

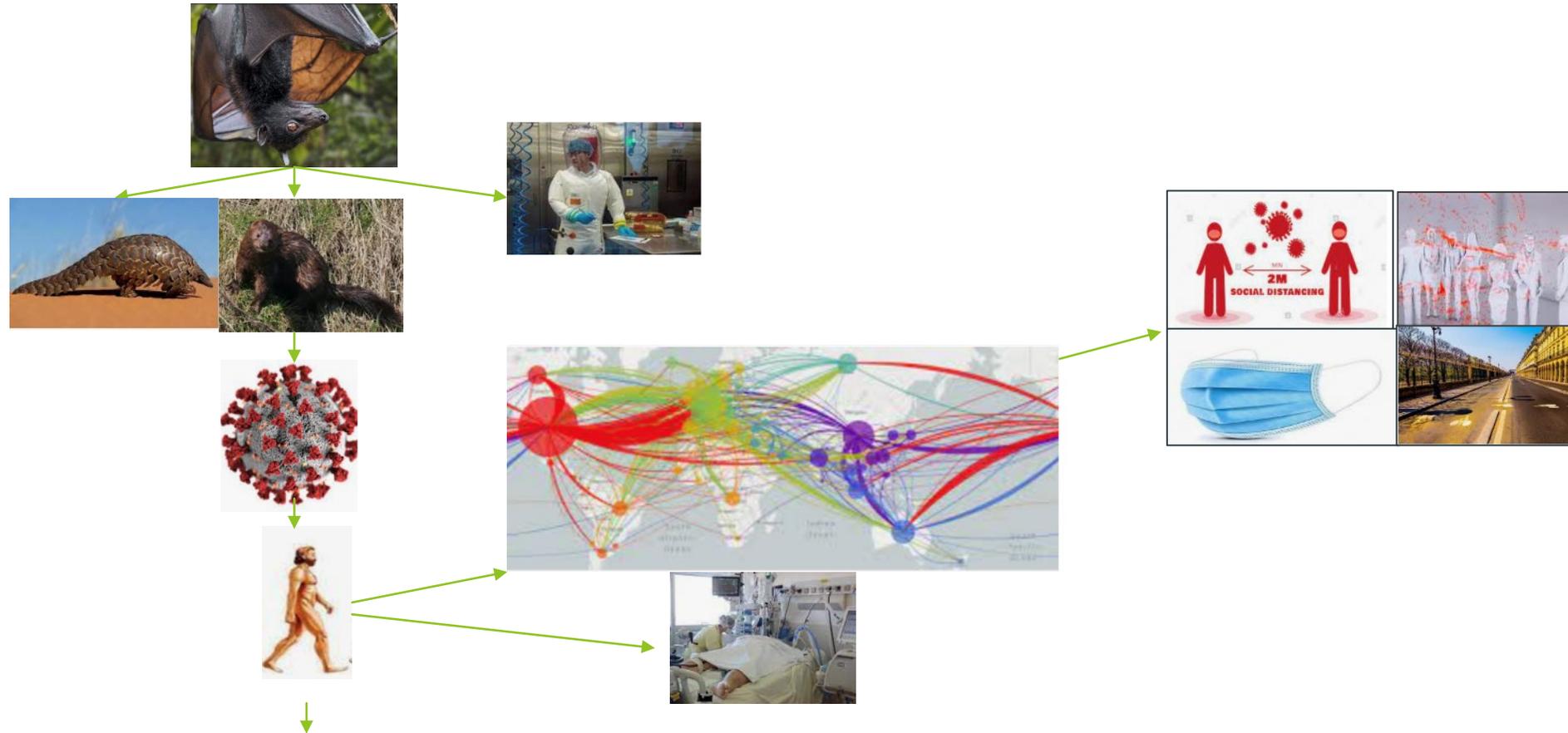
ACTUALISATION COVID-19

Vaccination
Variants
Echecs
Adolescents

12/09/2021

Robert COHEN

La pandémie : un cauchemar qui dure depuis 18 mois



Un peu d'histoire récente

- Automne 2019
- Janvier 2020
- Mars 2020
- Eté 2020
- Novembre 2020
- Décembre 2020
- Avril 2021
- Avril 2021
- 12 Sept 2021

Isolement « rétroactif » du SARS-CoV-2
 Epidémie en Chine
 Pandémie
 Premiers résultats d'immunogénicité/tolérance (phase 1-2)
 Résultats des études de phase 3 (Efficacité optimale maladie)
 Début de la vaccination (Monde)
 Efficacité sur le terrain optimale (Israël) pour maladie et transmission
 Mise en évidence d'EI rares (< 1/100.000) mais graves
 5.700.000.000 de vaccinés dans le monde

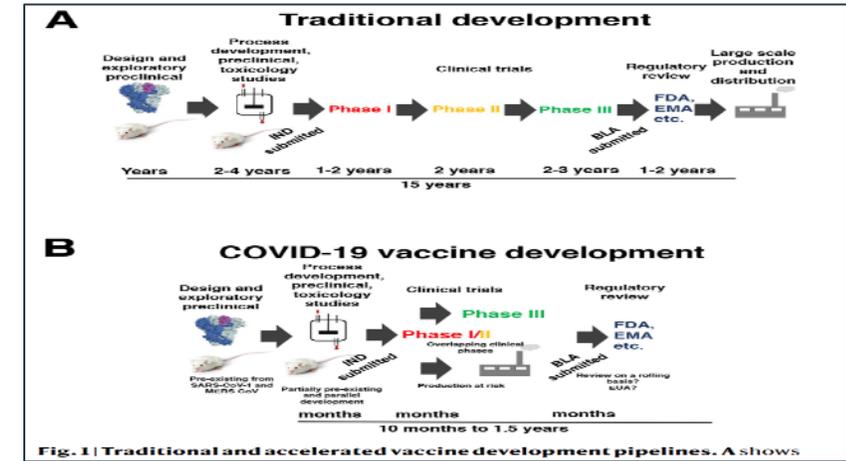
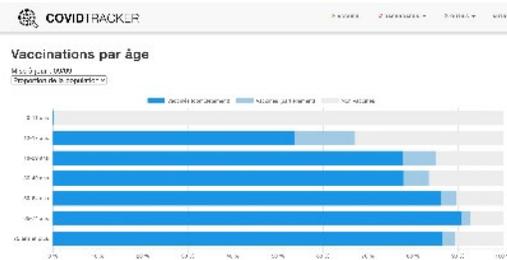


Fig. 1 | Traditional and accelerated vaccine development pipelines. A shows



49 316 604 (+68 373 en 24h)

Premières doses injectées

Nombre cumulé de personnes ayant reçu au moins une dose de vaccin.

Dernière donnée (J-1) : 09/09.
 Source : CovidTracker/Ministère de la Santé.

46 254 197 (+205 020 en 24h)

Personnes totalement vaccinées

Nombre cumulé de personnes ayant reçu toutes les doses de vaccin (1, 2 ou 3 en fonction des vaccins et des personnes).

Dernière donnée (J-1) : 09/09.
 Source : CovidTracker/Ministère de la Santé.

Personne n'en aurait rêvé...

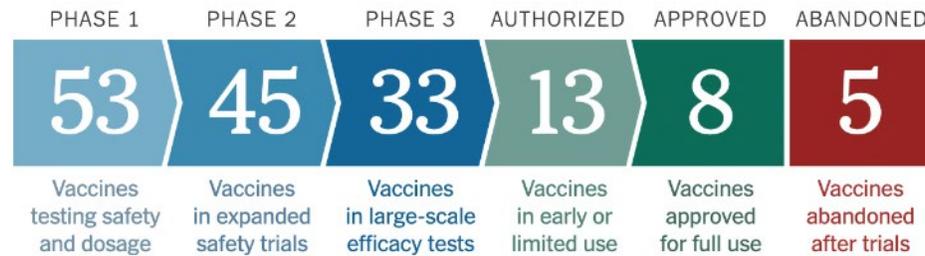


Krammer F. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>
 Pollard G. Lancet <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>
 Mangalapuram <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00434-6>
<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=MAR>

Coronavirus Vaccine Tracker

By Carl Zimmer, Jonathan Corum and Sui-Lee Wee Updated June 1, 2021

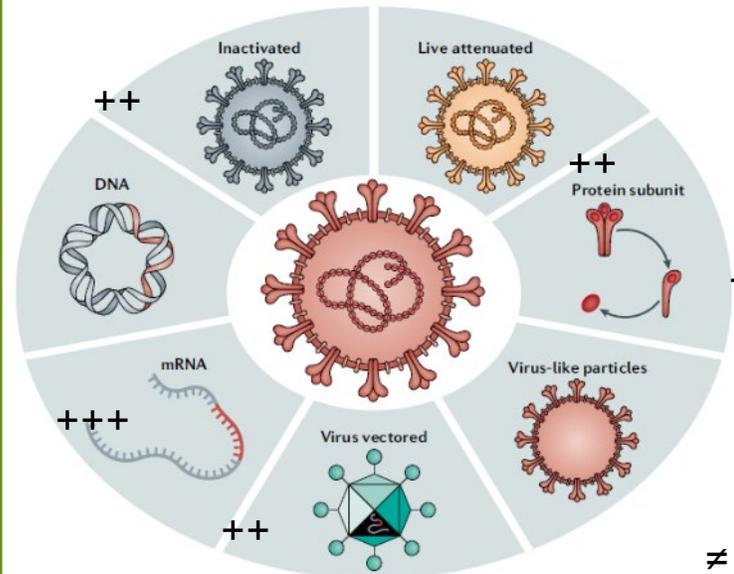
The New York Times



Leading vaccines

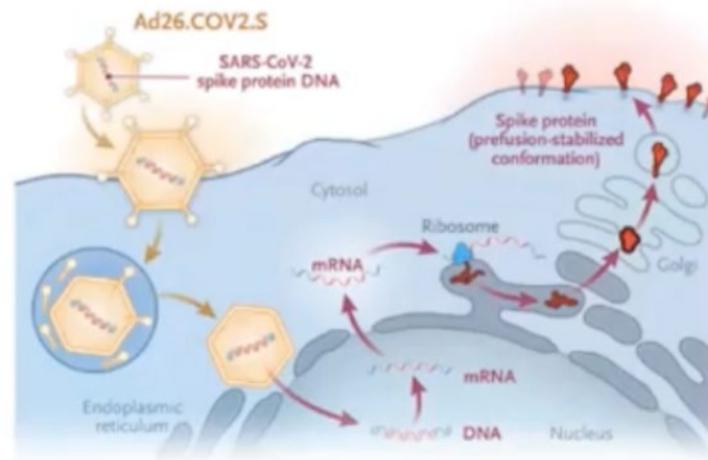
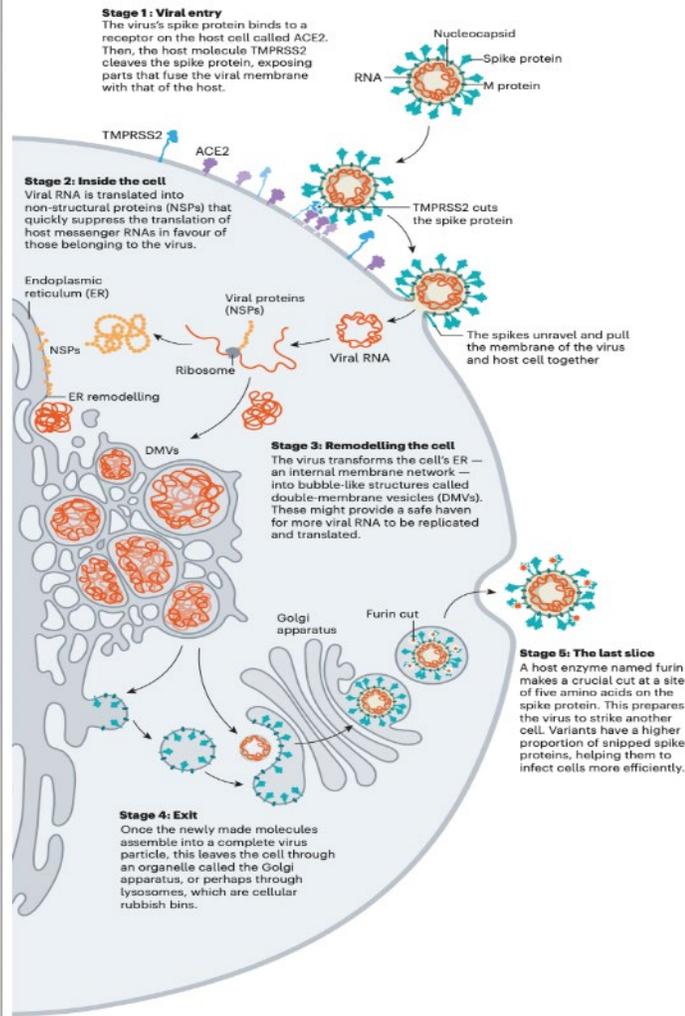
Developer	How It Works	Phase	Status
Pfizer-BioNTech	mRNA	2 3	Approved in several countries. Emergency use in U.S., E.U., other countries.
Moderna	mRNA	3	Approved in Switzerland. Emergency use in U.S., E.U., other countries.
Gamaleya	Ad26, Ad5	3	Emergency use in Russia, other countries.
Oxford-AstraZeneca	ChAdOx1	2 3	Approved in Brazil. Emergency use in U.K., E.U., other countries.
CanSino	Ad5	3	Approved in China. Emergency use in other countries.
Johnson & Johnson	Ad26	3	Emergency use in U.S., E.U., other countries.
Vector Institute	Protein	3	Early use in Russia. Approved in Turkmenistan.
Novavax	Protein	3	
Sinopharm	Inactivated	3	Approved in China, U.A.E., Bahrain. Emergency use in other countries.
Sinovac	Inactivated	3	Approved in China. Emergency use in other countries.
Sinopharm-Wuhan	Inactivated	3	Approved in China. Limited use in U.A.E.
Bharat Biotech	Inactivated	3	Emergency use in India, other countries.

- Plus de 150 vaccins ont été développés
- Une 20^{aine} utilisant ≠ plateformes ont arrivés au terme de leur développement
- ARNm +++
- Adénovirus ++
- Entiers inactivés (chinois) ++
- Sous unitaires ++
- 4 ont une AMM en Europe
- Une 10^{aine} sont approuvés par l'OMS



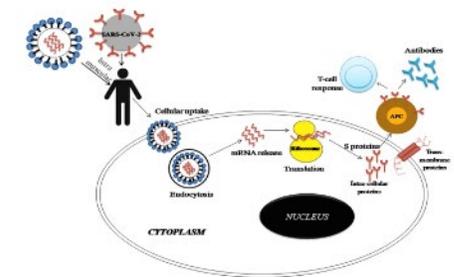
≠ plateformes

SARS-CoV-2 : Comparaison cycle de réplication virale et vaccins vectorisés Adénovirus et ARNm



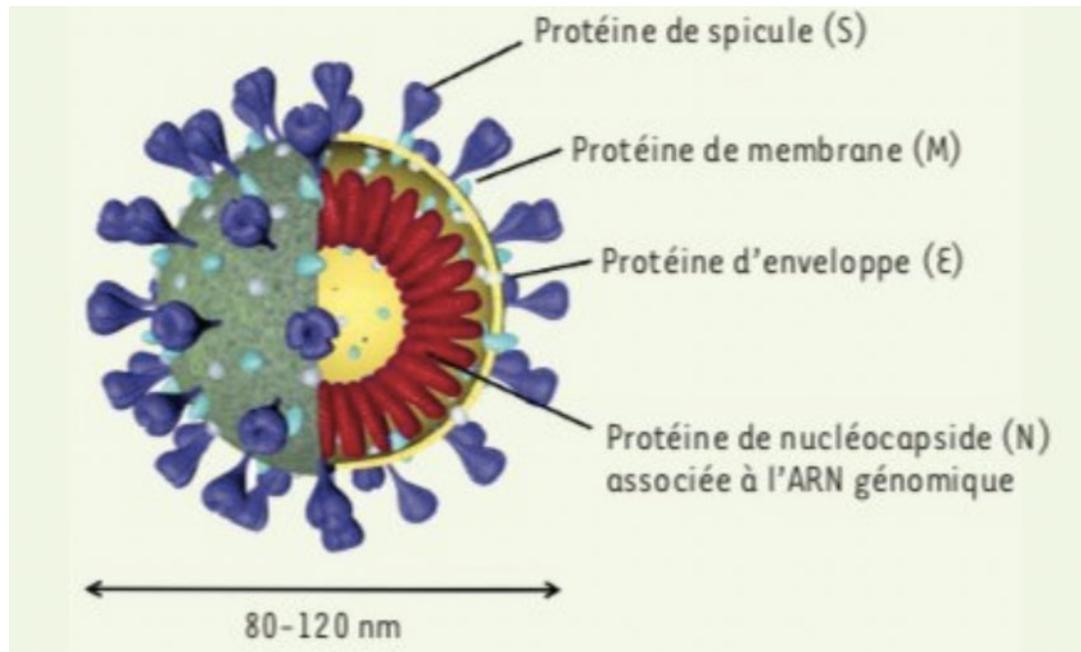
Schematic representation of the mechanism of action of the mRNA vaccine

(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

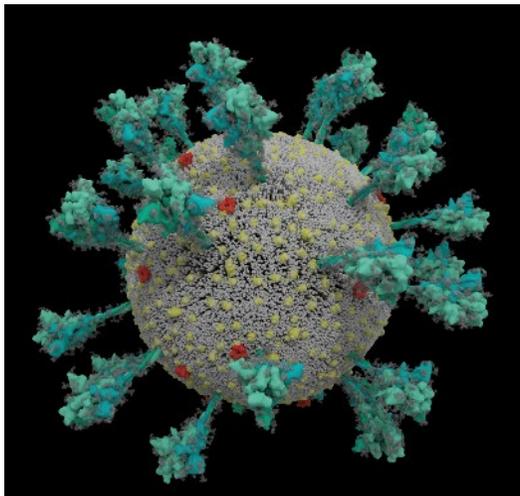
Immunité contre le SARS-CoV-2



- 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) dosable en routine pour distinguer immunité post infectieuse et post vaccinale
 - E (comme enveloppe)
 - M (comme membrane)

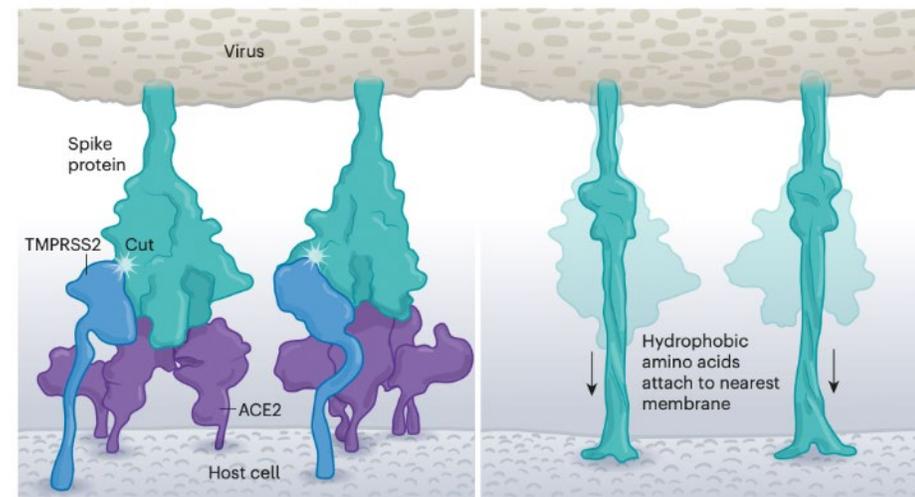
Vaccins contre la COVID-19

Pour l'instant = essentiellement vaccins anti-Spike



VIRAL ENTRY UP CLOSE

Virus and host-cell membranes fuse after the TMPRSS2 enzyme cuts a SARS-CoV-2 spike protein. This exposes hydrophobic amino acids in the spike that rapidly embed themselves into the nearest membrane — that of the host cell.



La spike n'est pas la seule protéine exprimée à la surface du virus, mais c'est la plus abondante. Chaque spike peut se fixer sur plusieurs récepteurs et permettre l'entrée de l'ARN du virus et d'autres protéines dans les cellules

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.

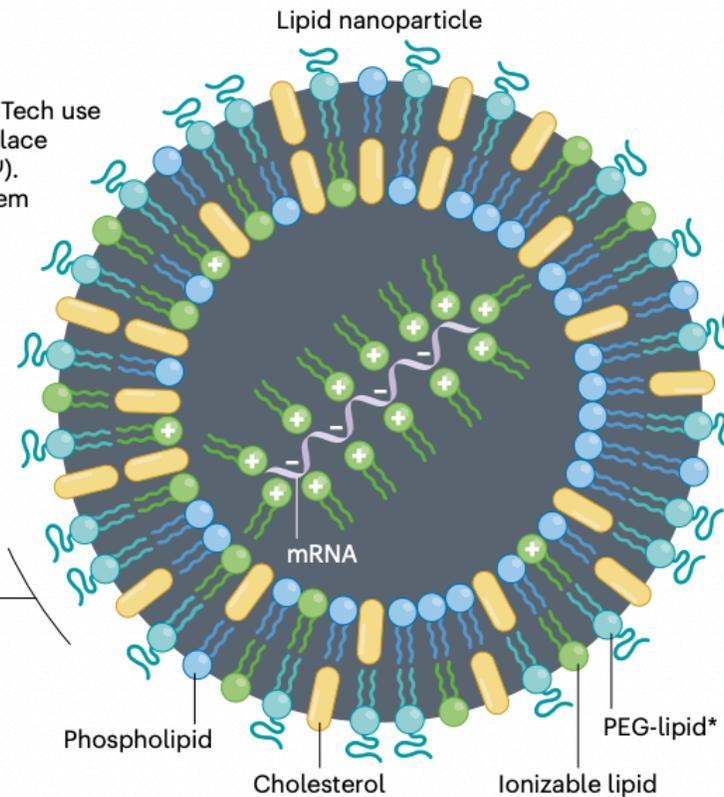


The vaccines made by Moderna and Pfizer–BioNTech use mRNA that has been chemically modified to replace the uridine (U) nucleotide with pseudouridine (Ψ). This change is thought to stop the immune system reacting to the introduced mRNA.

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.



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 enveloppe « nanoparticule » constituée de phospholipides, de cholestérol, de PEG et d'autres lipides
- Des modifications de l'ARNm en remplaçant notamment l'uridine par la pseudo-uridine

Innombrables publications

Plan : idées forces

- ▶ **La maladie « naturelle » est immunisante** (au prix de décès, de maladies graves, de séquelles pour une partie +/- importante des infectés)
- ▶ **Ces vaccins sont efficaces et même très efficaces (tous) certains plus que d'autres**, cela dépend des end-points (décès, réanimations, hospitalisations, formes symptomatiques, pauci-symptomatique, transmission), du **nombre de doses et des variants**
- ▶ **Les variants « inquiétants » reconnu à ce jour restent « sensibles » aux vaccins** si l'on considère les formes graves, mais moins pour les formes asymptomatiques, pauci-symptomatiques, modérées, ou > 6 mois ou pour les sujets fragiles.
- ▶ Dans l'ensemble il y a une **relation entre les taux d'anticorps anti-spike et l'efficacité mais pas de cutt-off** (C° permettant de prédire si l'on est protégé ou pas)
- ▶ **Des réactions 2^{aires}** sont maintenant connues pour chacun des vaccins
- ▶ **La vaccination des adolescents est recommandé**

Recommandations vaccinales en France

- ▶ Le vaccin est **obligatoire** pour tous les **professionnels de santé** ainsi que d'autres professions potentiellement en contact avec du public
- ▶ Il est **recommandé pour tous à partir de 12 ans**, même (surtout) pendant la grossesse et l'allaitement
- ▶ Les **seuls vaccins recommandés** (du fait des variants δ) sont les **vaccins à ARNm** : Cominarty® ou Spikevax® (considérés comme interchangeables)
- ▶ Un schéma vaccinal commencé avec un vaccin à adénovirus (voire un vaccin « entier ») doit être poursuivi par un vaccin à ARNm, les schémas « hétérologues » semblent très immunogènes

Contre-indications médicales à la vaccination contre la COVID-19 sont exceptionnelles

Le décret du 7 août 2021 mentionne les cas de contre-indication médicale faisant obstacle à la vaccination contre la covid-19. **En résumé**

Contre-indications à la première dose :

- 1) Antécédent d'allergie grave documenté (avis allergologue) à un des composants du vaccin, en particulier au **polyéthylène glycol**, et par extension risque d'allergie croisée aux **polysorbates**.
- 2) Antécédent de **PIMS** post-COVID.
- 3) **Myocardites** ou **péricardites** survenues antérieurement à la vaccination et **toujours évolutives**.
- 4) Traitement par **anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2**

Contre-indications médicales à la vaccination contre la COVID-19 sont exceptionnelles

Le décret du 7 août 2021 mentionne les cas de contre-indication médicale faisant obstacle à la vaccination contre la covid-19. **En résumé**

Contre-indications additionnelles à une deuxième dose :

- 1) **Réaction anaphylactique** au moins de grade 2 (atteinte au moins de 2 organes) à une 1^{ère} injection d'un vaccin contre la COVID-19, après expertise par un allergologue.
- 2) Episodes de **syndrome de fuite capillaire** (contre-indication commune au vaccin Vaxzevria[®] et au vaccin Janssen).
- 3) **Syndrome thrombotique et thrombocytopénique** suite à la vaccination par Vaxzevria[®] et Janssen.
- 4) **Myocardites et/ou péricardites post vaccinales.**
- 5) **Effet indésirable d'intensité sévère ou grave attribué à la 1^{ère} dose, signalé au système de pharmacovigilance après concertation médicale pluridisciplinaire :** syndrome de Guillain-Barré, hépatite grave...

