101/2021.08.11.21261885>

Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence

Ariun Puranik¹⁺, Patrick J. Lenehan¹⁺, Eli Silvert¹, Michiel J.M. Niesen¹, Juan Corchado-Garcia¹.

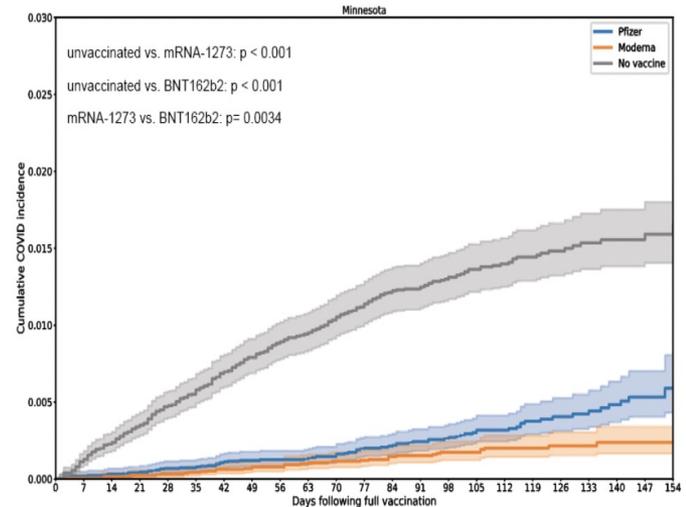


a. Comparative effectiveness of COVID vaccines mRNA1273 and BNT162b2



Matching criteria: age, sex, race, history of prior SARS-CoV-2 PCR testing, date of full vaccination

b. Comparison of cumulative incidence of SARS-CoV-2 infection between propensity-matched individuals in Minnesota



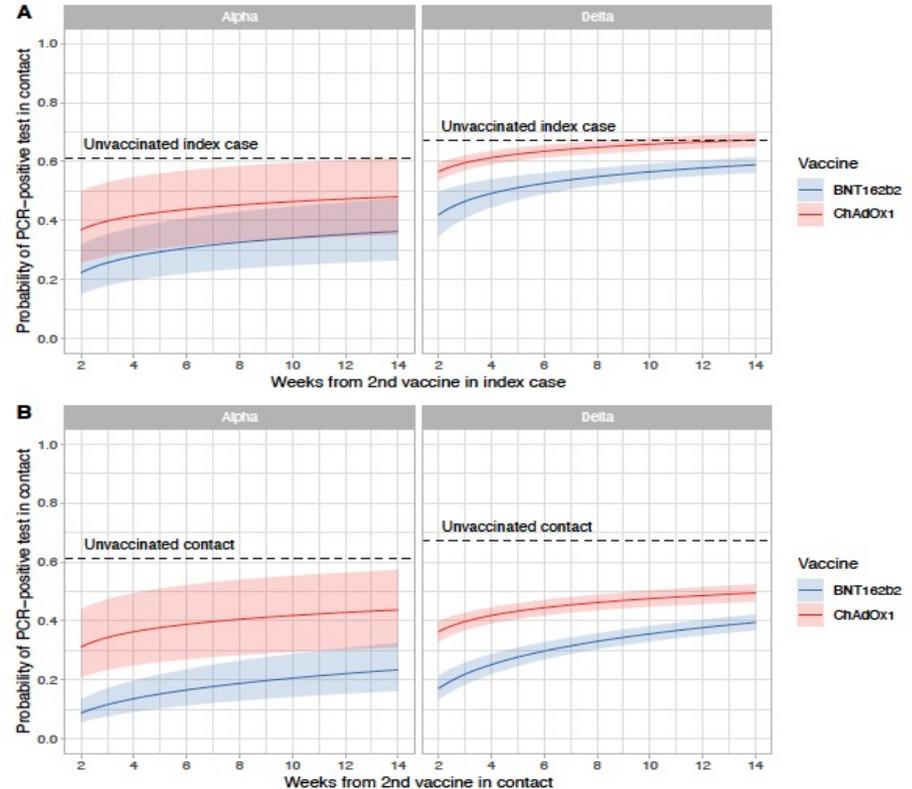


Relation immunogénicité-effectiveness : l'efficacité sur la transmission

The impact of SARS-CoV-2 vaccination on Alpha & Delta variant transmission

David W Eyre^{1,2}, Donald Taylor³, Mark Purver³, David Chapman⁴, Tom Fowler^{3,5}, Koen B Pouwels^{2,6}, A Sarah Walker^{2,7}, Tim EA Peto^{2,7}

- ✓ 139,164 contacts of 99,597 index cases underwent PCR testing between January-August-2021.
- ✓ 51,798(37.2%) tested PCR-positive.
- ✓ Estimated probability of a positive PCR test in contacts by time since second vaccination