Effficacité et Effectiveness des vaccins



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.,

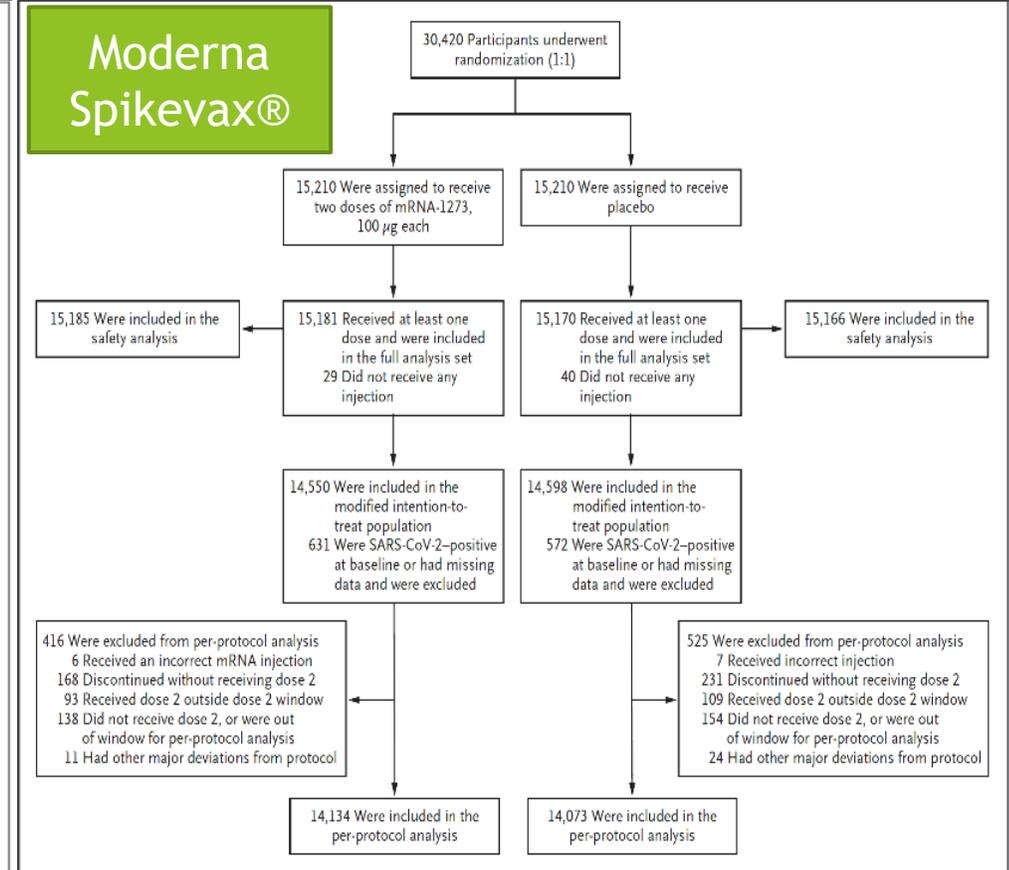
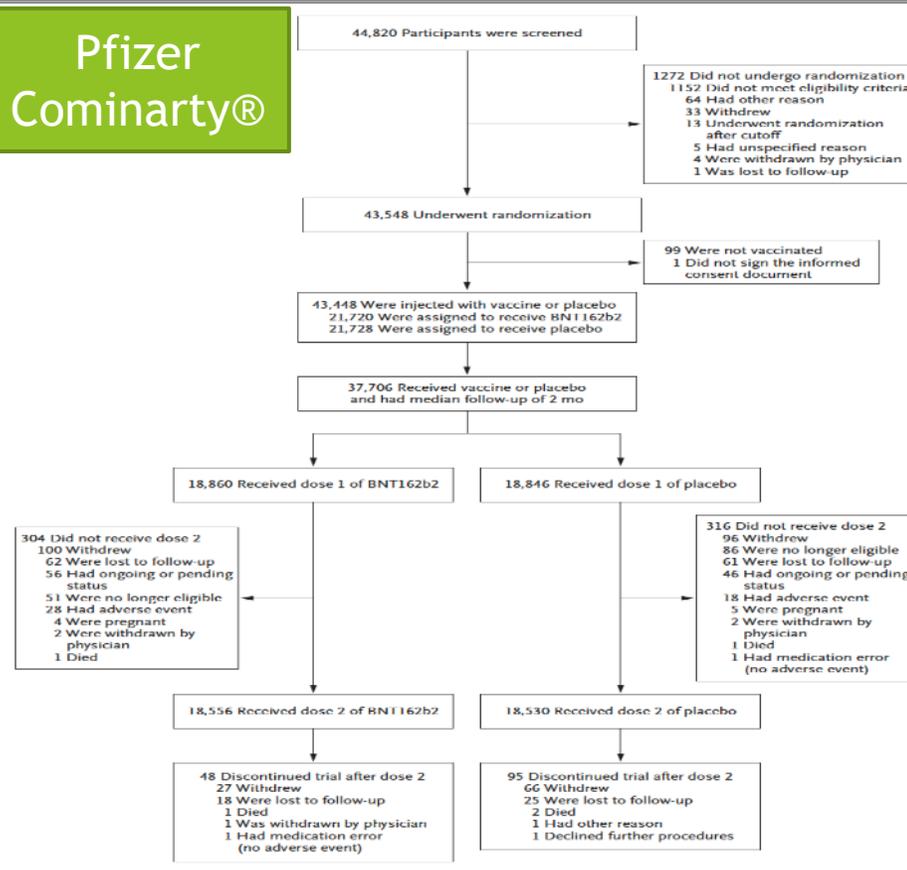


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

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 (à noter la quantité d'ARNm 3 fois plus importante dans le Sikevax®) Et ont bénéficié de larges études en double aveugle versus placebo

Efficacité des 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.,

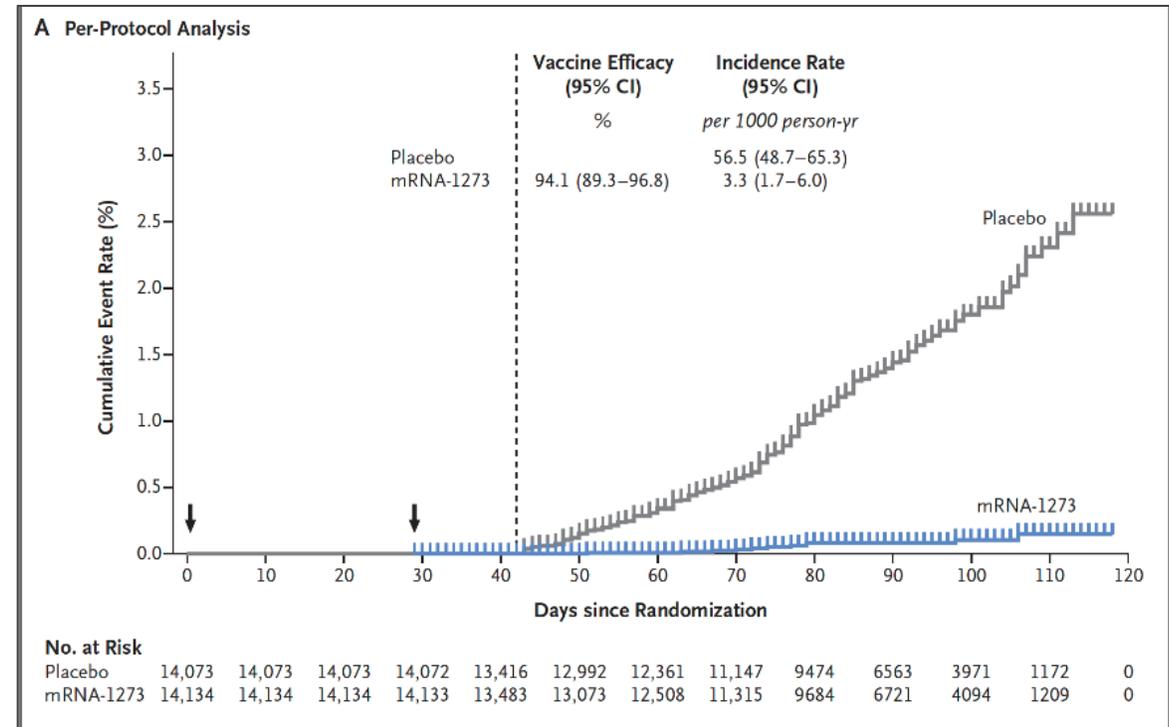
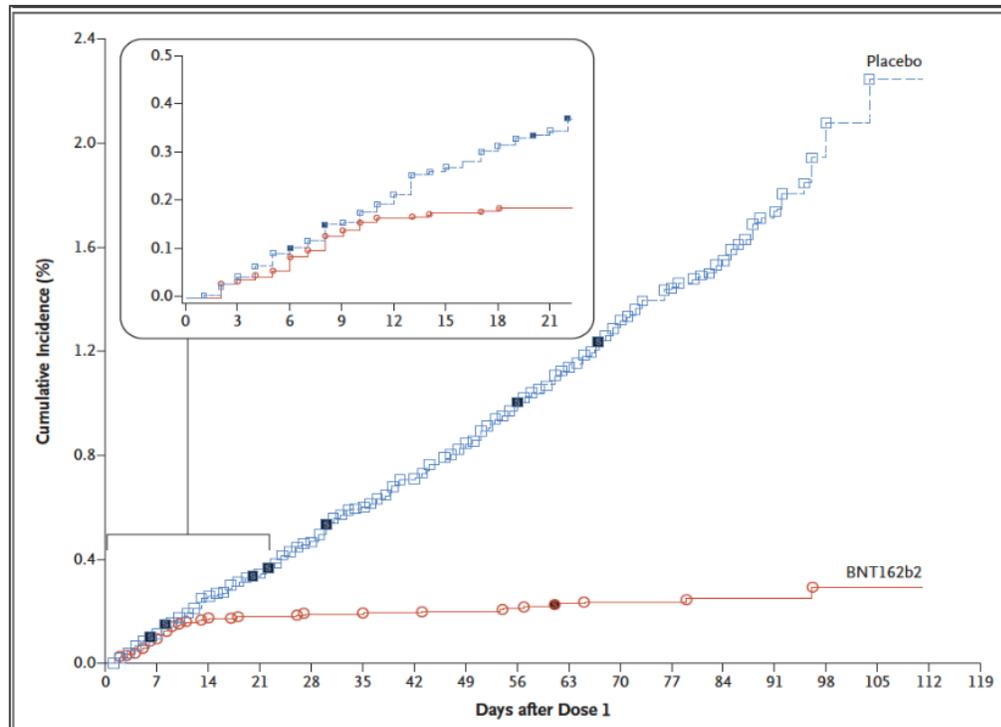
Efficacité (>90%) et tolérance similaires pour les 2 vaccins

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,



Les vaccins Moderna (Spikevax®) et Pfizer (Cominarty®) sont-ils identiques ?



NON, ils se ressemblent beaucoup mais ne sont pas identiques : ce sont de « faux jumeaux »

Il s'agit de

- 2 vaccins à ARNm
- véhiculés sur des nanoparticules lipidiques
- qui ont démontré une grande efficacité ainsi qu'une bonne tolérance
- qui sont considérés comme interchangeables

Les vaccins Moderna (Spikevax®) et Pfizer (Cominarty®) sont-ils identiques ?



NON, ils se ressemblent beaucoup mais ne sont pas identiques : ceux sont de « faux jumeaux »

Cependant certaines caractéristiques les différencient:

- La dose d'ARNm est 3 fois supérieure pour le Spikevax® (ce qui ne veut pas dire qu'il y a 3 fois plus d'antigènes exprimés à la surface des cellules)
- Dans une étude comparative utilisant les mêmes méthodes de dosages, les taux d'anticorps sont un peu plus élevés avec le Spikevax® notamment chez les sujets non préalablement infectés, mais la différence est significative.
- Deux études suggèrent une plus grande efficacité sur les formes les moins graves de la maladie due au variant δ avec le Spikevax®.
- Enfin, certaines données de pharmacovigilance américaines et études canadiennes suggèrent un risque de myo-péricardites un peu plus élevé avec le vaccin Moderna.

01/09/21

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

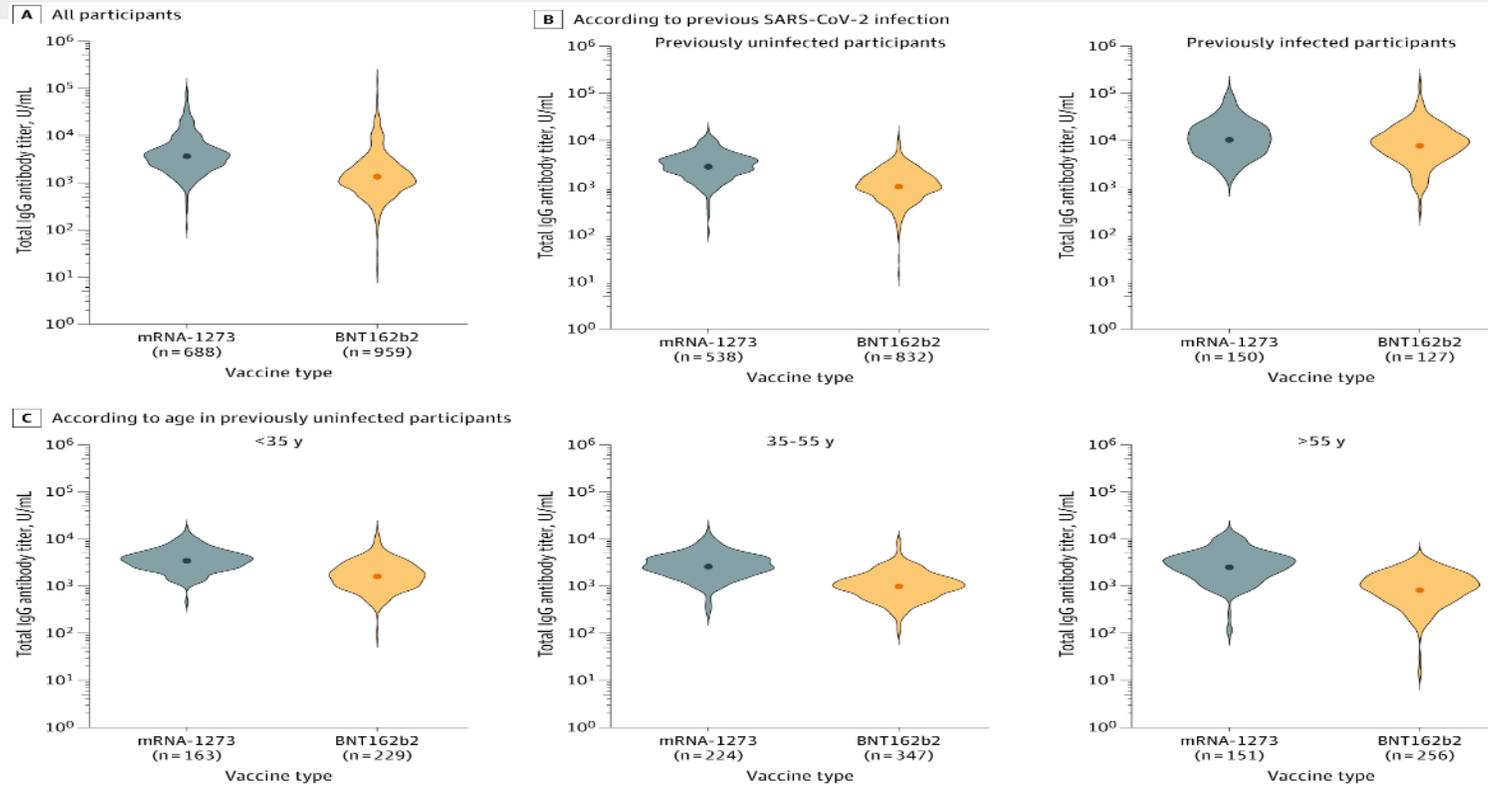
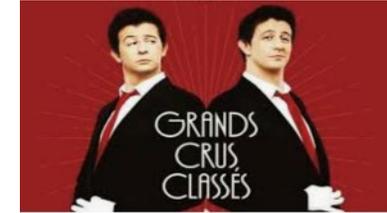
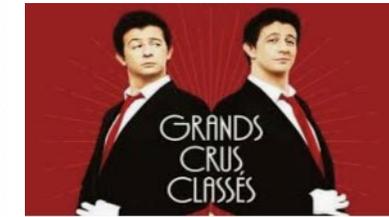


Figure Legend:

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



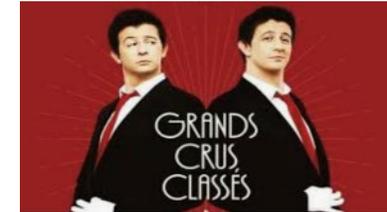
Patrick Tang, MD PhD^{1#}, Mohammad R. Hasan, PhD^{1#}, Hiam Chemaitelly, MSc^{2,3#}, Hadi M. Yassierli, PhD^{4,5}, Fatima M. Dowlatabadi, PhD^{4,5}, Hakeem A. Al-Khatib, PhD^{4,5}, Saadiah Al-Mutairi, PhD^{4,5}

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.

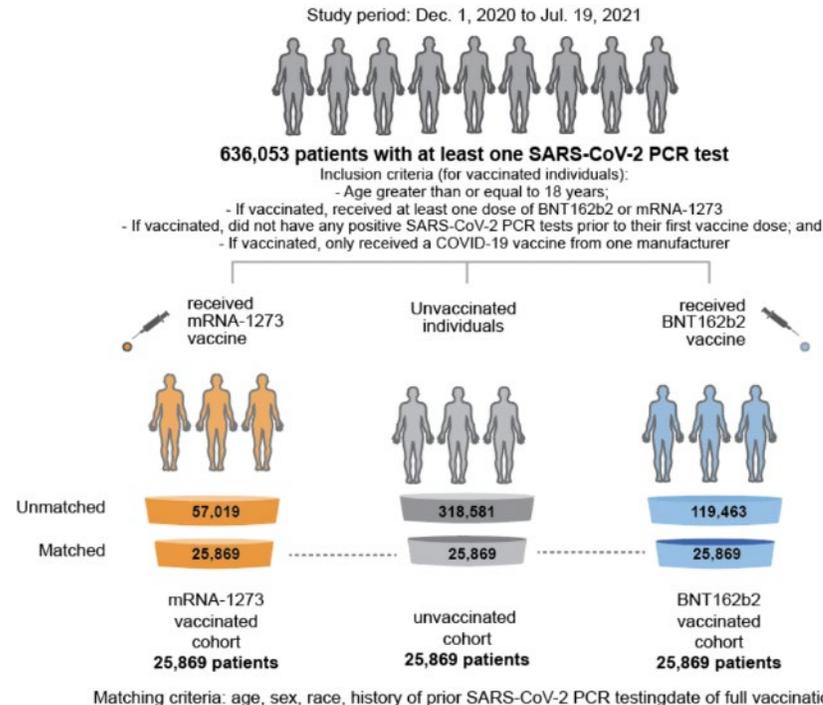
	≥ 14 days after first dose and no second dose					≥ 14 days after second dose				
	Cases* (PCR-positive)		Controls* (PCR-negative)		Effectiveness in % (95% CI) [†]	Cases* (PCR-positive)		Controls* (PCR-negative)		Effectiveness in % (95% CI) [†]
	Vaccinated	Unvaccinated	Vaccinated	Unvaccinated		Vaccinated	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	68.9 (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 [§] (0.0-100.0)	3	57	25	35	92.6 [‡] (72.7-98.6)

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

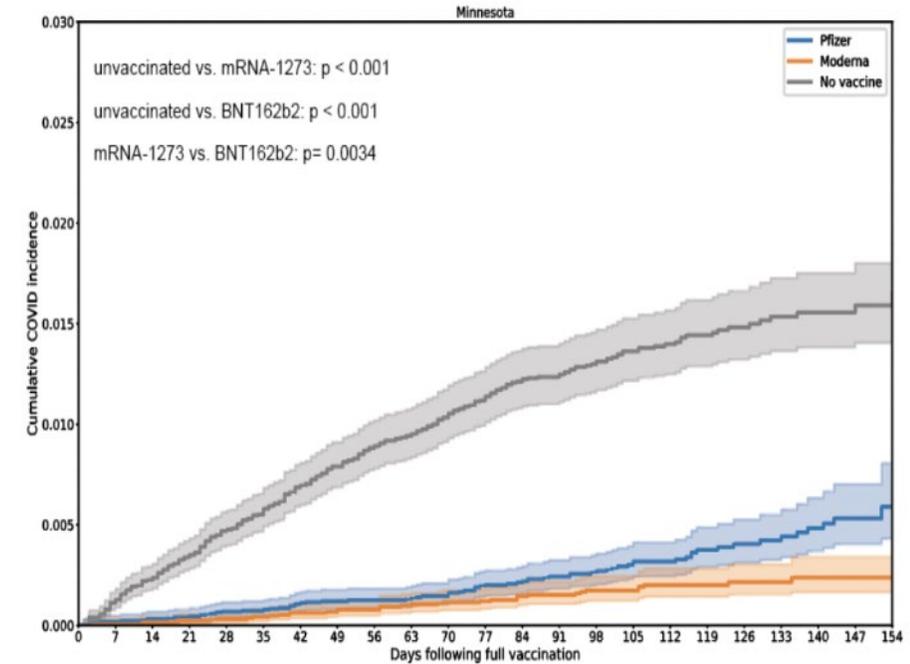
Arjun Puranik¹⁺, Patrick J. Lenehan¹⁺, Eli Silvert¹, Michiel J.M. Niesen¹, Juan Corchado-Garcia¹,



a. Comparative effectiveness of COVID vaccines mRNA1273 and BNT162b2



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



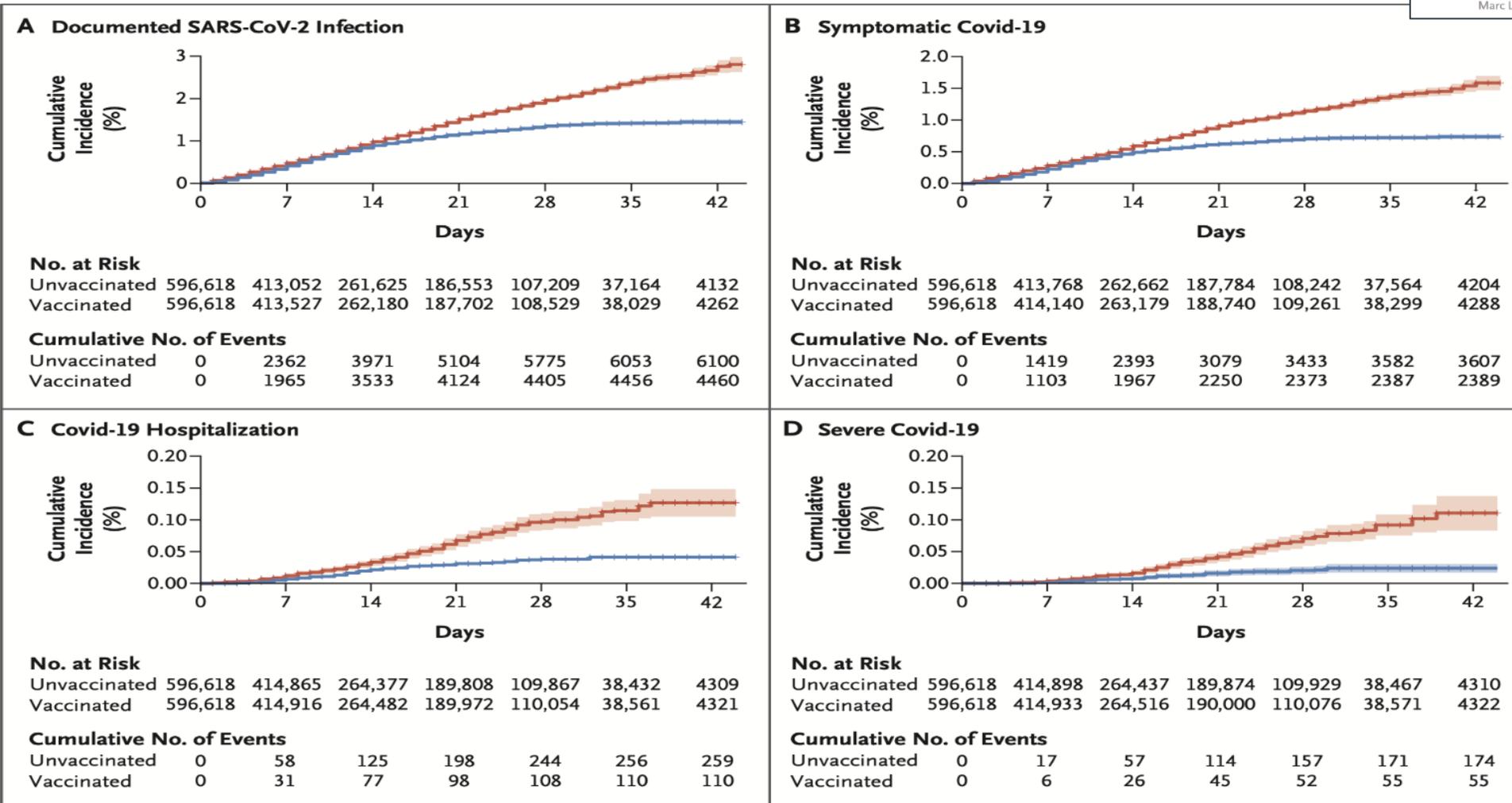
Effectiveness en Israël confirme largement les études pré-AMM