Cohort	Person-days at risk	Confirmed infections	Severe COVID-19	Estimated booster protection (95% CI)	
				Against confirmed infection	Against severe illness
2 doses only ("no-booster" cohort)	4,018,929	3,473	330	1	1
12+ days from 3 rd dose ("booster" cohort)	3,351,598	313	32	11.4 [10, 12.9]	15.5 [10.5, 22.8]

Bar-On Y, Goldberg Y, Mandel M et al.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.27.21262679v1>



Table 3a. OR for SARS-CoV-2 infection, model 2, previously infected vs. vaccinated

Variable	Category	β	OR	95%CI	P-value
Induced Immunity					
	Previously infected	Ref			
	Vaccinated	1.78	5.96	4.85 – 7.33	<0.001

Table 4a. OR for SARS-CoV-2 infection, model 3, previously infected vs. previously infected and single-dose-vaccinated

Variable	Category	β	OR	95%CI	P-value
Induced Immunity					
	Previously infected	Ref			
	Previously infected and vaccinated	-0.64	0.53	0.3 – 0.92	0.024

Etude israélienne non encore publiée
Gazit S, Shlezinger R, Perez G
<https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262415>
Comparant le taux d'échec du au variant ∂ , 6 mois après vaccination ou infection :

Les sujets vaccinés ont significativement plus d'échec que les infectés

Les mieux protégés...ceux qui ont été infectés et qui ont reçu une dose

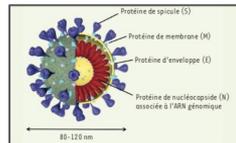
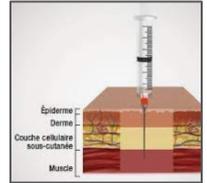
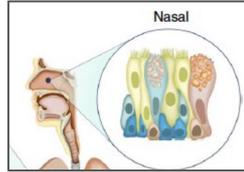


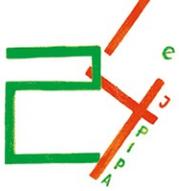
Avant les variants, les études :

- montraient que les taux d'Ac anti spike étaient \gg après vaccination
- suggéraient que la protection induite par les vaccins à ARNm était \geq à la maladie naturelle

Si cette donnée se confirme, **plusieurs hypothèses peuvent être soulevées** :

1. L'infection naturelle suscite une infection muqueuse avec production d'IgA et de cellules immunitaires spécifiques dans la muqueuse.
2. Les autres anticorps (en dehors de la spike), induits par l'infection pourraient exercer aussi un rôle protecteur.
3. Au moment où les patients ont été infectés en Israël, c'est le variant α qui était prédominant alors que le vaccin contient un ARNm d'une souche ancestrale (\neq d'affinité des ac ?)
4. Enfin, la proportion du type d'anticorps anti-spike (RDB ou autres) est peut-être différente ?





Combien de doses de vaccin chez les patients ayant déjà eu la COVID-19 ?

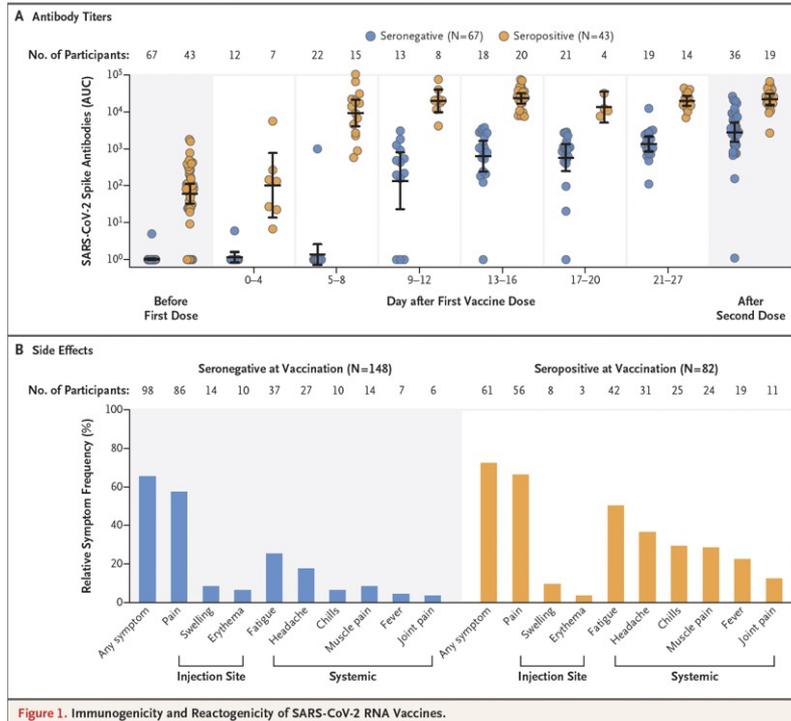


Figure 1. Immunogenicity and Reactogenicity of SARS-CoV-2 RNA Vaccines.