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

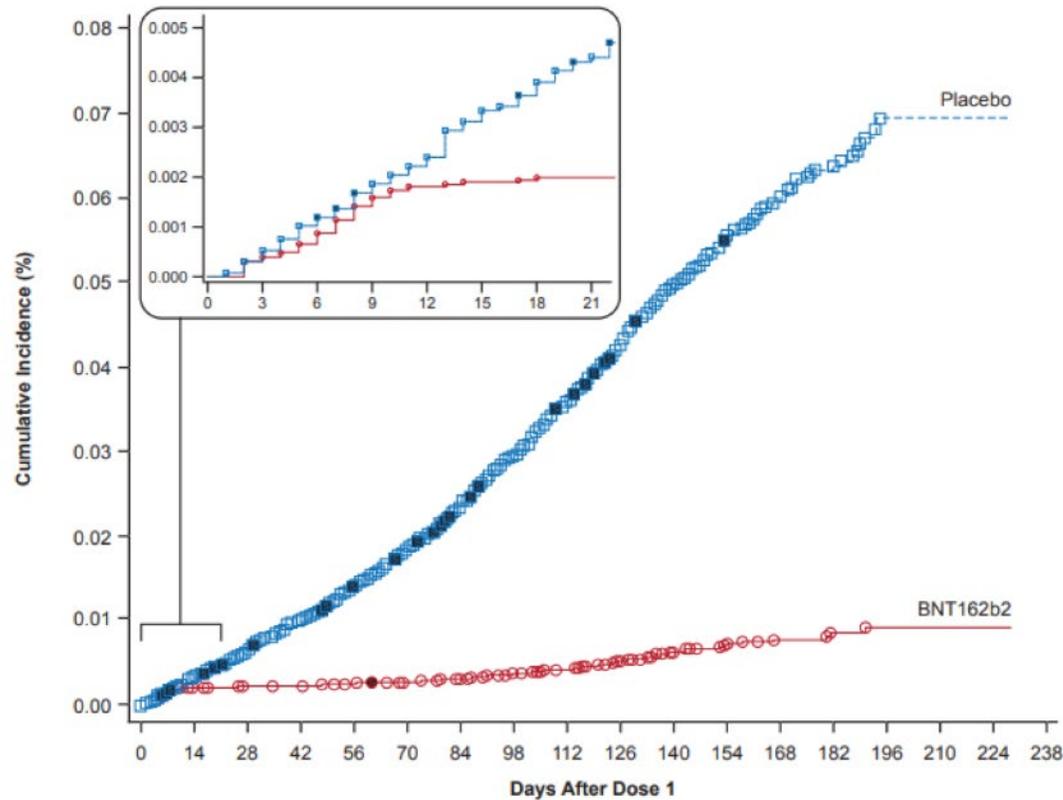
ORIGINAL ARTICLE

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.



Efficacité et tolérance du Cominarty® à > 6 mois



Six Month Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine

Stephen J. Thomas, M.D.¹, Edson D. Moreira Jr., M.D.², Nicholas Kitchin, M.D.^{3a}, Judith Absalon, M.D.^{3b}, Alejandra Gurtman, M.D.^{3b}, Stephen Lockhart, D.M.^{3a}, John L. Perez, M.D.^{3c},

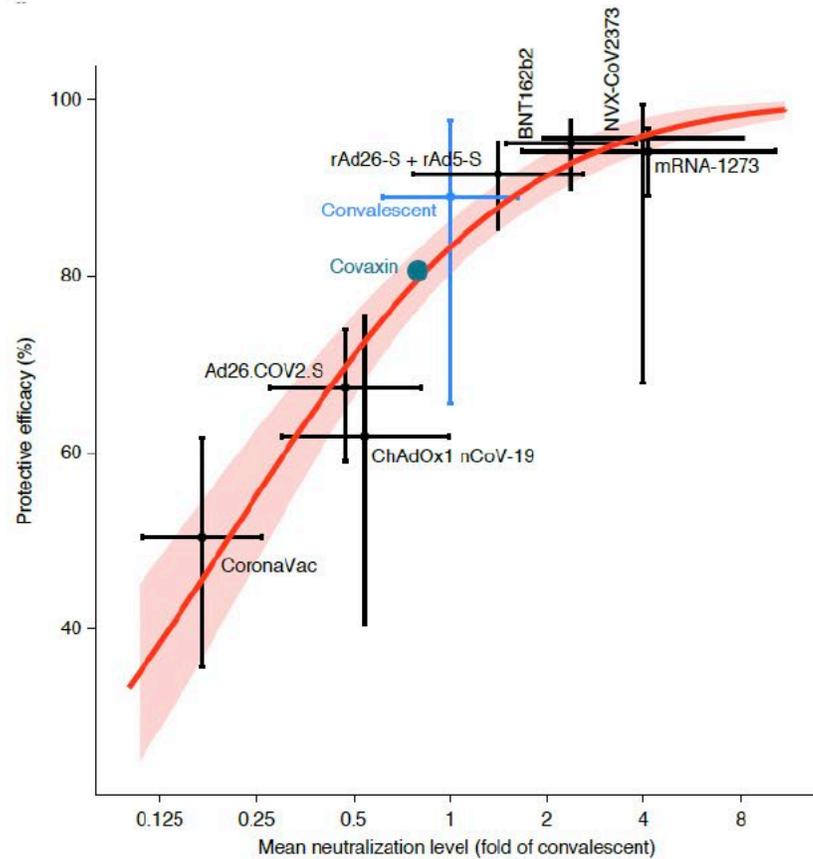
Efficacité et tolérance du Cominarty[®] à > 6 mois

Six Month Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine

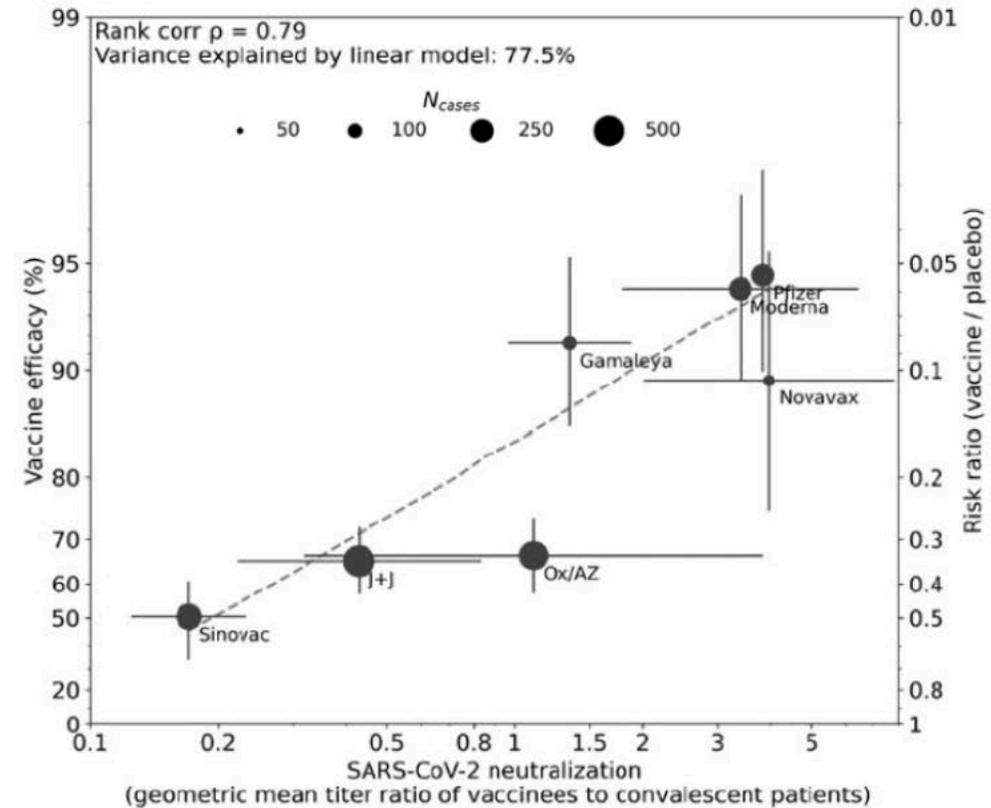
Stephen J. Thomas, M.D.¹, Edson D. Moreira Jr., M.D.², Nicholas Kitchin, M.D.^{3a}, Judith Absalon, M.D.^{3b}, Alejandra Gurtman, M.D.^{3b}, Stephen Lockhart, D.M.^{3a}, John L. Perez, M.D.^{3c},

Efficacy Endpoint Subgroup	Vaccine Group				VE (95% CI)
	BNT162b2 (N=23,040)		Placebo (N=23,037)		
	No. of participants	Surveillance time (no. at risk)	No. of participants	Surveillance time (no. at risk)	
First COVID-19 occurrence after dose 1	131	8.412 (22,505)	1034	8.124 (22,434)	87.8 (85.3, 89.9)
After dose 1 to before dose 2	46	1.339 (22,505)	110	1.331 (22,434)	58.4 (40.8, 71.2)
After dose 1 to <11 days after dose 1	41	0.677 (22,505)	50	0.675 (22,434)	18.2 (-26.1, 47.3)
≥11 Days after dose 1 to before dose 2	5	0.662 (22,399)	60	0.656 (22,369)	91.7 (79.6, 97.4)
Dose 2 to 7 days after dose 2	3	0.424 (22,163)	35	0.422 (22,057)	91.5 (72.9, 98.3)
≥7 Days after dose 2	82	6.649 (22,132)	889	6.371 (22,001)	91.2 (88.9, 93.0)
≥7 Days after dose 2 to <2 months after dose 2	12	2.923 (22,132)	312	2.884 (22,001)	96.2 (93.3, 98.1)
≥2 Months after dose 2 to <4 months after dose 2	46	2.696 (20,814)	449	2.593 (20,344)	90.1 (86.6, 92.9)
≥4 Months after dose 2	24	1.030 (12,670)	128	0.895 (11,802)	83.7 (74.7, 89.9)

Corrélations entre immunogénicité des vaccins et efficacité



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



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



Sputnik V®

► 2 vaccins ≠ à vecteur viral non répliatif

- Premier vecteur : adénovirus sérotype 26
- Deuxième vecteur : adénovirus sérotype 5 (contrer un effet blunting like)

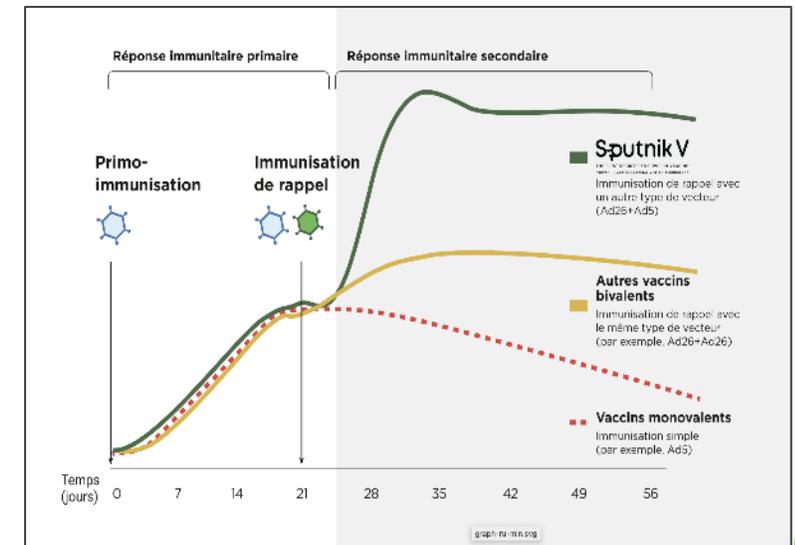
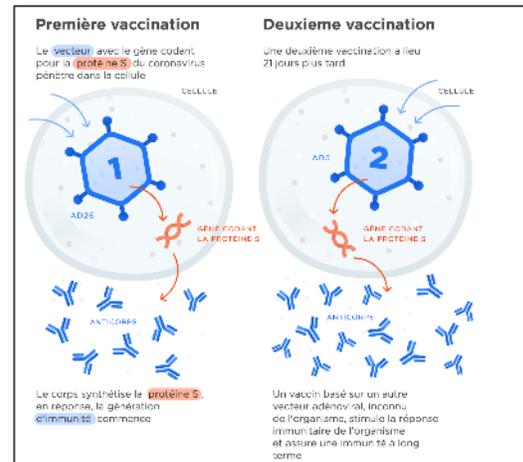
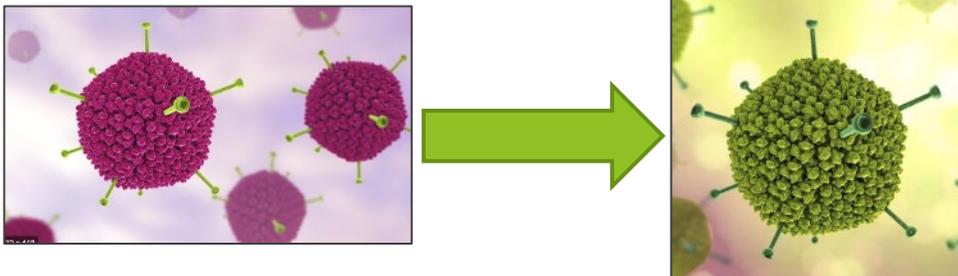
► Efficacité

- 17.032 personnes vaccinées : 16 cas de Covid-19 0 graves
- 5.682 placebo 62 cas de COVID-19 20 graves > 90%

► Aucun événement indésirable inattendu n'a été identifié

► Coût < 10 \$

<https://sputnikvaccine.com/fra/about-vaccine/>



Sputnik V®

Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia

Denis Y Logunov*, Inna V Dolzhikova*, Dmitry V Shcheblyakov, Amir I Tukhvatulin, Olga V Zubkova, Alina S Dzharullaeva, Anna V Kovyrshina,



	Total cases	Vaccine group	Placebo group	Vaccine efficacy (95% CI)	p value
First COVID-19 occurrence from 21 days after dose 1 (day of dose 2)*					
Overall	78	16/14 964 (0.1%)	62/4902 (1.3%)	91.6% (85.6–95.2)	<0.0001
Age group (years)					
18–30	5	1/1596 (0.1%)	4/521 (0.8%)	91.9% (51.2–99.3)	0.0146
31–40	17	4/3848 (0.1%)	13/1259 (1.0%)	90.0% (71.1–96.5)	<0.0001
41–50	19	4/4399 (0.1%)	15/1443 (1.0%)	91.3% (73.7–96.9)	<0.0001
51–60	27	5/3510 (0.1%)	22/1146 (1.9%)	92.7% (81.1–97.0)	<0.0001
>60	10	2/1611 (0.1%)	8/533 (1.5%)	91.8% (67.1–98.3)	0.0004
Sex					
Female	32	9/5821 (0.2%)	23/1887 (1.2%)	87.5% (73.4–94.2)	<0.0001
Male	46	7/9143 (0.1%)	39/3015 (1.3%)	94.2% (87.2–97.4)	<0.0001
Moderate or severe cases	20	0/14 964	20/4902 (0.4%)	100% (94.4–100.0)	<0.0001
First COVID-19 occurrence after dose 1†					
Any time after dose 1	175	79/16 427 (0.5%)	96/5435 (1.8%)	73.1% (63.7–80.1)	<0.0001
From 14 days after dose 1	109	30/14 999 (0.2%)	79/4950 (1.6%)	87.6% (81.1–91.8)	<0.0001
First COVID-19 occurrence after dose 2 (28 days after dose 1)*					
All	60	13/14 094 (0.1%)	47/4601 (1.0%)	91.1% (83.8–95.1)	<0.0001

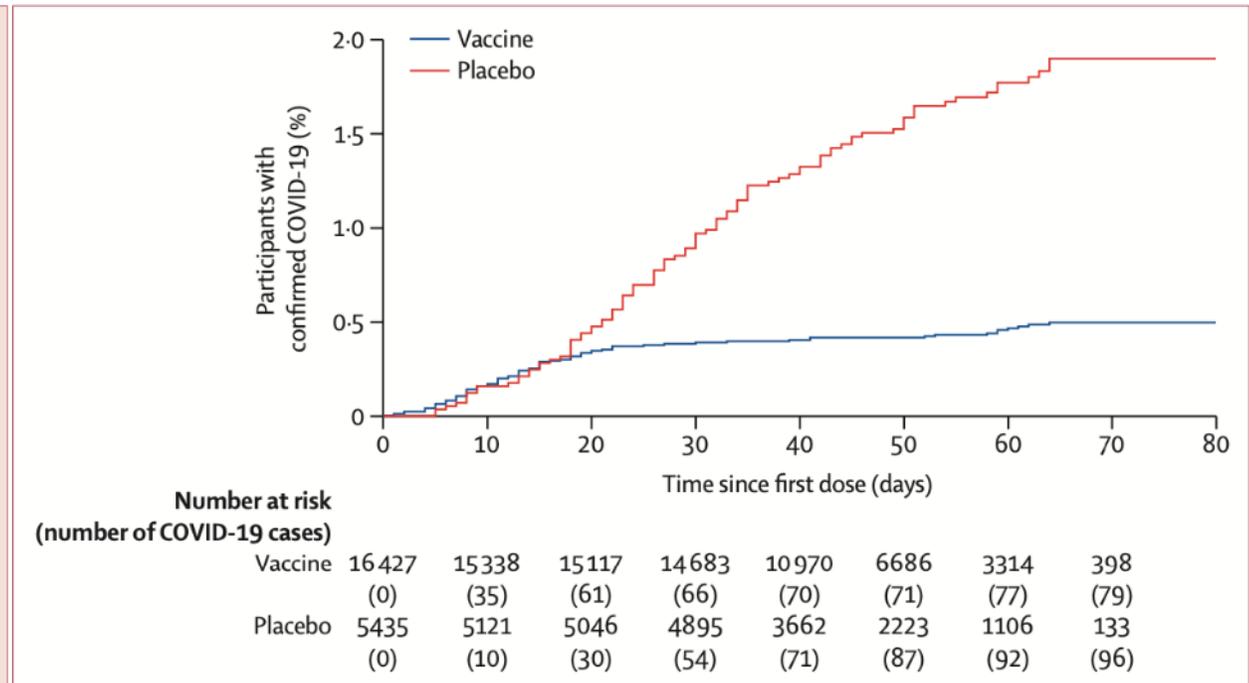


Figure 2: Kaplan-Meier cumulative incidence curves for the first symptomatic, PCR-positive COVID-19 after dose 1, in participants who received at least one dose of vaccine or placebo

Malgré les données d'efficacité > 90% présentées dans cette étude, le Sputnik V n'a pas encore d'AMM européenne ni d'approbation par l'OMS pour des raisons de transparence. Les capacités de production en Russie semblent de plus limitées

- ▶ La 2ème dose des vaccins vectorisés sur le même adénovirus a un effet relativement modeste sur l'immunogénicité et l'efficacité
- ▶ L'hypothèse la plus plausible est que, lors de la 1ère injection, les cellules « infectées » expriment à leur surface non seulement le spike mais aussi des gènes correspondant à des antigènes de surfaces de l'adénovirus suscitant la production d'anticorps → une partie de la deuxième dose va être recouverte d'anticorps → effet rappel moindre
- ▶ Ceci explique
 - ▶ Que l'espacement des doses augmente l'immunogénicité
 - ▶ Que la deuxième dose est mieux tolérée que la première
 - ▶ La meilleure immunogénicité-efficacité du Sputnik (2 adénovirus ≠)
 - ▶ L'excellente immunogénicité en 2ème dose des vaccins à ARNm

Novavax®

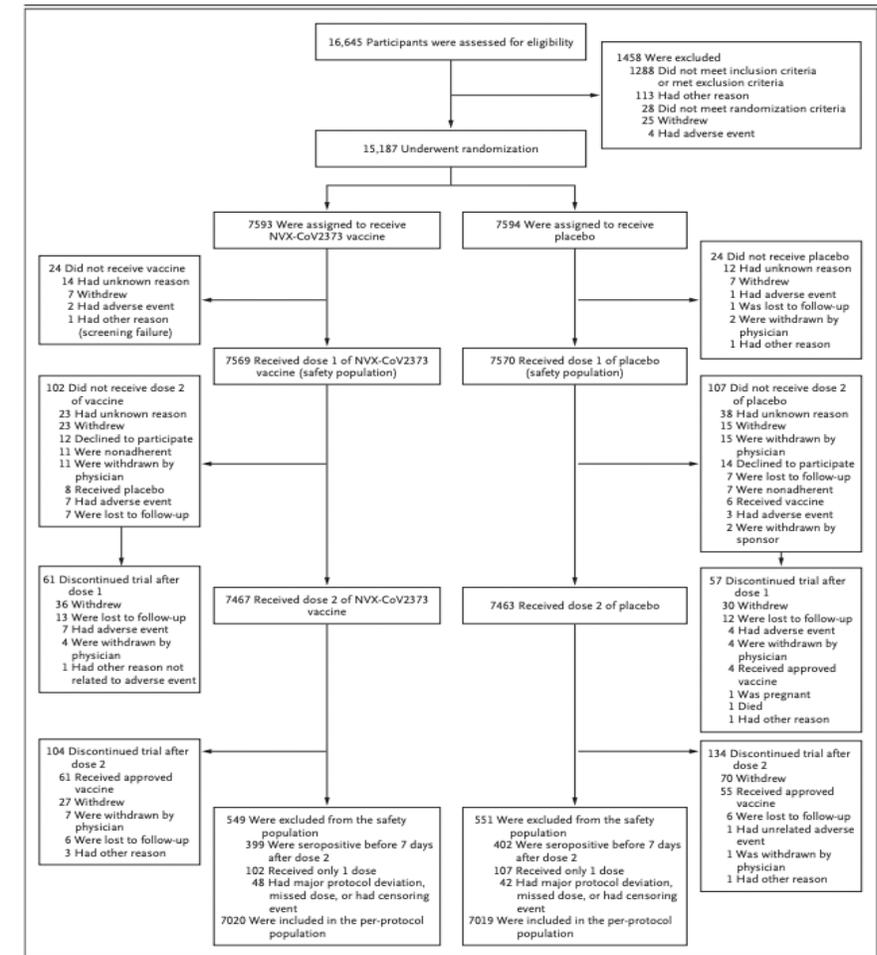
Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine

P.T. Heath, E.P. Galiza, D.N. Baxter, M. Boffito, D. Browne, F. Burns,

DOI: 10.1056/NEJMoa2107659

- ▶ Vaccin antigénique purifié (spike)
- ▶ Véhiculé par des nanoparticules
- ▶ Adjuvant : Matrix M
- ▶ Etude simple aveugle versus placebo (15.000)
- ▶ Réactogénicité immédiate semblant meilleure que les vaccins à ARNm
- ▶ Efficacité globale sur le variant alpha prédominant similaires aux vaccins à ARNm

SAFETY AND EFFICACY OF NVX-CoV2373 VACCINE

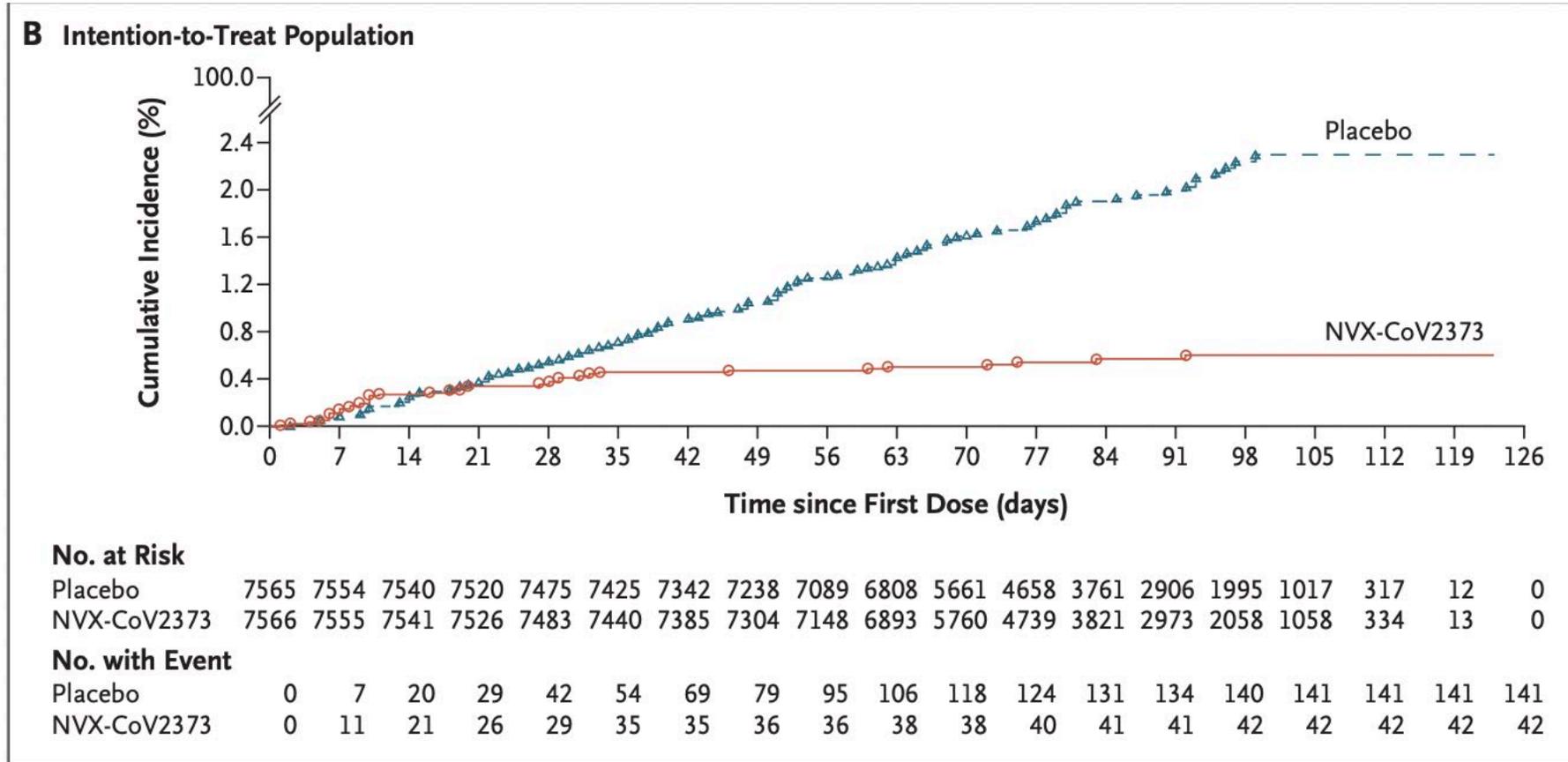


Novavax®

Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine

P.T. Heath, E.P. Galiza, D.N. Baxter, M. Boffito, D. Browne, F. Burns,

DOI: 10.1056/NEJMoa2107659

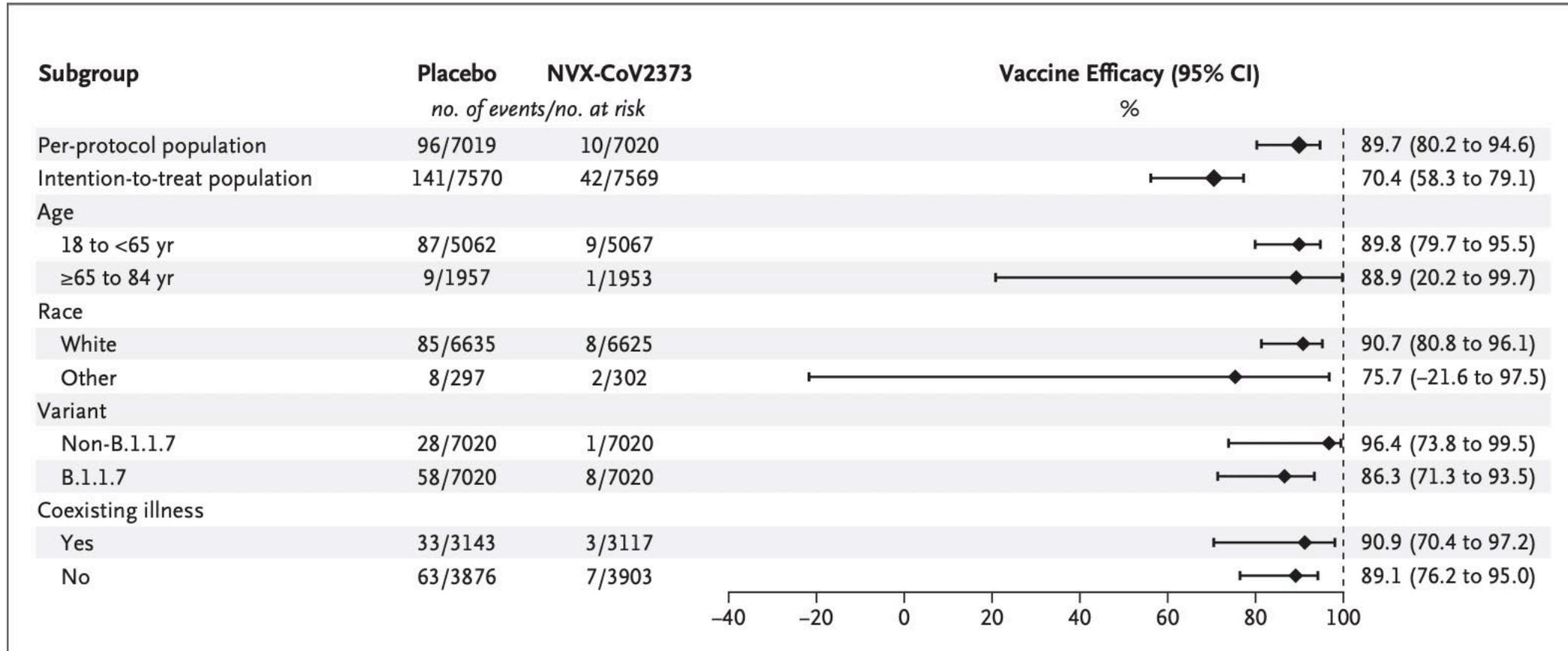


Novavax®

Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine

DOI: 10.1056/NEJMoa2107659

P.T. Heath, E.P. Galiza, D.N. Baxter, M. Boffito, D. Browne, F. Burns,



Vaccin inactivé chinois

L'efficacité sur le terrain de ce vaccin inactivé semble proche des vaccins à ARNm

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

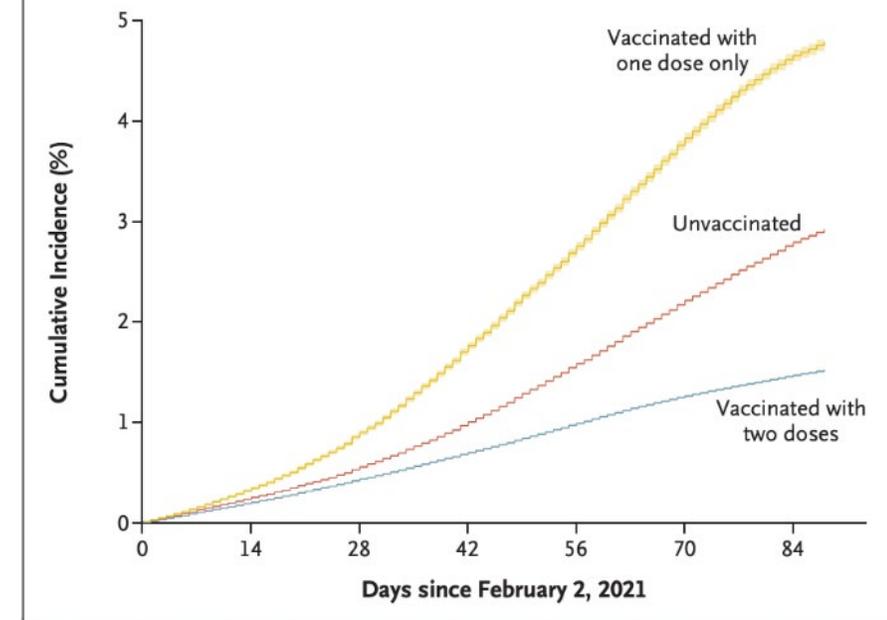
Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile

Alejandro Jara, Ph.D., Eduardo A. Undurraga, Ph.D., Cecilia González, M.D.,
 Fabio Paredes, M.Sc., Tomás Fontecilla, M.Sc., Gonzalo Jara, B.S.E.,

Table 2. Effectiveness of CoronaVac Vaccine in Preventing Covid-19 Outcomes in Overall Study Cohort, According to Immunization Status.*

Outcome and Immunization Status	Study Cohort No. of Person-Days	Persons with Covid-19		Vaccine Effectiveness (95% CI)		
		No. of Persons	Incidence Rate <i>no. of events/ 1000 person-days</i>	Analysis Adjusted for Sex and Age	Analysis Adjusted for All Covariates† <i>percent</i>	Stratified Analysis‡
Covid-19						
Unvaccinated	614,868,240	185,633	0.3019	—	—	—
Partially immunized	69,788,352	20,865	0.2990	8.0 (6.5–9.4)	15.5 (14.2–16.8)	17.2 (15.8–18.6)
Fully immunized	91,671,797	12,286	0.1340	61.2 (60.3–62.0)	65.9 (65.2–66.6)	63.7 (62.8–64.6)
Hospitalization						
Unvaccinated	620,894,706	18,034	0.0290	—	—	—
Partially immunized	70,690,796	3,370	0.0477	31.4 (28.6–34.0)	37.4 (34.9–39.9)	40.3 (37.6–42.8)
Fully immunized	92,445,333	1,462	0.0158	86.0 (85.1–86.8)	87.5 (86.7–88.2)	86.5 (85.6–87.4)

B Crude Cumulative Incidence of Covid-19



DOI: 10.1056/NEJMoa2107715

Vaccination par voie nasale

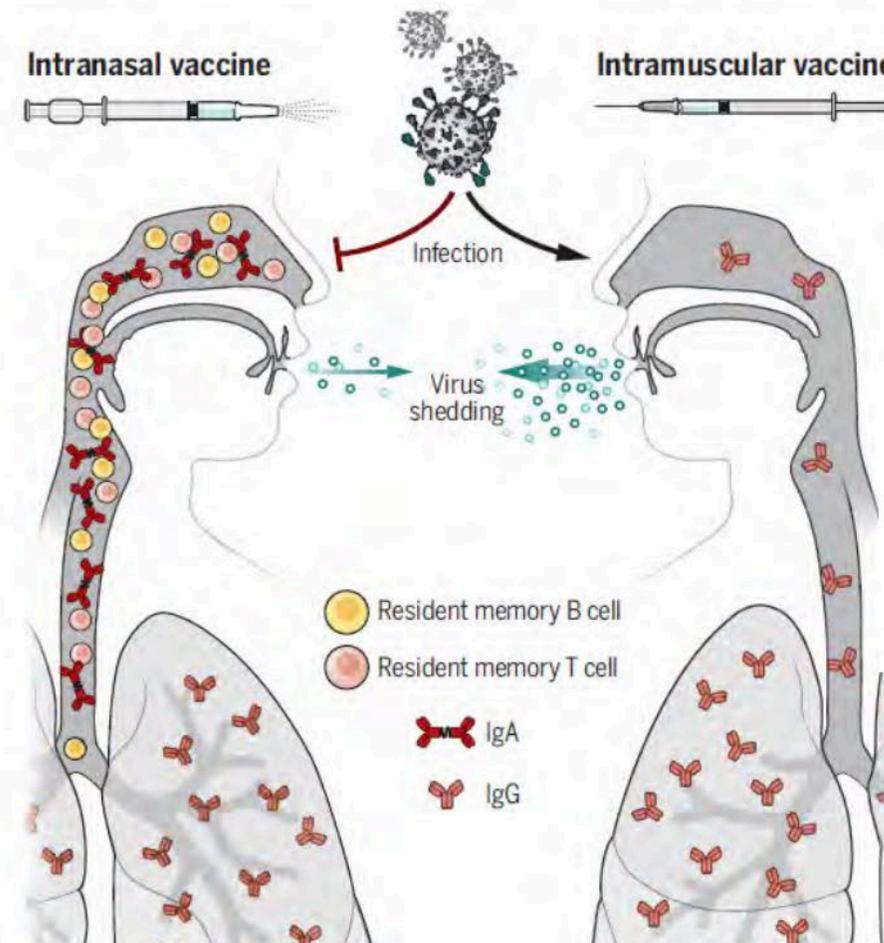
- **Vaccination nasale:**

Ig A et cellules T et B mémoires dans le nez et les voies aériennes supérieures

Prevention de l'infection et réduction de l'excrétion virale

- **Vaccination IM:**

igG seriques, protection infection pulmonaire par transsudation au niveau pulmonaire mais n'empêche pas l'infection nasale et l'excrétion virale



VIEWPOINT: COVID-19

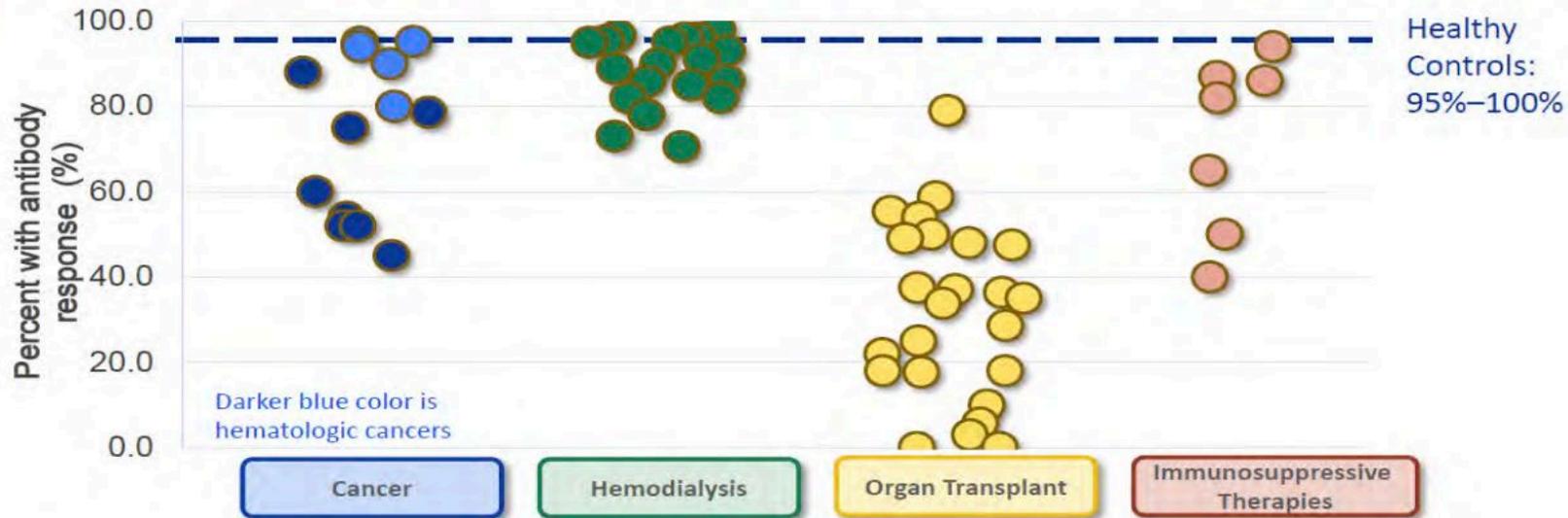
Scent of a vaccine

Intranasal vaccination should block SARS-CoV-2 transmission at the source

By Frances E. Lund¹ and Troy D. Randall²

Science 373 (6553), 397-399.
DOI: 10.1126/science.abg9857

Pourcentage d'individus avec une réponse en Ac après 2 doses de vaccins à ARN en fonction de la cause de l'immunodépression et de l'étude (n=63)



- Studies that compared response after 1st and 2nd dose demonstrated less robust response after dose 1
- Antibody measurement and threshold levels vary by study protocol

*Les études qui comparent les réponses après la 1^e et la 2^e dose montrent que la réponse est plus robuste après la 2^e dose
 Les taux d'Ac et les niveaux de seuils varient selon les protocoles des études*

Présentation ACIP du 13/08/2021 : <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-07/07-COVID-Oliver-508.pdf>

Facteurs individuels susceptibles de l'efficacité des vaccins contre le SARS-CoV-2

Traitement immunosuppresseur

Immunodéficience primaire

Lymphopénie

Corticothérapie à dose élevée

Traitement anti-cancéreux actuel ou récent

Insuffisance rénale

Obésité ?
HTA ?

Age avancé

Adapté du CDC



Corrélations entre Immunogénicité et Efficacité Clinique

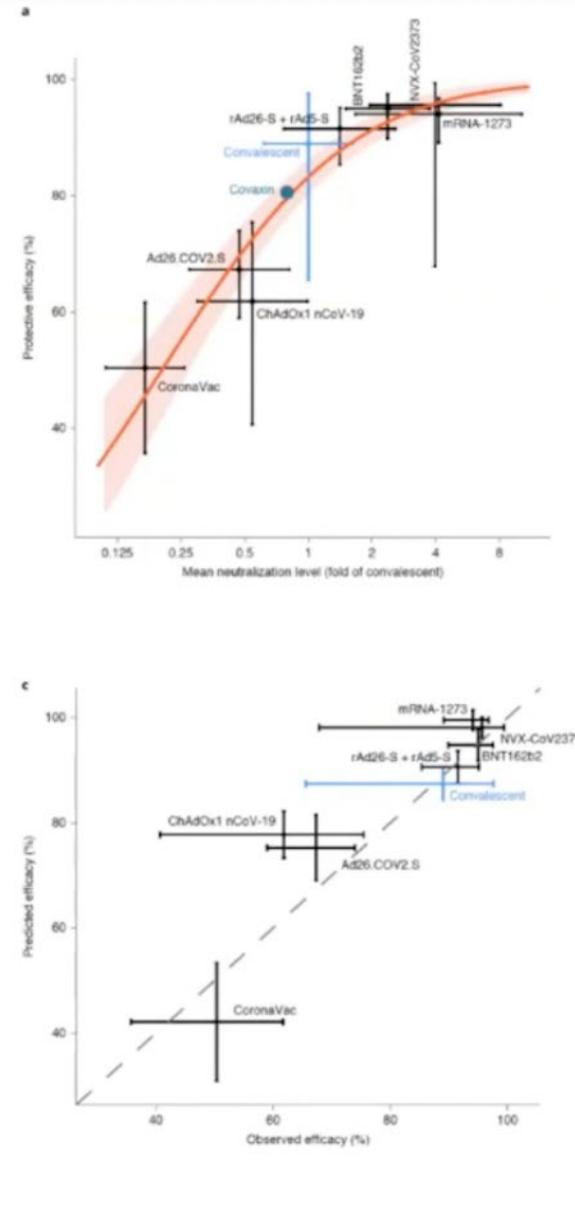
- ▶ Les méthodes de dosage des anticorps n'étant pas standardisées, les résultats obtenus ne peuvent être directement comparés.
- ▶ Cependant de nombreuses études ont comparé les taux d'anticorps obtenus après vaccination avec des sérums de convalescents.
- ▶ L'ensemble des vaccins donnent des taux d'anticorps (neutralisation) > à ceux retrouvés dans le serum de convalescents.
- ▶ Ce sont les vaccins les plus immunogènes qui donnent les meilleures efficacités dans les études cliniques et contre les variants β ou δ



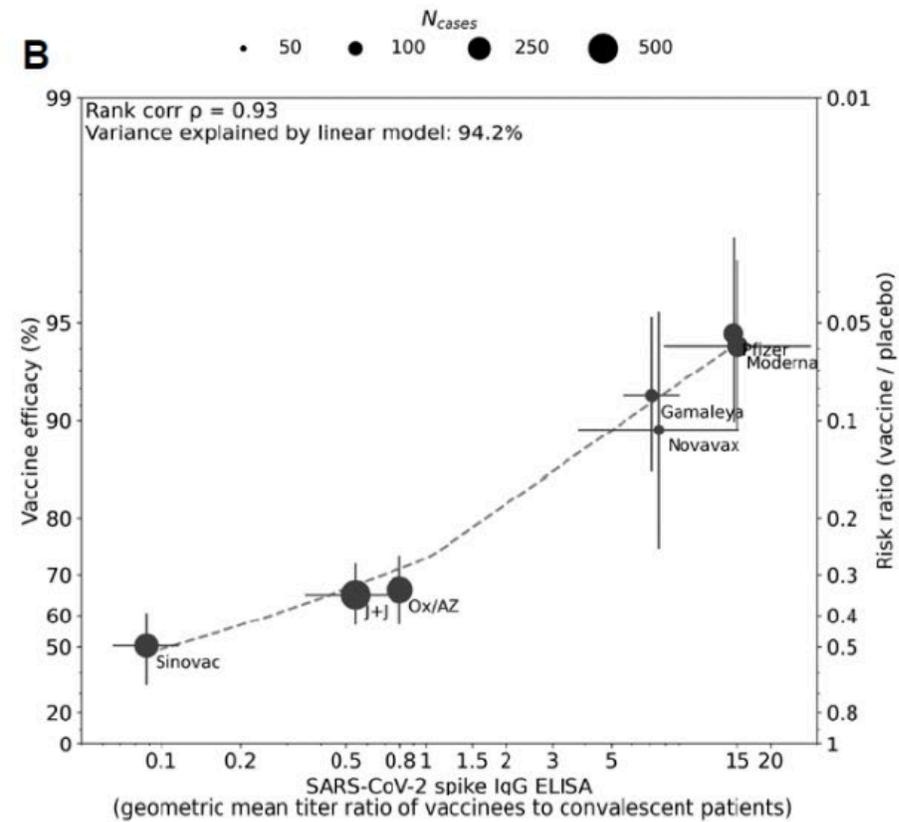
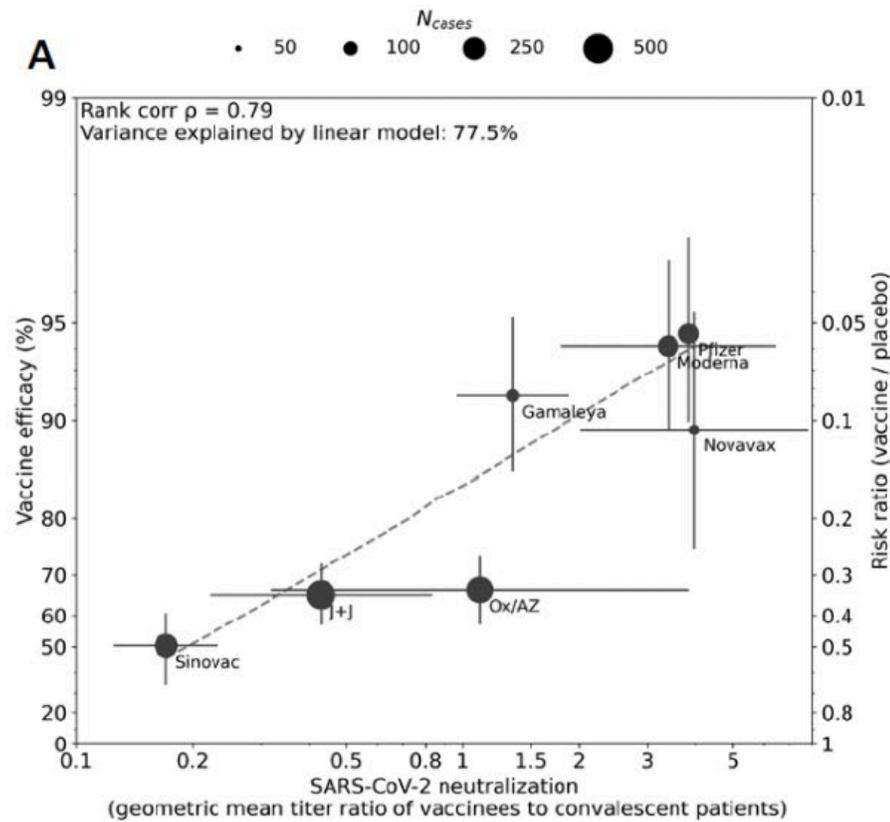
Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection