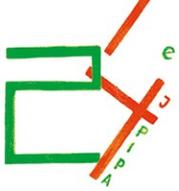
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CORRESPONDENCE

Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine

Cette étude montre qu'une dose de vaccin à ARNm suscite des réponses immunitaires rapides avec des titres d'anticorps \geq à ceux observés chez les participants séronégatifs ayant reçu deux doses.

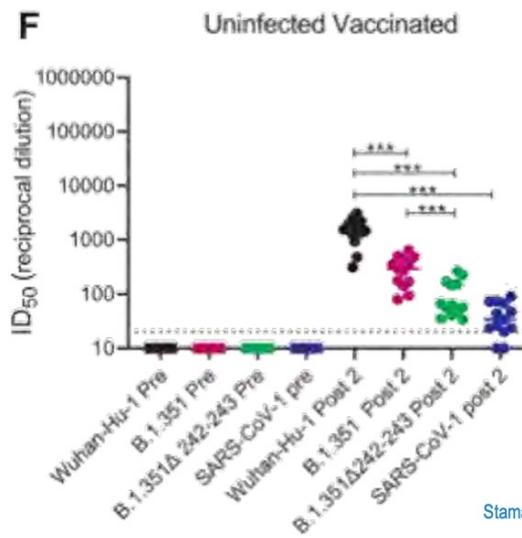
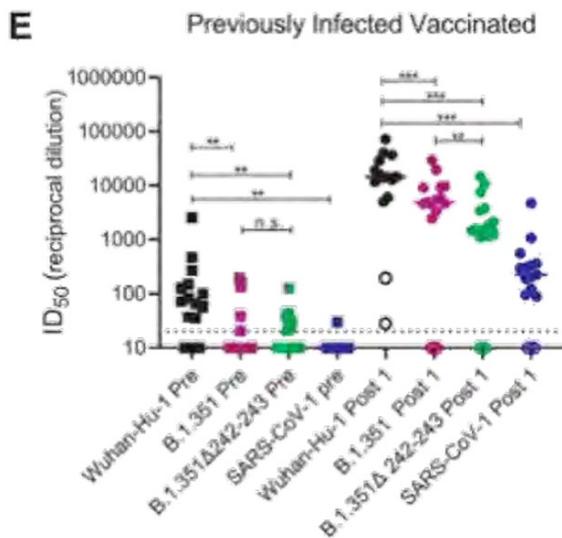
Todd Bradley, Ph.D.
Elin Grundberg, Ph.D.



Combien de doses de vaccin chez les patients ayant déjà eu la COVID-19 ?

1 dose de vaccin à ARNm chez des patients préalablement infectés par le SARS-CoV-2 suscite des Ac neutralisants >> aux variants de moindre sensibilité

Infectés
+ 1 dose



Non infectés
+ 1 dose

Stamatatos L, et al. Science. 2021;eabg9175. doi:10.1126/science.abg9175

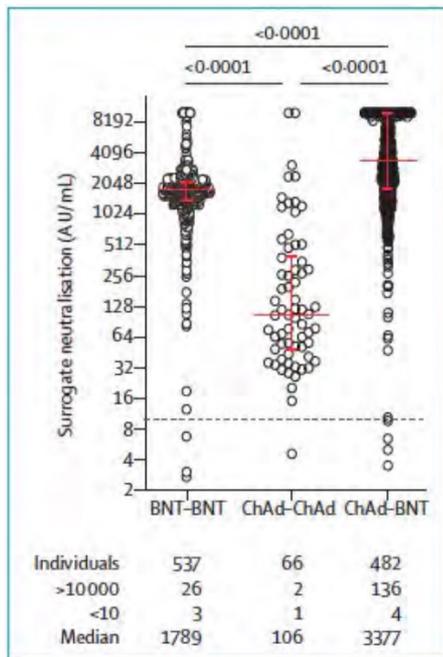


Figure: Comparison of surrogate neutralisation activity induced by homologous and heterologous COVID-19 vaccine regimens

Heterologous
prime-boost
vaccination with
ChAdOx1 nCoV-19
and BNT162b2



Lancet Infect Dis 2021
Published Online
July 29, 2021
<https://doi.org/10.1016/>

Matthias Tenbuscht,

La vaccination hétérologue
AZ-BNT plus immunogène
que
AZ-AZ et BNT-BNT



Take-home messages

- Ne pas s'inquiéter de résultats d'études « en apparence » discordants
- La science n'est pas un tableau avec des « post-it » mais plutôt un puzzle dont il faut retrouver les lignes conductrices
- La médecine « fondée sur les preuves » qui doit être la base des recommandations officielles n'est pas complètement applicable dans une pathologie encore en grande partie inconnue : accepter les changements
- Pour pouvoir les accepter : il vaut mieux comprendre