David S. Khoury^{1,9}, Deborah Cromer^{1,9}, Arnold Reynaldi¹, Timothy E. Schlub^{1,2}, Adam K. Wheatley³, Jennifer A. Juno³, Kanta Subbarao^{3,4}, Stephen J. Kent^{3,5,6}, James A. Triccas^{7,8} and Miles P. Davenport^{1,8}

May 17th 2021



Earle L et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.17.20200246v1e>



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

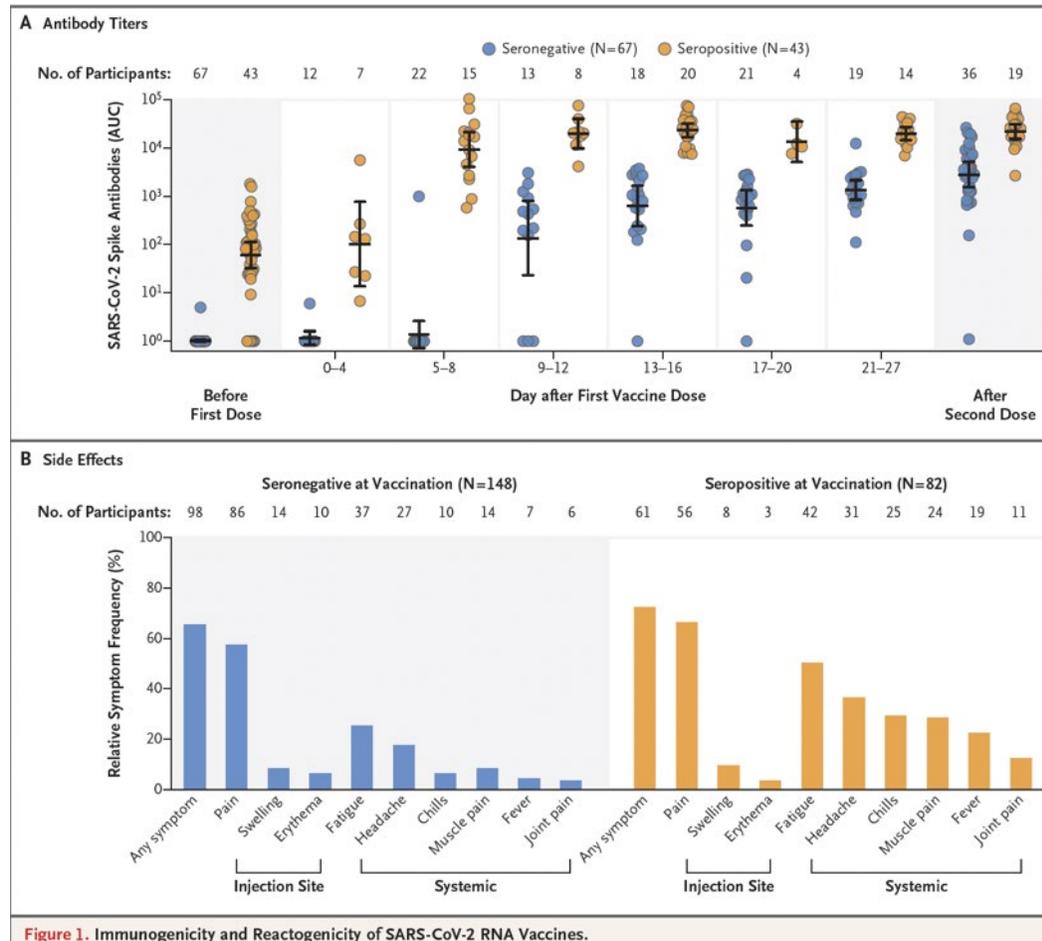
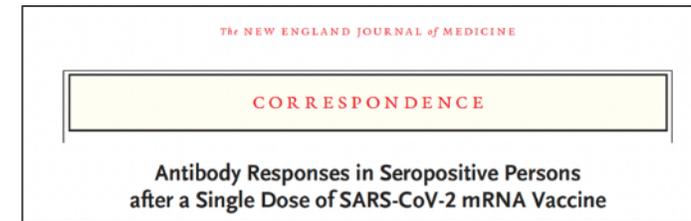


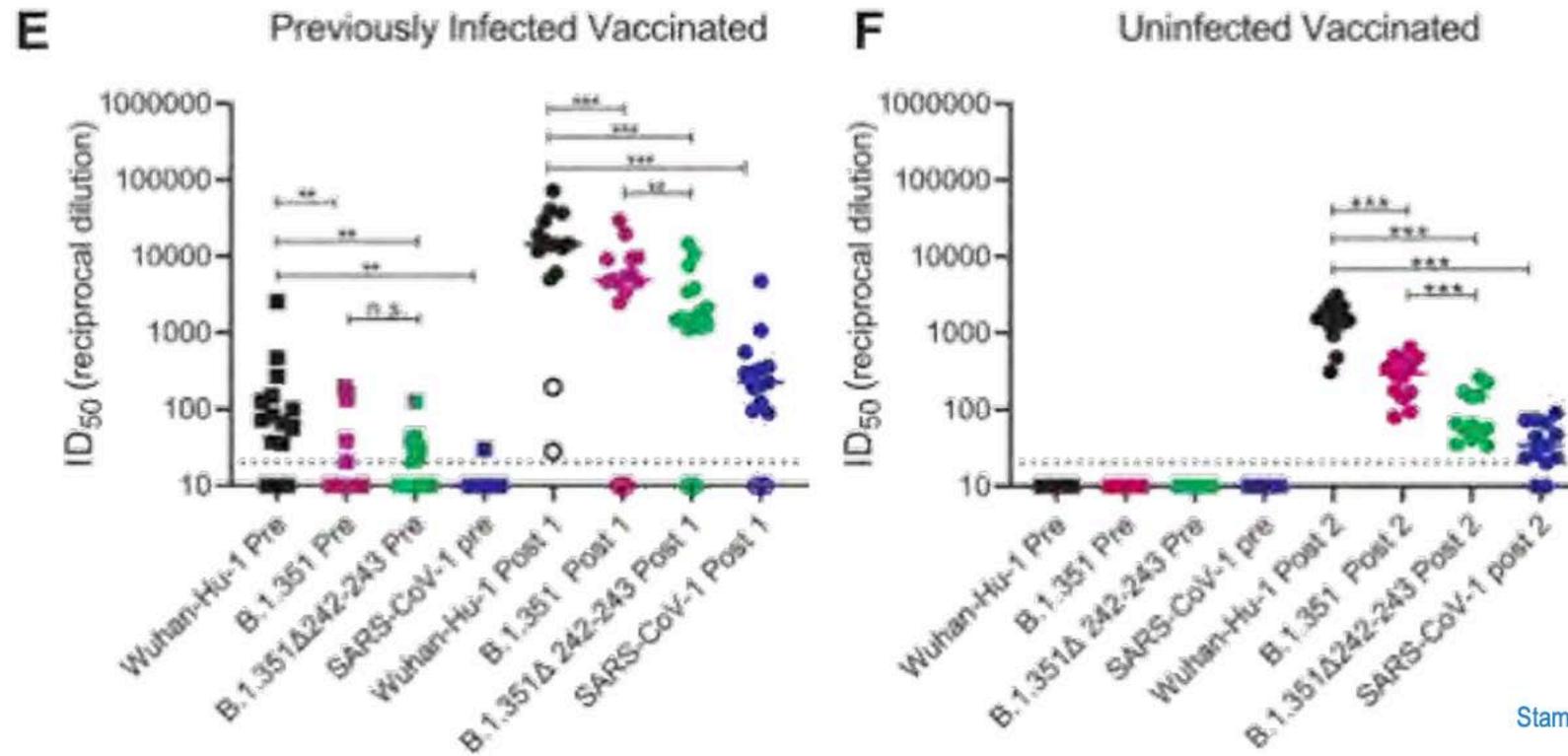
Figure 1. Immunogenicity and Reactogenicity of SARS-CoV-2 RNA Vaccines.



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

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

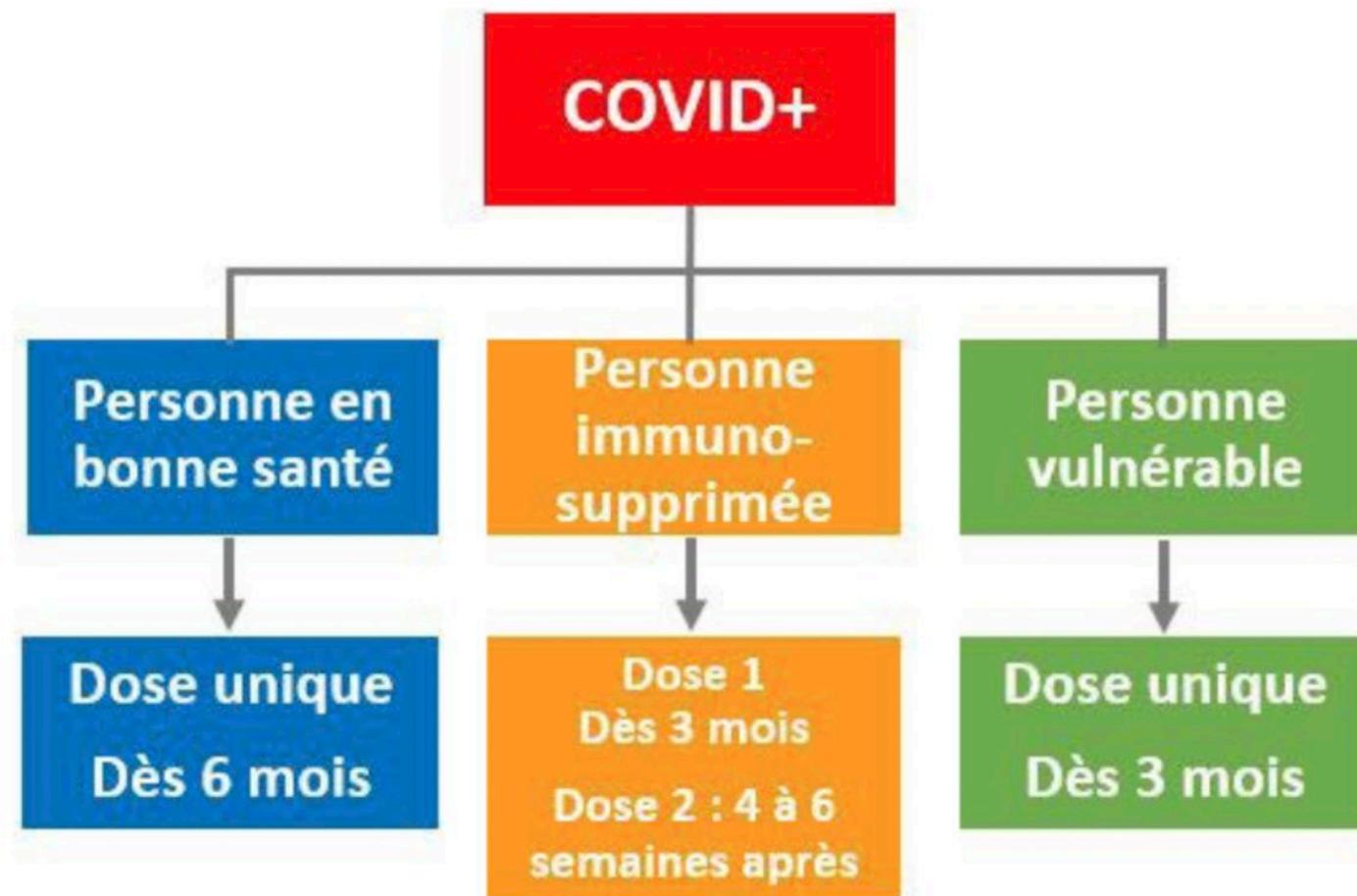
1 dose de vaccin à ARNm chez des patients préalablement infectés par le SARS-CoV-2 suscite des Ac neutralisant >> aux variants de moindre sensibilité



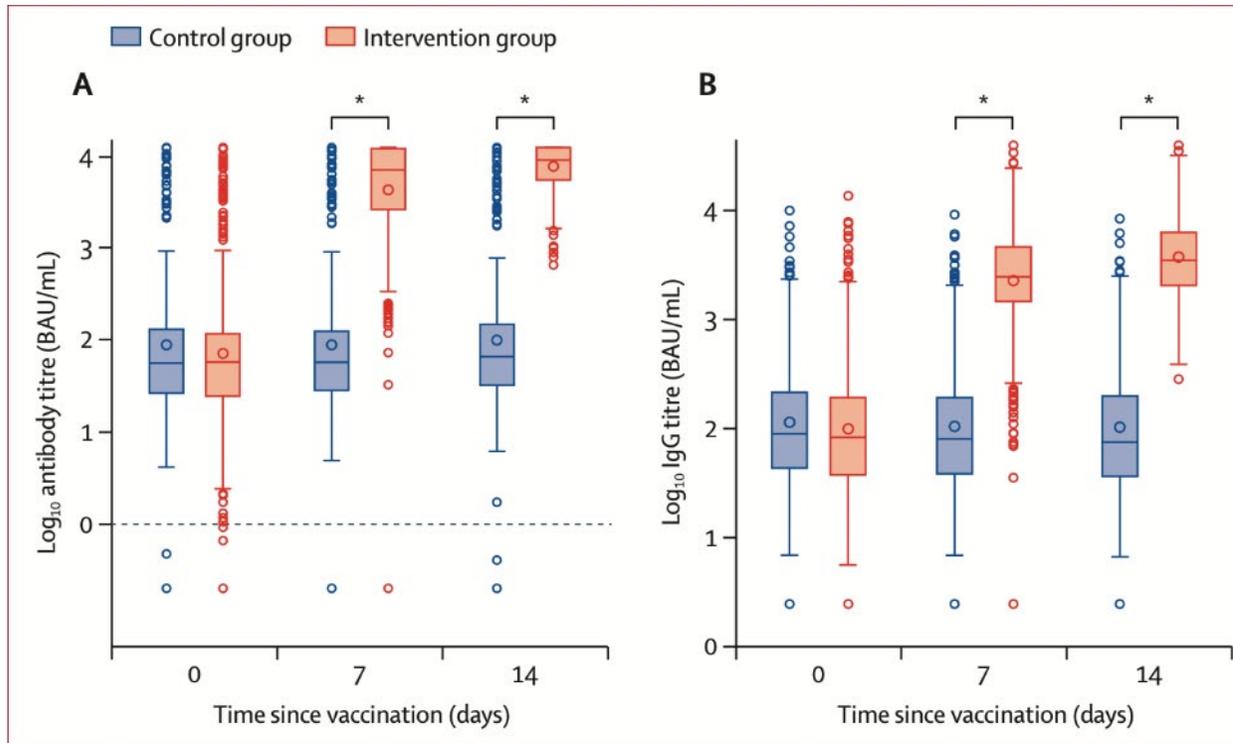
Stamatatos L, et al. Science. 2021;eabg9175.
doi:10.1126/science.abg9175

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

D'après InfoVac-Suisse



Vaccination « hétérologue » : Quelle immunogénicité et quelle tolérance ?



Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial



Alberto M Barobá*, Antonio J Carcas*, Mayte Pérez-Olmeda, Luis Castaño, María Jesús Bertran, Javier García-Pérez, Magdalena Campins

Vaccination hétérologue contre le SARS-CoV-2

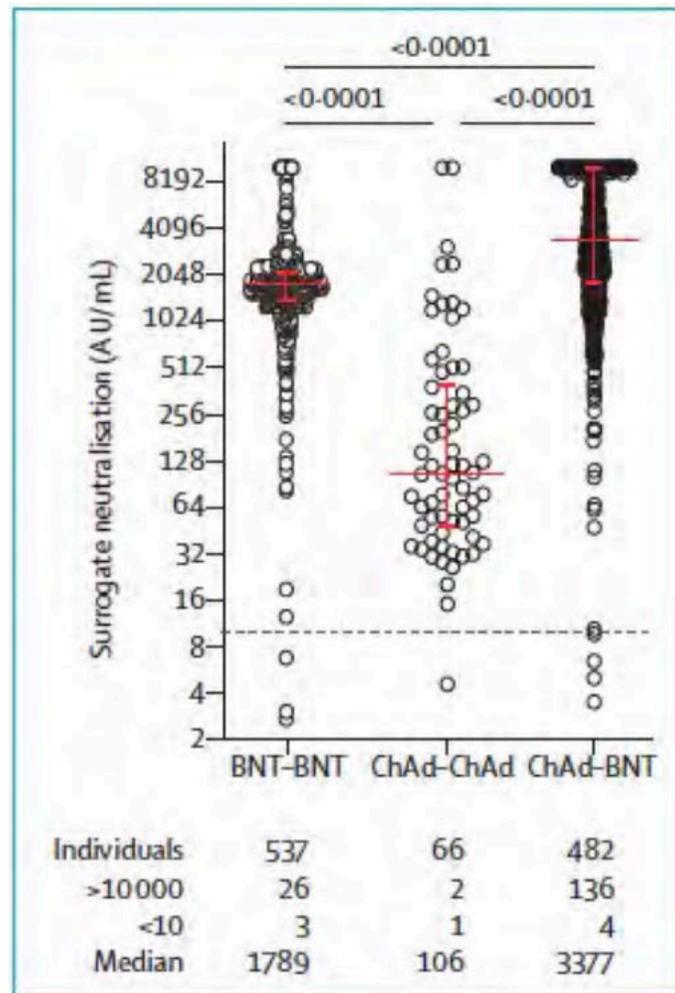


Figure: Comparison of surrogate neutralisation activity induced by homologous and heterologous COVID-19 vaccine regimens

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



Lancet Infect Dis 2021

Published Online

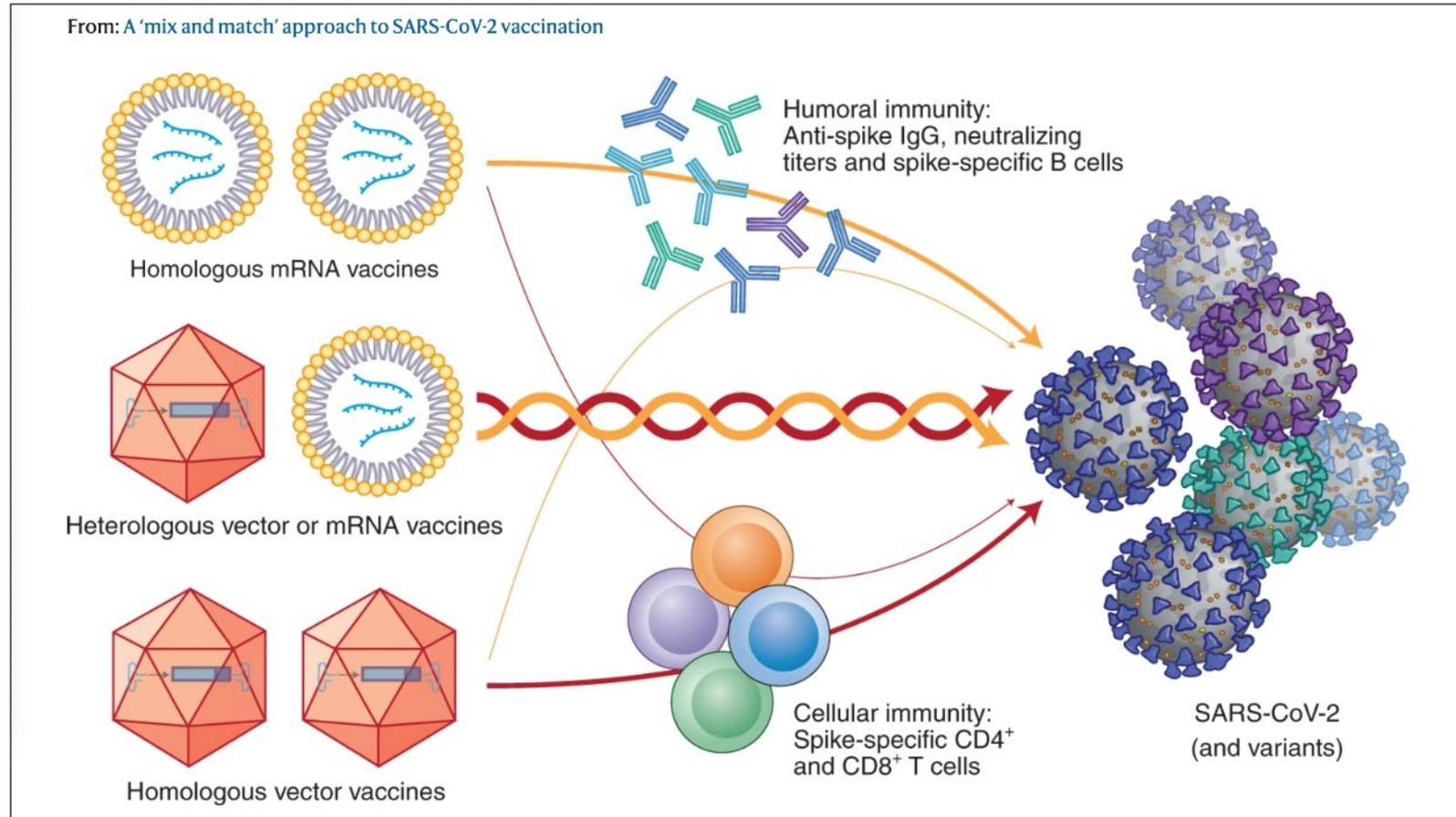
July 29, 2021

<https://doi.org/10.1016/>

Matthias Tenbuscht,

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

Vaccination « hétérologue » : Quelle immunogénicité et quelle tolérance ?



Echecs vaccinaux

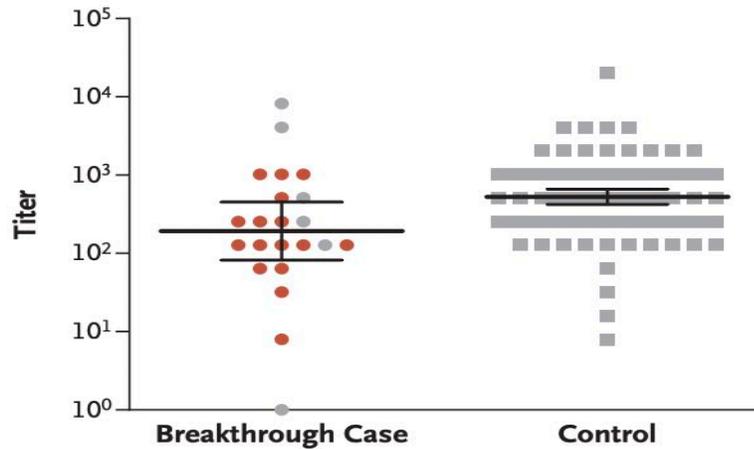
- ▶ **Les cas d'échecs vaccinaux** ↑ proportionnent à mesure que la couverture vaccinale ↑ alors que l'efficacité du vaccin est stable
- ▶ **Les échecs sont plus fréquents pour**
 - Les immunodéprimés
 - Les sujet âgés
 - Les lieux de rassemblement
 - Certains variants $\beta > \gamma > \delta$
- ▶ **--> Difficultés de communication**
 - Inquiétudes des services de santé locaux concernant l'efficacité
 - Le public peut être convaincu que les vaccins ne sont plus efficaces et que des doses de rappel sont nécessaires.
 - Il est important de communiquer sur les échecs qui sont rares et ne représentent qu'un « petit pourcentage » de cas

EHPAD

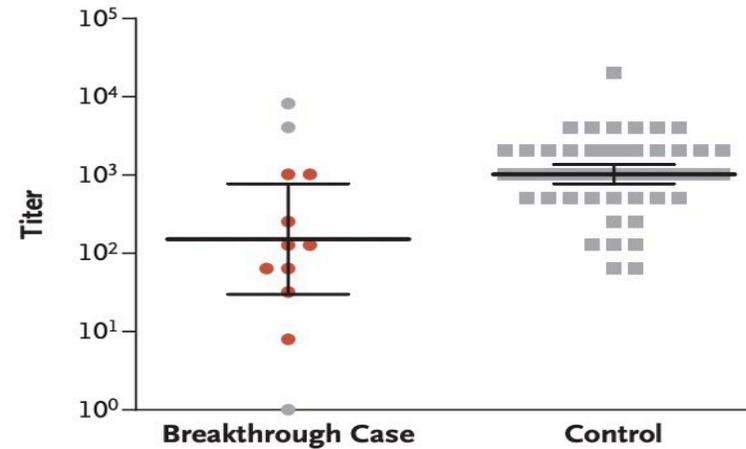
Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers

Moriah Bergwerk, M.B., B.S., Tal Gonen, B.A., Yaniv Lustig, Ph.D., Sharon Amit, M.D.,

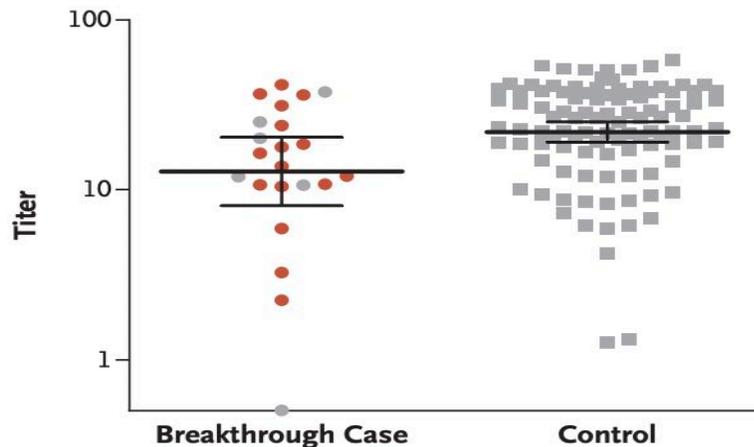
A Peri-infection Neutralizing Antibody Level



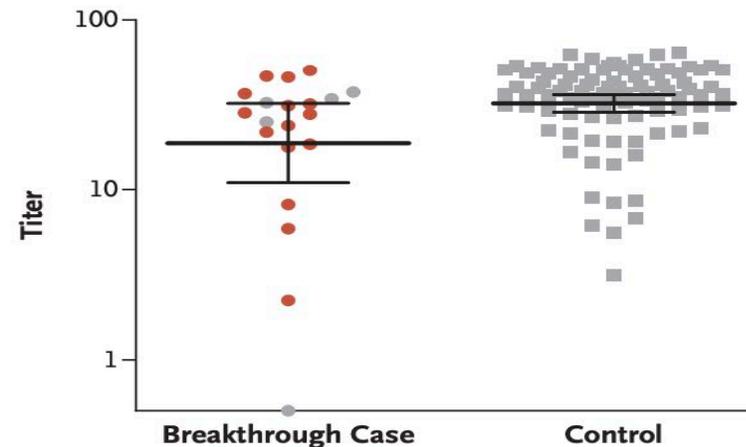
B Peak Neutralizing Antibody Level



C Peri-infection IgG Level



D Peak IgG Level

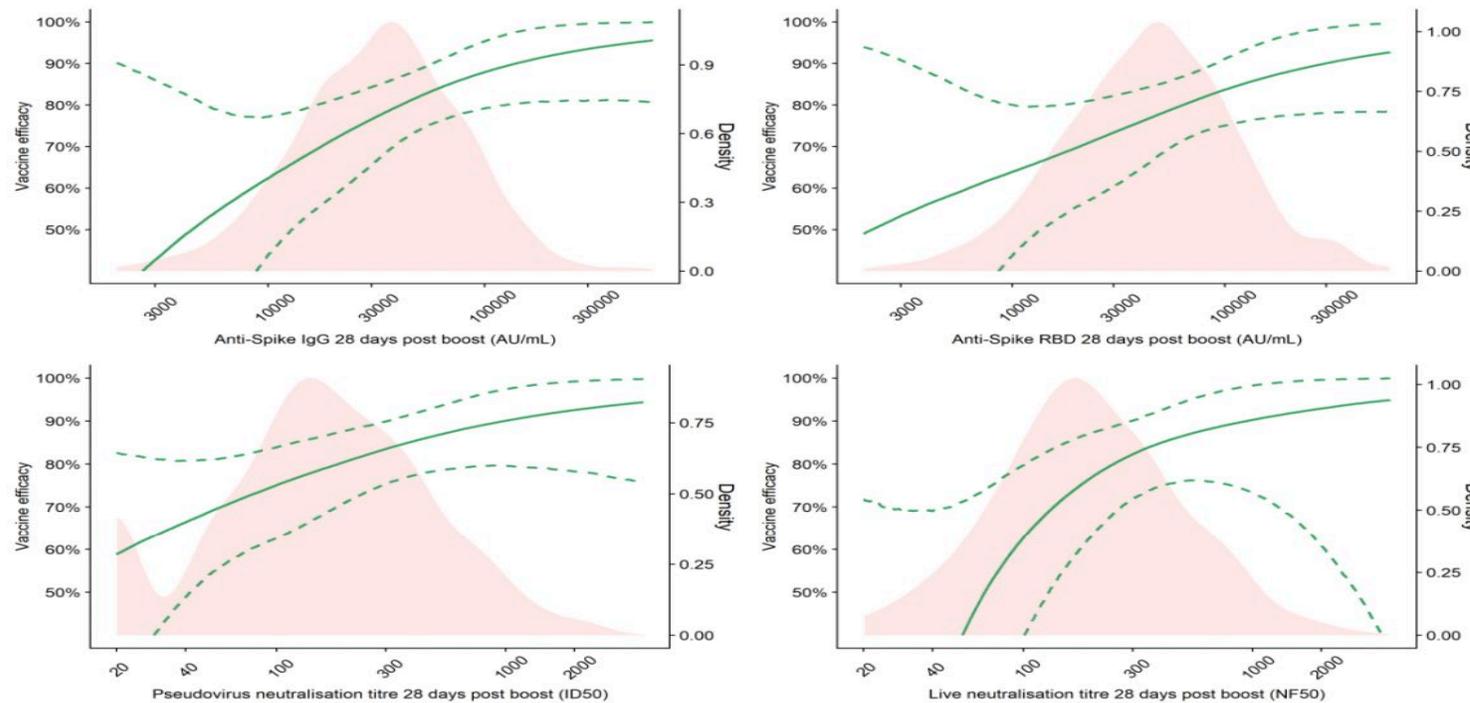


Ces 2 études montrent que les taux d'anticorps (neutralisation) sont significativement plus faibles chez les sujets infectés malgré un schéma de vaccination complet, mais ne retrouvent pas de seuil précis

Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection

Shuo Feng PhD¹, Daniel J. Phillips MMath¹, Thomas White PhD⁴, Homesh Sayal PhD⁴,

Figure 1C: Vaccine efficacy against primary symptomatic COVID-19 as a function of immune markers measured at day 28 post-second dose



Red shaded areas represent the immune marker density distribution. Green lines show the vaccine efficacy and green dotted lines are 95% bootstrapped confidence intervals for vaccine efficacy.

Ces 2 études montrent que les taux d'anticorps (neutralisation) sont significativement plus faibles chez les sujets infectés malgré un schéma de vaccination complet, mais ne retrouvent pas de seuil précis

Profil clinique des échecs de vaccination

ORIGINAL ARTICLE

Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines

Mark G. Thompson, Ph.D., Jefferey L. Burgess, M.D., M.P.H., Allison L. Naleway, Ph.D., Harmony Tyner, M.D., M.P.H., Sarang K. Yoon, D.O., Jennifer

Table 3. Viral RNA Load, Duration of Viral RNA Detection, Frequency of Febrile Symptoms, and Duration of Illness in Vaccinated and Unvaccinated Participants with SARS-CoV-2 Infection.*

Variable	Unvaccinated	Partially or Fully Vaccinated	Difference (95% CI)
Viral RNA load			
No. assessed	155	16	—
Mean — log ₁₀ copies/ml†	3.8±1.7	2.3±1.7	40.2 (16.3–57.3)‡
Duration of viral RNA detection			
No. assessed	155	16	—
Mean — days	8.9±10.2	2.7±3.0	6.2 (4.0–8.4)
Detection of viral RNA for >1 week — no./total no. (%)	113/156 (72.4)	4/16 (25.0)	0.34 (0.15–0.81)§
Febrile symptoms — no./total no. (%)¶	94/149 (63.1)	4/16 (25.0)	0.42 (0.18–0.98)
Total days of symptoms			
No. assessed	148	16	—
Mean — days	16.7±15.7	10.3±10.3	6.4 (0.4–12.3)
Days spent sick in bed			
No. assessed	147	15	—
Mean — days	3.8±5.9	1.5±2.1	2.3 (0.8–3.7)

Cette étude du CDC a étudié le profil clinique de ces échecs comparé aux cas survenus sans vaccination. La charge virale était inférieure en moyenne de 40%, le risque de fièvre inférieure à 59%, et la durée de la maladie inférieure de 2,3 jours. Toutes ces différences étaient significatives. Cette étude a cependant été réalisée avant le variant δ

Profil clinique des échecs de vaccination



Cette étude a cependant été réalisée avant le variant δ

- Une étude israélienne décrit une cohorte de 156 patients hospitalisés pour forme grave de COVID-19.
- Il s'agit essentiellement d'hommes âgés (> 70 ans) avec des comorbidités (96 %).
- Sur les six patients sans comorbidité, seuls trois présentaient une COVID-19 sévère, tous avec une issue favorable.
- Ces comorbidités étaient plus fréquentes que chez les sujets non vaccinés :
 - diabète (48% vs 27,9%-34,7%),
 - hypertension (71% vs 43,5%-62%),
 - insuffisance cardiaque (28% vs 5,8%-12,8%),
 - maladies pulmonaires chroniques (24% vs 7,4%-16,5%),
 - maladies rénales chroniques (32% vs 12,7%)
 - cancer (24% contre 4,8%-10,8%).

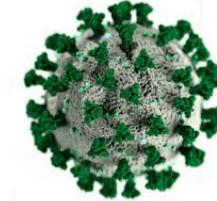
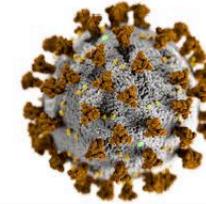
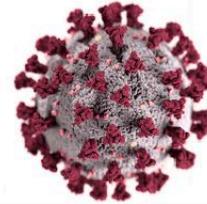
Les variants

- 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)
- Plusieurs mutations « avantageuses » sur une souche → variants

Les variants : trois catégories

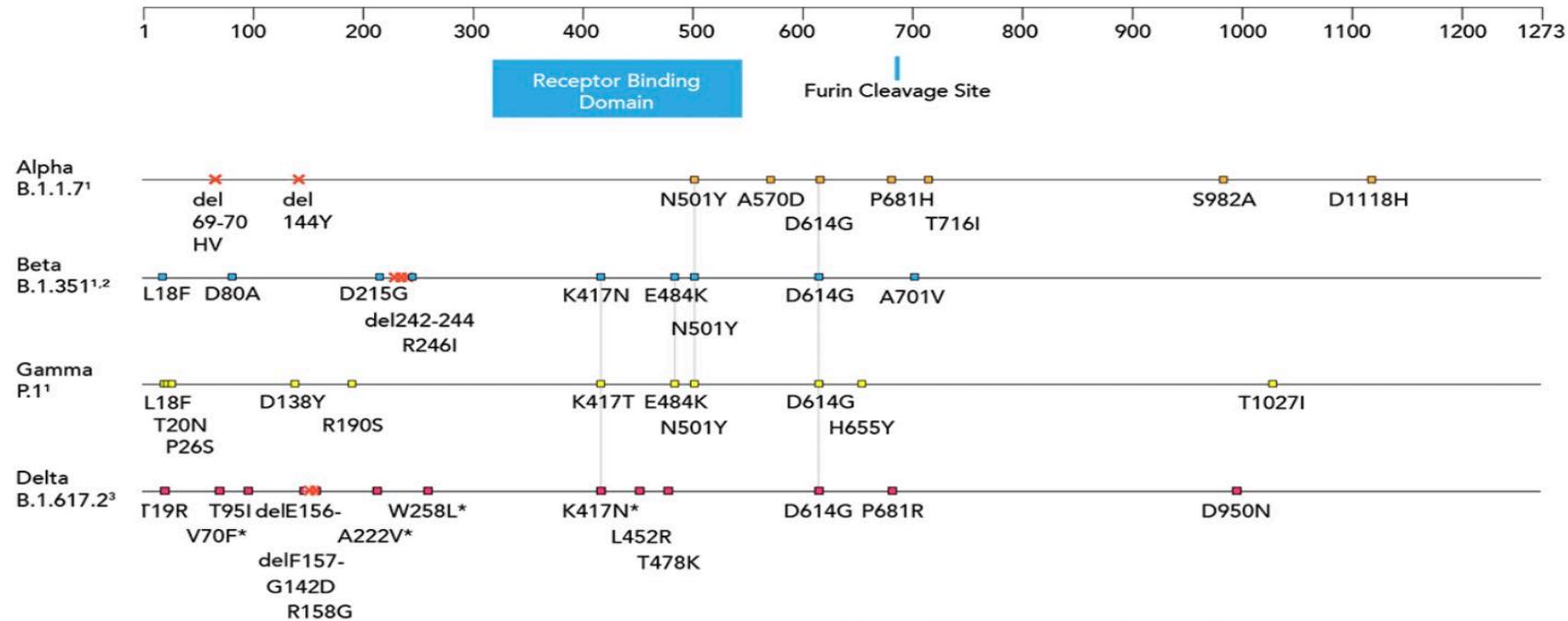
- ▶ **Variant préoccupant, ou VOC** « variant of concern » :
 - ▶ Augmentation de la transmissibilité ou impact défavorable sur l'épidémiologie du COVID-19 (ex. échappement à l'immunité naturelle post-infection) ;
 - ▶ Augmentation de la gravité ou changement de présentation clinique ;
 - ▶ Diminution de l'efficacité des mesures de contrôle et de prévention mises en place.
- ▶ **Variant à suivre, ou VOI** « variant under investigation » ou « variant of interest » :
 - ▶ Transmission communautaire ou multiples cas confirmés ou clusters, ou détecté dans de multiples pays.
- ▶ **Variant en cours d'évaluation, ou VUM** (« variant under monitoring »):
 - ▶ Absence d'élément virologique, épidémiologique ou clinique probant en faveur d'un impact en santé publique en France ou à l'international, malgré la présence de mutations partagées avec un ou plusieurs variants préoccupant(s) / à suivre.

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	<ul style="list-style-type: none"> • 50% increased transmission • Minimal impact on neutralization by convalescent or vaccine sera • No impact on antibody therapies 	<ul style="list-style-type: none"> • 50% increased transmission • Significantly reduced efficacy of some antibodies • Reduced neutralization by convalescent or vaccine sera 	<ul style="list-style-type: none"> • Significantly reduced efficacy of some antibodies • Reduced neutralization by convalescent or vaccine sera 	<ul style="list-style-type: none"> • Increased transmission • Potential reduced antibody efficacy • Potential reduced neutralization by vaccine sera

Les variants



*Detected in some sequences but not all.

¹https://cov-lineages.org/global_report.html

²<https://doi.org/10.1101/2021.01.25.428137>

³<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>

Les variants dits "indiens" ou δ sont les plus préoccupants (ou lignage B. 1.617)

- **Associent**
 - une transmissibilité sans précédent
 - un certain degré de résistance à l'immunité acquise par la maladie antérieure ou la vaccination
 - Possiblement une gravité accrue
- Représentent maintenant la **majorité des souches circulantes** dans le Monde → la reprise épidémique est clairement liée au δ

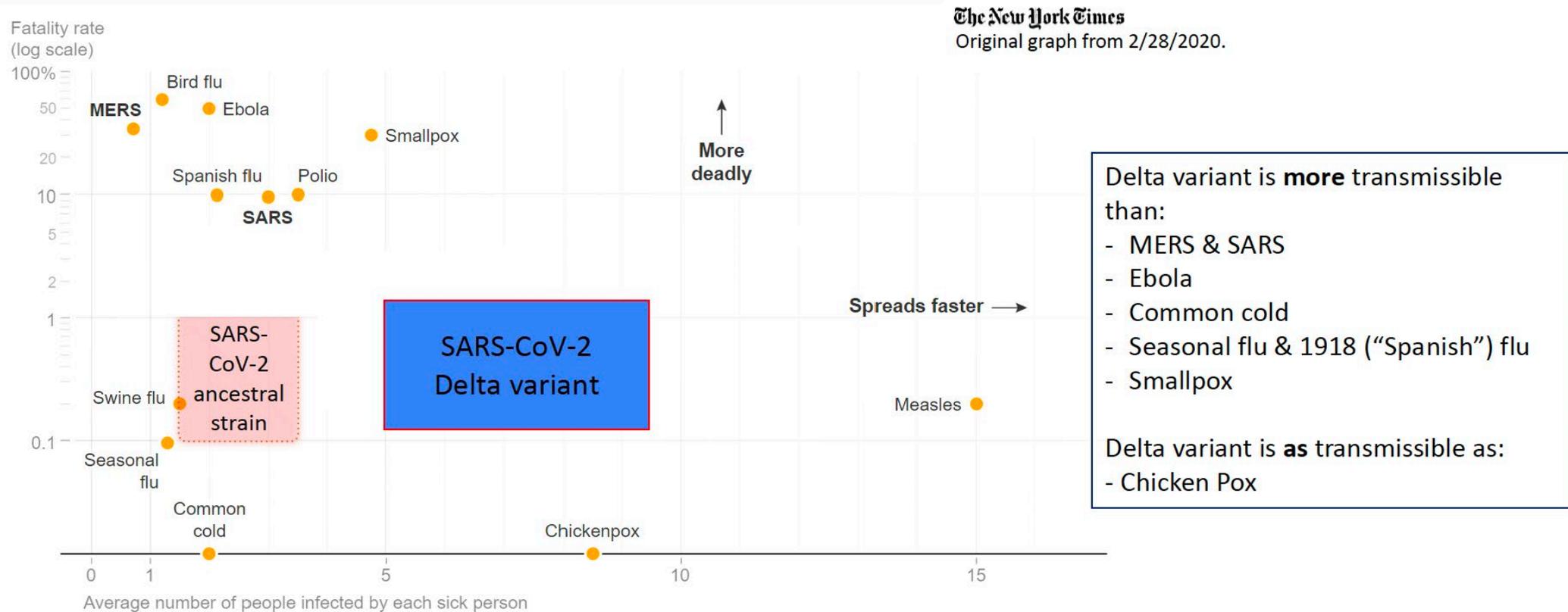
Les variants dits "indiens" ou δ sont les plus préoccupants (ou lignage B. 1.617)

- **Ont en commun**
 - les mutations D614G, L452R (augmentant l'affinité du virus pour le récepteur) et P681R (facilitant la fusion virus et cellule hôte)
 - la mutation E484Q (responsable d'e l'échappement immunitaire)
- **Charge virale plus élevée // souches initiales**
- **R0 2,5-3 \rightarrow \geq 6** expliquant
 - la brutalité de la reprise épidémique
 - la multiplication des situations d'hyper contamination

Les variants dits "indiens" ou δ sont les plus préoccupants (ou lignage B. 1.617)

- Infection touche actuellement surtout des **sujets jeunes**
 - (> 50 % ont entre 12 et 30 ans)
 - pas vaccinés
- **Echecs de vaccination** après 2 doses surviennent à tout âge mais $\uparrow \uparrow \uparrow$ avec l'âge
- Le variant δ n'impacte pas les résultats des tests de diagnostic au contraire, vu l'importance de la charge virale on peut penser que **les tests antigéniques soient encore plus sensibles.**

Transmission of Delta variant vs. ancestral strain and other infectious diseases



Note: Average case-fatality rates and transmission numbers are shown. Estimates of case-fatality rates can vary, and numbers for the new coronavirus are preliminary estimates.

Charge virale et Variant δ

- Le nombre de Ct en PCR est plus faible pour le δ (16,5) comparée aux autres (19) non seulement chez les non vaccinés mais aussi chez les vaccinés
Une étude chinoise (à confirmer) retrouve 1000 fois plus de virus dans les prélèvements que dans les souches ancestrales de Wuhan il y a d'un an

De toute façon \rightarrow charge virale $\uparrow\uparrow$

- En cas de symptômes, la charge virale semble aussi élevée en cas d'échec de vaccination que chez des sujets non vaccinés \rightarrow *possibilité de contagiosité aussi forte chez les vaccinés en échec, mais*
 - Les échecs de vaccination sont l'exception et pas la règle*
 - La durée de positivité semble moins longue chez les vaccinés*

On ne peut pas dire que la vaccination ne protège pas de la transmission avec le δ

Charge virale et Variant δ

- La **durée de positivité** de la PCR avec le variant δ (ct > 30) est plus longue : 18 jours contre 13 jours ; elle serait plus courte chez les vaccinés
- Les **clusters** ont une taille > importante pour le δ
- Le **risque de réinfection** plus élevé :
aOR 1,46 (IC 1,03-2,05) // au variant α si ... l'infection antérieure est ≥ 180 jours

Le variant δ engendre t'il des formes plus graves ?

Aucune certitude

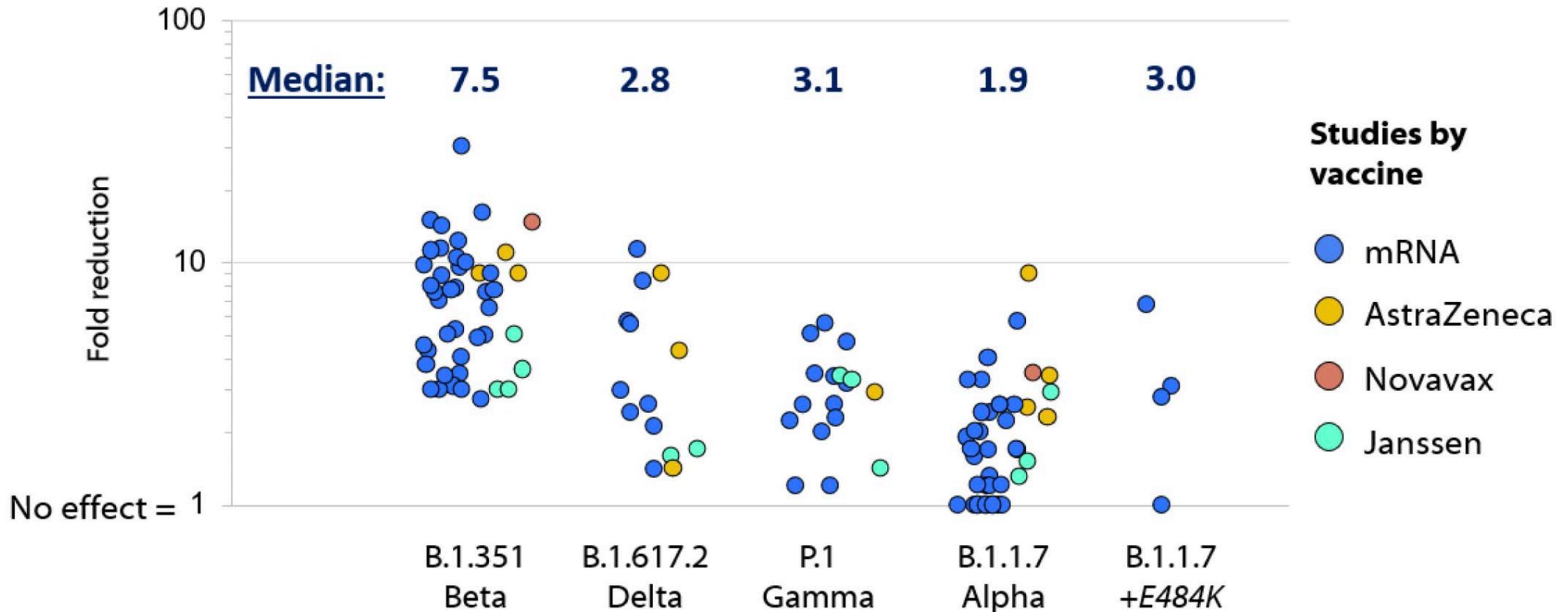
- La charge virale élevée et les modèles animaux le laissaient craindre...
- Les études cliniques semblent le confirmer
 - ✓ Canada : Risque plus élevé
 - d'hospitalisation [aOR 2,20 (IC 1,93-2,53)],
 - d'admission en réanimation aOR 3,87 (IC 2,98-4,99)]
 - de décès [aOR 2,37 (IC 1,50-3,30)]
 - ✓ Singapour : probabilité plus élevée de besoin en oxygène, d'admission en USI ou de décès [* aOR 4,90 (IC 1,43-30,78)] et pneumonie [aOR 1,88 (IC 0,95-3,76)]
 - ✓ Écosse : Risque plus élevé d'hospitalisation [HR 1,85 (IC 1,39-2,47)]

Le variant δ engendre t'il des formes plus graves ?

Aucune certitude

- La dissociation « relative » entre le nb de cas qui $\uparrow\uparrow$ très rapidement et la charge hospitalière relativement modeste initialement (en Angleterre, Israël ou France...) était liée au fait
 - du délai entre l'infection et les formes graves
 - du % relativement élevé de sujets vaccinés
 - du jeune âge des sujets touchés pour l'instant...
- Dans un second temps, on peut craindre que l'épidémie touche des populations plus fragiles
 - Non vaccinées
 - Incomplètement vaccinées
 - Ou plus susceptibles de présenter des échecs de vaccination
- Importance des mesure barrières y compris le masque en milieu fermé
- Rôle d'une troisième dose

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



Efficacité des vaccins sur les variants

CORRESPONDENCE

**Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine
 against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants**
Table 1. Vaccine Effectiveness against Infection and against Disease in Qatar.

Type of Infection or Disease	PCR-Positive Persons		PCR-Negative Persons		Effectiveness (95% CI)*
	Vaccinated	Unvaccinated	Vaccinated	Unvaccinated	
	<i>number of persons</i>				<i>percent</i>
Infection					
PCR-confirmed infection with the B.1.1.7 variant†					
After one dose	892	18,075	1241	17,726	29.5 (22.9–35.5)
≥14 days after second dose	50	16,354	465	15,939	89.5 (85.9–92.3)
PCR-confirmed infection with the B.1.351 variant‡					
After one dose	1329	20,177	1580	19,926	16.9 (10.4–23.0)
≥14 days after second dose	179	19,396	698	18,877	75.0 (70.5–78.9)
Disease§					
Severe, critical, or fatal disease caused by the B.1.1.7 variant					
After one dose	30	468	61	437	54.1 (26.1–71.9)
≥14 days after second dose	0	401	20	381	100.0 (81.7–100.0)
Severe, critical, or fatal disease caused by the B.1.351 variant					
After one dose	45	348	35	358	0.0 (0.0–19.0)
≥14 days after second dose	0	300	14	286	100.0 (73.7–100.0)
Severe, critical, or fatal disease caused by any SARS-CoV-2					
After one dose	139	1,966	220	1,885	39.4 (24.0–51.8)
≥14 days after second dose	3	1,692	109	1,586	97.4 (92.2–99.5)

ORIGINAL ARTICLE

Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant

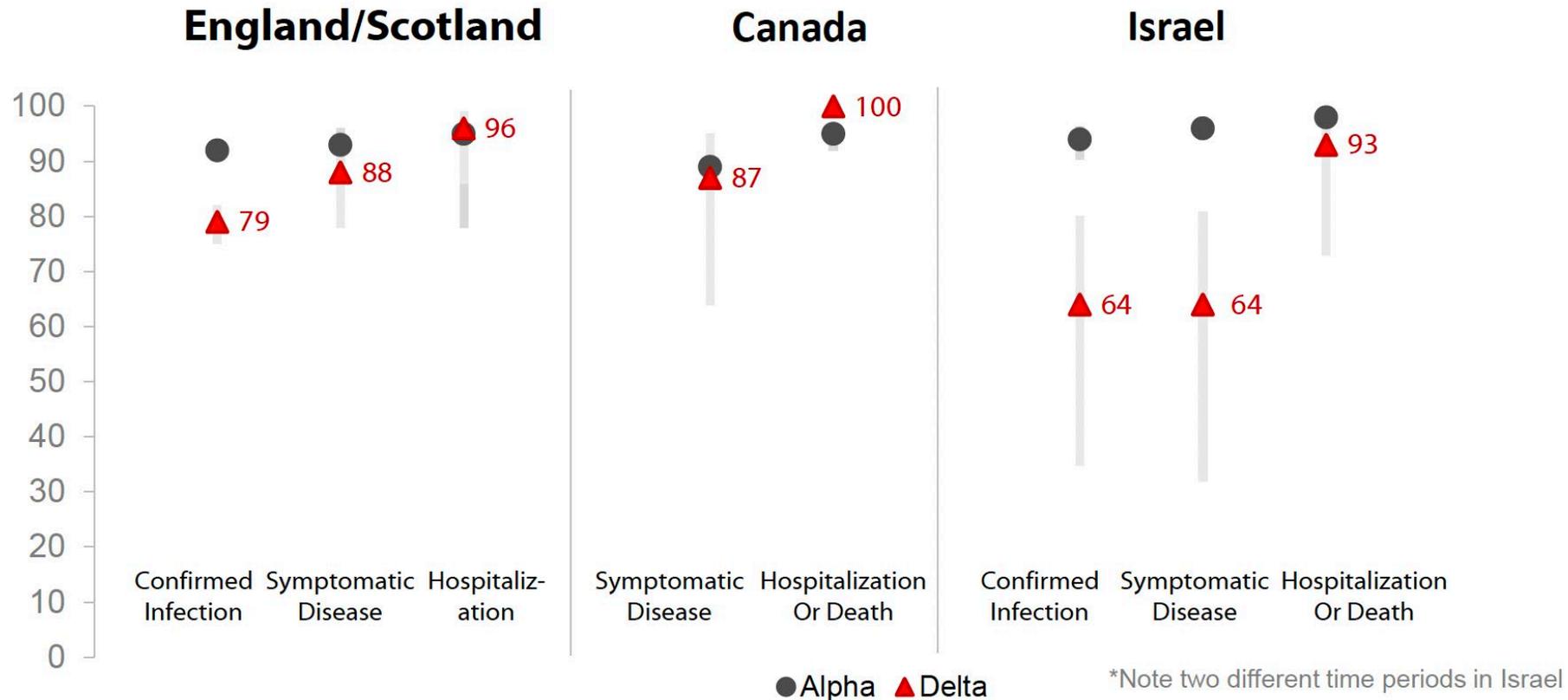
Jamie Lopez Bernal, F.F.P.H., Ph.D., Nick Andrews, Ph.D.,

Table 2. Vaccine Effectiveness against the Alpha Variant or S Target–Negative Status and the Delta Variant or S Target–Positive Status, According to Dose and Vaccine Type.*

Vaccination Status	Test-Negative Status		Alpha Variant or S Target–Negative Status		Delta Variant or S Target–Positive Status		
	Controls	Cases	Case:Control Ratio	Adjusted Vaccine Effectiveness (95% CI)	Cases	Case:Control Ratio	Adjusted Vaccine Effectiveness (95% CI)
	<i>no.</i>	<i>no.</i>		%	<i>no.</i>		%
Unvaccinated	96,371	7313	0.076	Reference	4043	0.042	Reference
Any vaccine							
Dose 1	51,470	2226	0.043	48.7 (45.5–51.7)	1493	0.029	30.7 (25.2–35.7)
Dose 2	23,993	143	0.006	87.5 (85.1–89.5)	340	0.014	79.6 (76.7–82.1)
BNT162b2 vaccine							
Dose 1	8,641	450	0.052	47.5 (41.6–52.8)	137	0.016	35.6 (22.7–46.4)
Dose 2	15,749	49	0.003	93.7 (91.6–95.3)	122	0.008	88.0 (85.3–90.1)
ChAdOx1 nCoV-19 vaccine							
Dose 1	42,829	1776	0.041	48.7 (45.2–51.9)	1356	0.032	30.0 (24.3–35.3)
Dose 2	8,244	94	0.011	74.5 (68.4–79.4)	218	0.026	67.0 (61.3–71.8)

Efficacité des vaccins sur les variants α et δ

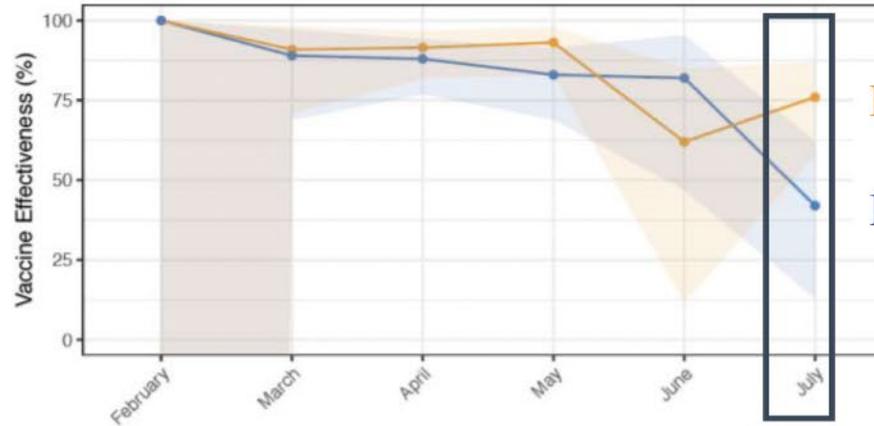
Pfizer 2-Dose Vaccine Effectiveness for Alpha vs. Delta



VE against Infection and Hospitalization July vs. Jan-May

Mayo Clinic Health System, Minnesota, n=25,589

SARS-CoV-2 Infection

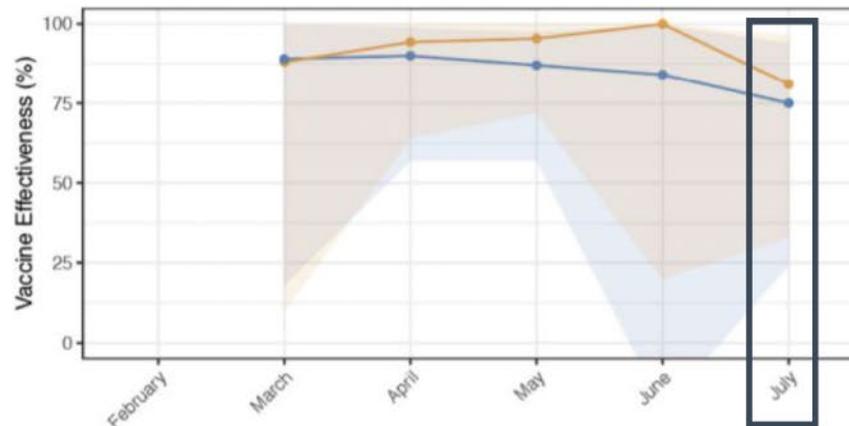


Moderna: 76% (95% CI: 58%-87%)

Pfizer: 42% (95% CI: 13%- 62%)

Delta prevalence increased from 0.7% in May to >70% in July

COVID-19 Hospitalization



Moderna: 81% (95% CI: 33%-96%)

Pfizer: 75% (95% CI: 24%- 94%)

Puranik et al. medRxiv:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.06.21261707v2>

Immunité naturelle plus efficace que la vaccination sur δ ?

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

Etude Israélienne non encore publiée dans un journal
 Gazit S, Shlezinger R, Perez G
<https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262415>

Comparant le taux d'échec du variant δ , 6 mois après vaccination ou infection, les sujets vaccinés ont significativement plus d'échec que les infectés

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

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

Immunité naturelle plus efficace que la vaccination sur δ ?

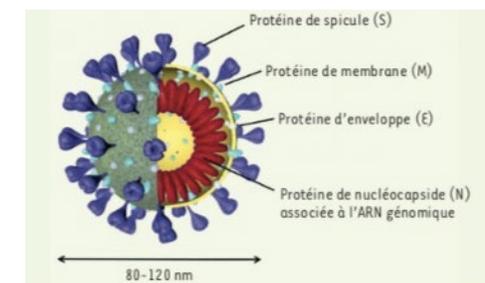
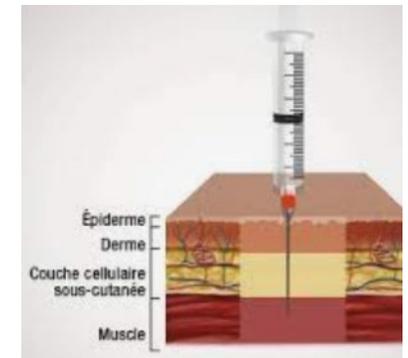
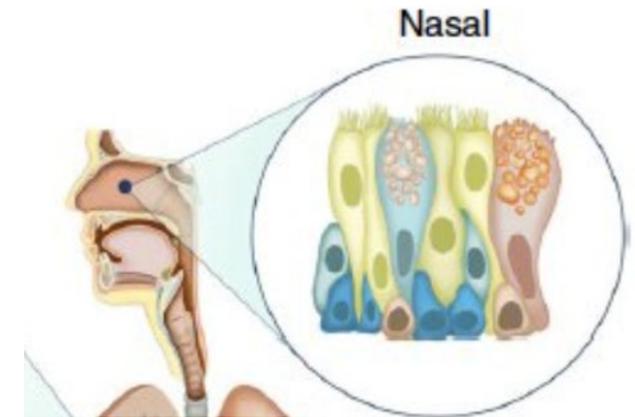
Avant les variants, les études

- montraient que les taux d'Ac anti spike étaient >>> 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 :

- L'infection naturelle suscite une infection muqueuse avec production d'IgA et de cellules immunitaires spécifiques dans la muqueuse.
- La 2^{ème} est que les autres anticorps (en dehors de la spike), induits par l'infection pourraient exercer aussi un rôle protecteur.
- La 3^{ème} est qu'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 ?)

Enfin la proportion du type d'anticorps anti-spike (RDB ou autres) est peut-être différente.

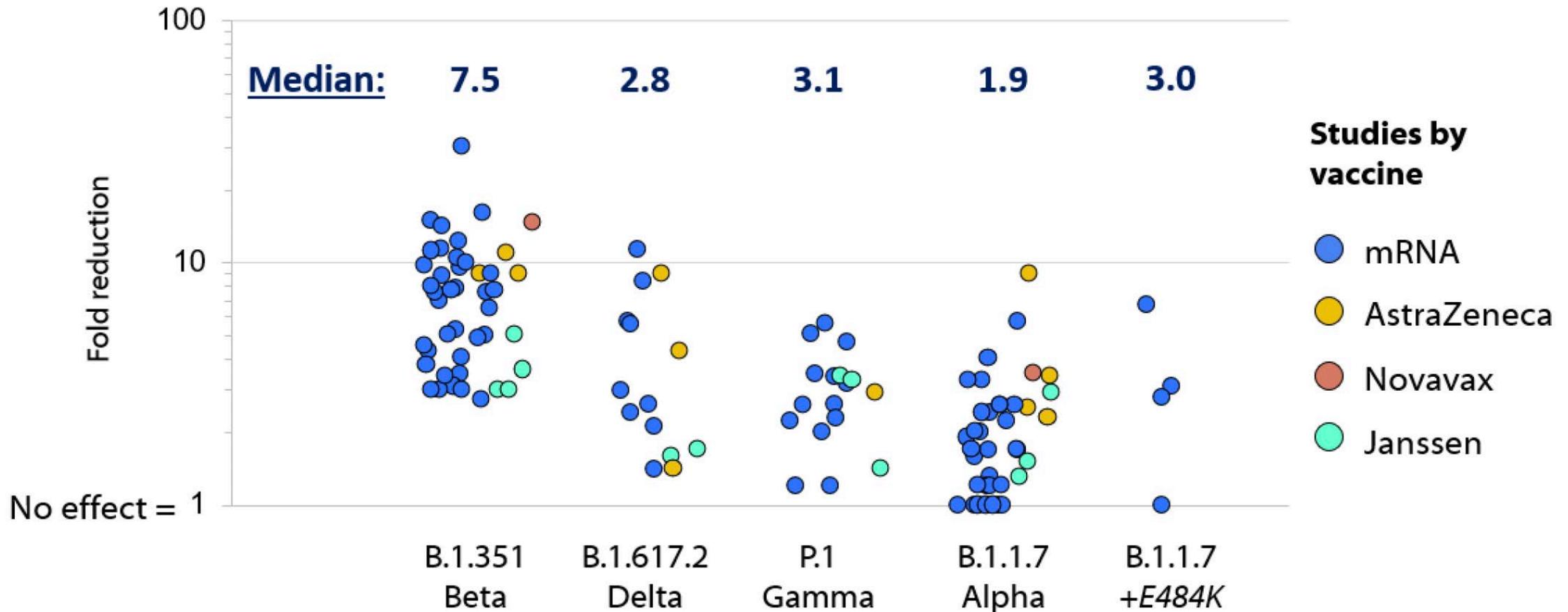


Existe-t-il des preuves de l'efficacité des rappels ?

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]

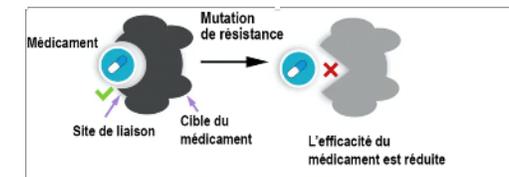
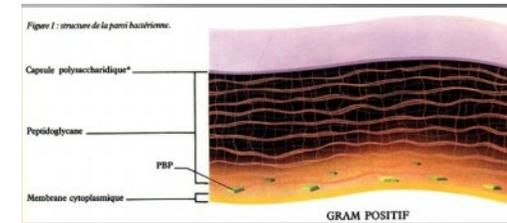
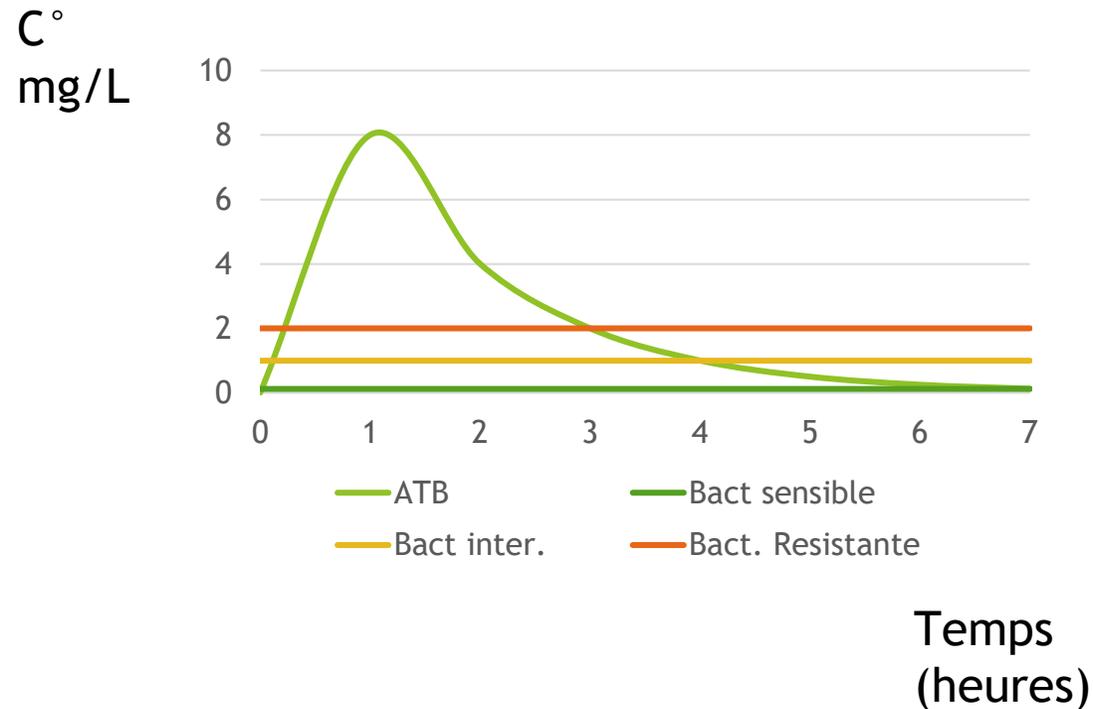
Bar-On Y, Goldberg Y, Mandel M et al.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.27.21262679v1>

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

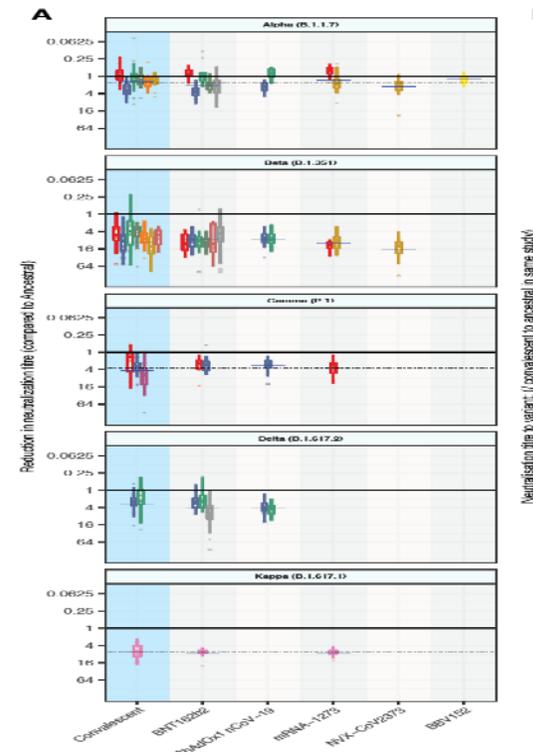
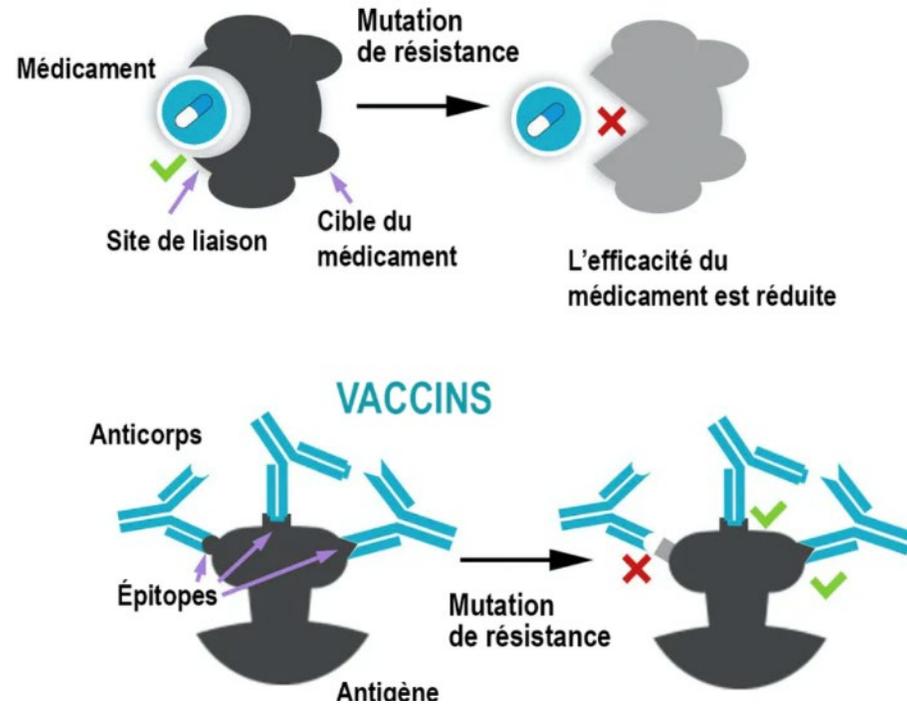


Est-ce si différent de la diminution de la sensibilité aux antibiotiques de certaines bactéries ?

C° antibiotiques et CMI (PK/PD)



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

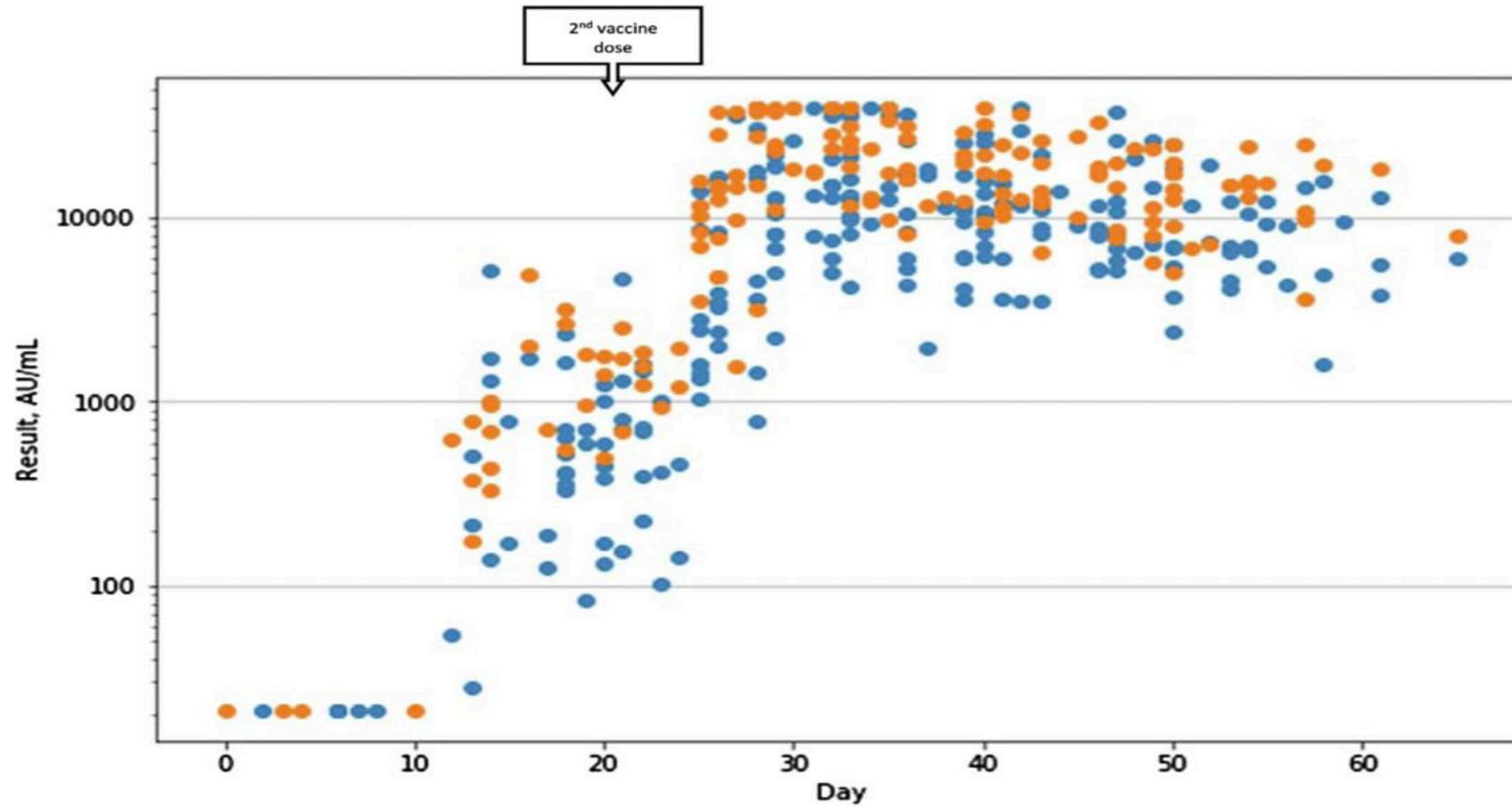


<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.11.21261876v1>

Short communication

Kinetics of SARS-CoV-2 anti-S IgG after BNT162b2 vaccination

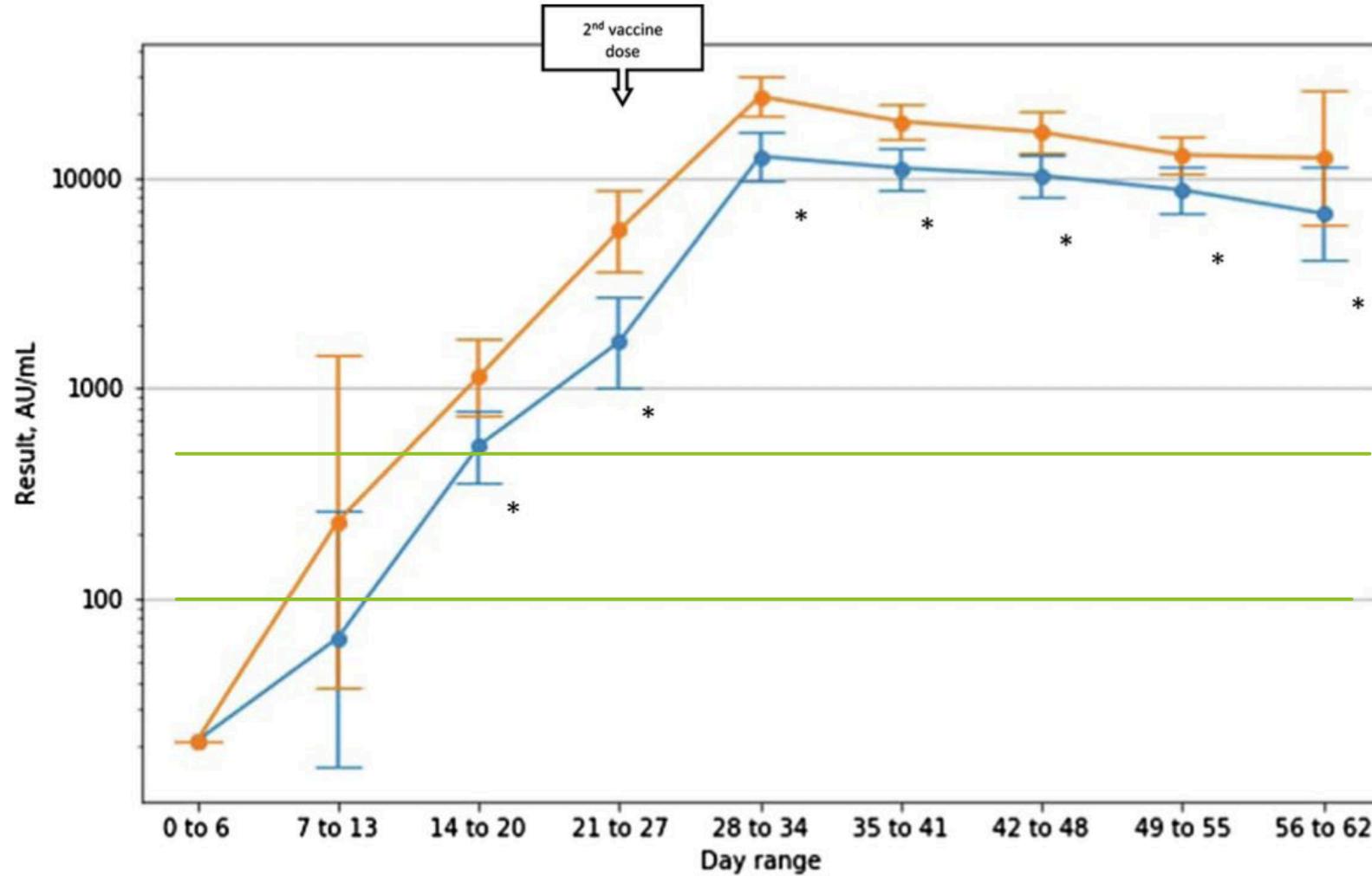
Daniel Grupel^{a,*}, Sivan Gazit^b, Licita Schreiber^c, Varda Nadler^c, Tamar Wolf^c, Rachel Lazar^c, Lia Supino-Rosin^c, Galit Perez^b, Asaf Peretz^d, Amir Ben Tov^{b,e}, Miri Mizrahi-Reuveni^f, Gabriel Chodick^{a,g}, Tal Patalon^h



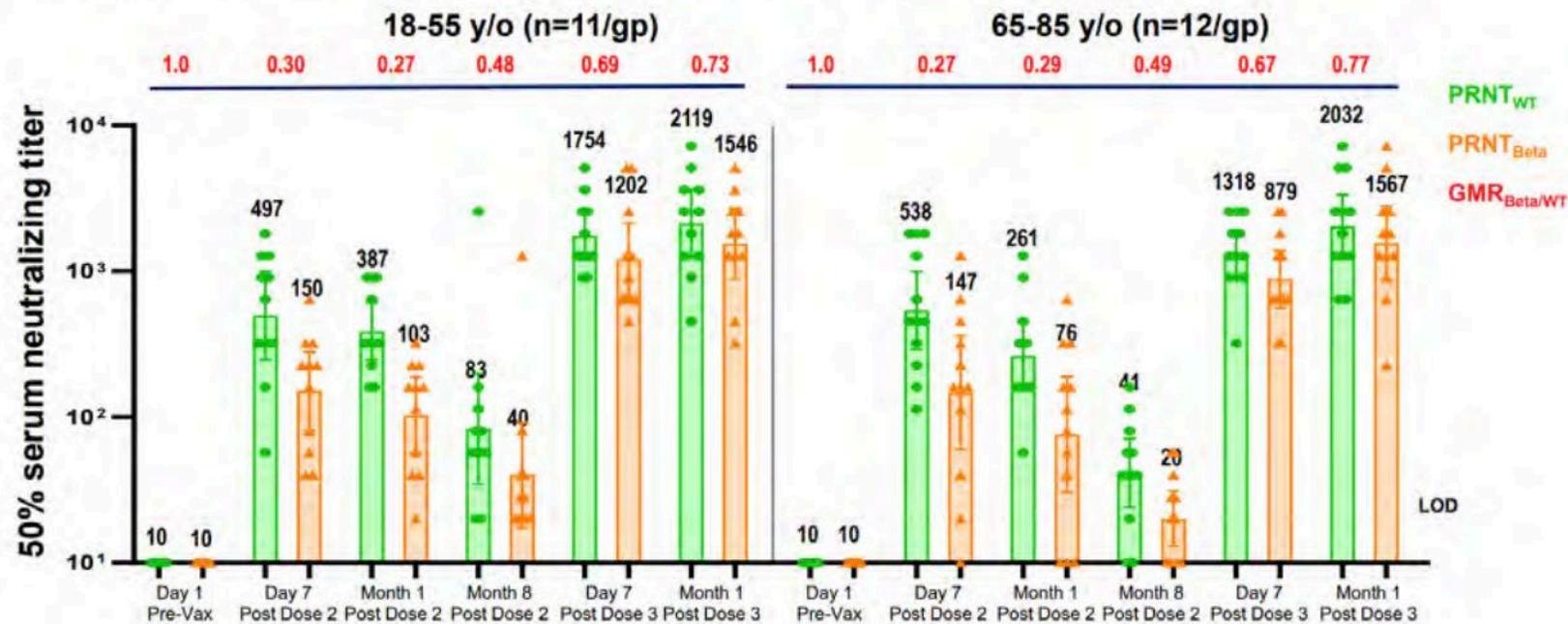
Short communication

Kinetics of SARS-CoV-2 anti-S IgG after BNT162b2 vaccination

Daniel Grupel^{a,*}, Sivan Gazit^b, Licita Schreiber^c, Varda Nadler^c, Tamar Wolf^c, Rachel Lazar^c, Lia Supino-Rosin^c, Galit Perez^d, Asaf Peretz^d, Amir Ben Tov^{b,e}, Miri Mizrahi-Reuveni^f, Gabriel Chodick^{a,g}, Tal Paralan^b



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

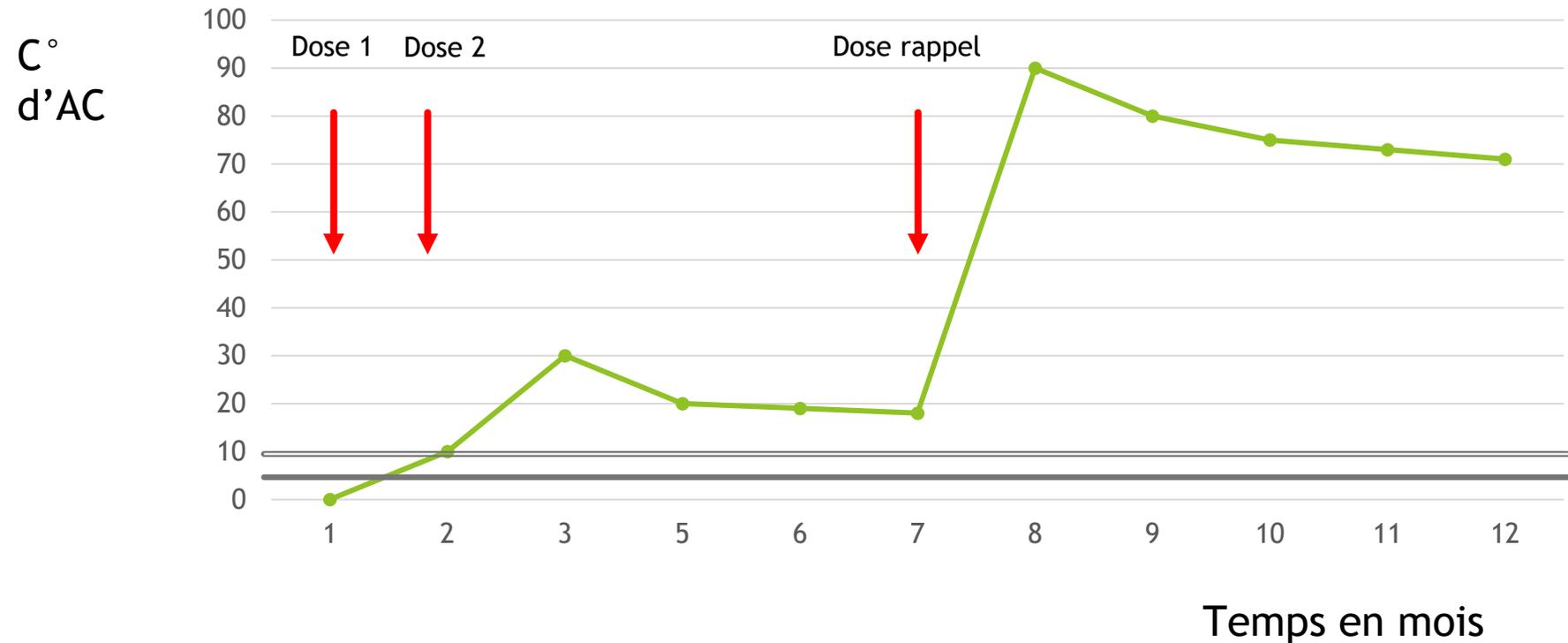
Second Quarter 2021 Earnings

Data submitted for publication

26

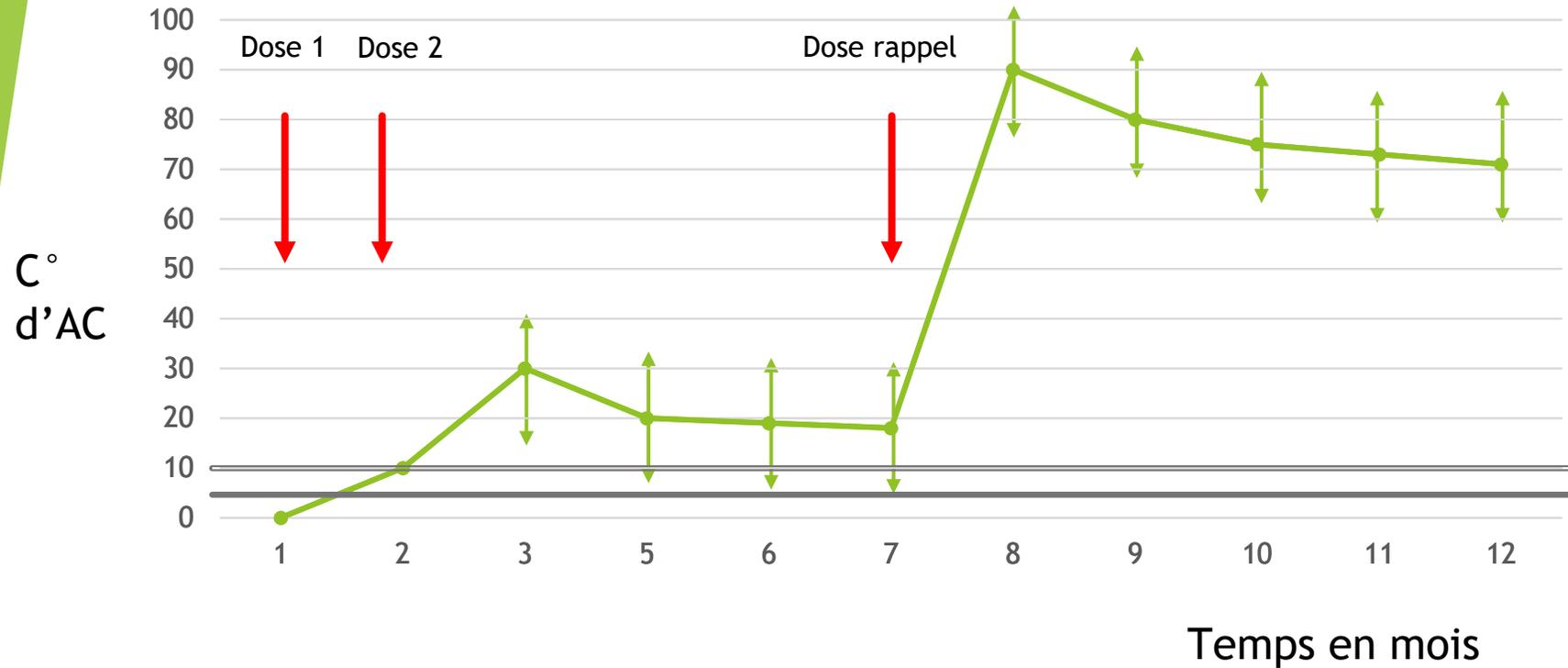
https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/developer_pfizer_phil-dormitzer.pdf?sfvrsn=74b107d3_9

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



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

85



Campagne de rappel : avis HAS du 23 août 2021

- « Administration d'une dose de rappel pour les personnes de 65 ans et plus, ainsi que pour toutes les personnes présentant des comorbidités augmentant le risque de formes graves et de décès dus à la Covid-19.
- « La HAS recommande de respecter un délai minimal de 6 mois entre la primovaccination complète et l'administration d'une dose de rappel (le début de la campagne de rappel pouvant ainsi débuter au cours de l'automne pour ces populations)
- « La HAS propose pour éviter tout retard à la vaccination antigrippale et simplifier le parcours vaccinal, de procéder à l'administration concomitante du rappel des vaccins contre la COVID-19 et du vaccin contre la grippe saisonnière dès lors qu'une personne sera éligible aux deux vaccinations

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283044/en/avis-n-2021-0061

The background features abstract, overlapping geometric shapes in various shades of green, ranging from light lime to dark forest green. The shapes are primarily triangles and polygons, creating a dynamic, layered effect. The text is centered in a clean, sans-serif font.

Evènements indésirables
Effets indésirables
Réactions secondaires

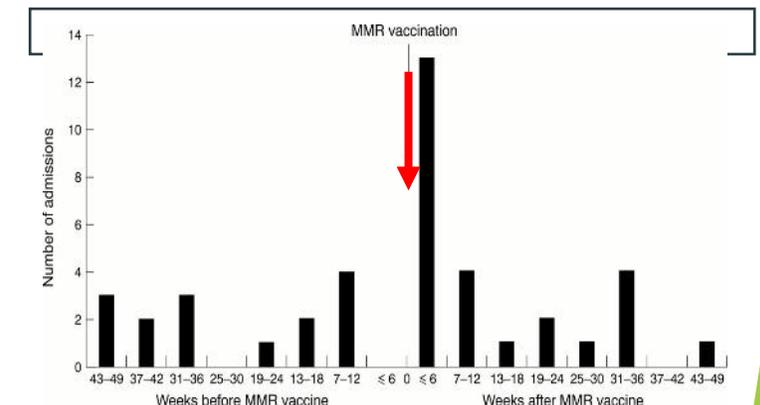
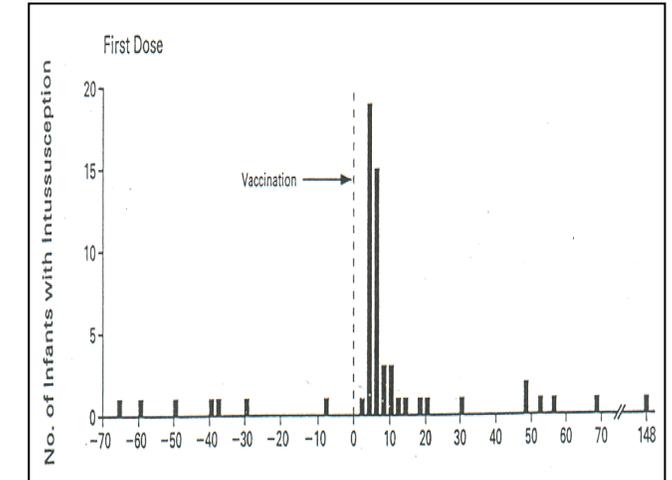
Imputabilité des évènements indésirables → Evènements intercurrents, fortuits ou effets indésirables liés aux vaccins (réactions secondaires)

Démarche rigoureuse qui doit prendre en compte au moins **3 paramètres**

1. **Fréquence** de l'EI > à celle attendue « naturellement » dans la population considérée sur la période de surveillance
 - Au début : sous déclaration
 - Après : possible sur-déclaration mais retard +++
2. Le **regroupement** des cas
 - Par rapport à l'injection
 - Parfois sans augmentation sur le temps du nombre de cas
3. **Plausibilité biologique** : quel mécanisme physiopathologique explique les symptômes observés ?

Imputabilité des événements indésirables → Evènements intercurrents, fortuits ou effets indésirables liés aux vaccins (réactions secondaires)

- **Un regroupement des cas par rapport à l'administration du vaccin est possible et suffisamment démonstratif pour reconnaître la réaction secondaire avec parfois aucune augmentation sur le temps du nombre de cas**
- **Ex 1. Les vaccins contre les rotavirus augmentent le risque d'invagination intestinale aiguë dans la semaine suivant la première dose sans augmentation du nombre de cas dans l'année qui suit.**
- **Ex 2. L'incidence du purpura thrombopénique dans le mois qui suit le premier ROR est démontrée (1/30.000) mais est bien inférieure à celle post-rougeole (1/6000) ou post-rubéole (1/3000). Paradoxalement on peut dire que le ROR réduit l'incidence de cette maladie**



Réactions secondaires

- **Tout ce qui est fréquent, attendu et bénin**
 - ✓ Général : fièvre, céphalées, asthénie, myalgies
 - ✓ Local : rougeur, gonflement, douleurs
- **Tout ce qui est un peu plus rare, mais clairement lié**
 - ✓ Réactions locales à distance de l'injection
 - ✓ Adénopathies douloureuses

Plus fréquentes

- Lorsque l'injection est faite au décours de la maladie
- Chez les sujets jeunes
- Après la première dose pour AZ
- Après la deuxième dose pour les ARNm

Réactions secondaires

Les réactions secondaires générales potentiellement graves

- Anaphylaxie : 1/200 à 400.000 doses (vaccins à ARNm)
- Thromboses atypiques et graves (cérébrales, splanchniques, généralisées) associées à une thrombopénie (vaccins vectorisés/adénovirus)
 - Incidence globale < 1.100.000
- Elévations transitoires de la tension artérielle
- ***Myocardites-Péricardites aiguës : Sujet jeunes, deuxième dose, > Garçons (Vaccins à ARNm)***
 - Incidence globale < 1.100.000
- ***Guillain Barré*** (vaccins vectorisés/adénovirus) :
 - Incidence globale < 1.100.000

Tout une série d'effets indésirables sont en cours d'évaluation

- Zona, réactivation HSV
- Paralyse faciale
- Surdité
- Thrombopénie
- Vascularite (« Horton »)
-

Enregistrement...		ARNm		Vecteur viral		
Nb de vaccinés	Comirnaty (n=23 890 000)	Moderna (n=2 857 000)	Vaxzevia (n=4 545 000)	Janssen (n=184 000)	Hypothèses mécanistiques	
Réactivations Virales (Nb de cas)	Zona (184)/(66)/(130)/ (2)				Stimulation de l'immunité innée, activation Rc TL, cytokines inflammatoires (INF) ? <i>Furer, Rheumatology 2021 ; Bostan J, Cosmet Dermatol.2021.</i>	
	Réactivation HSV, VZV, EBV					
Analogie infection infection SARS CoV2	Paralysie faciale périphérique (181)/(20)/(51)				Stimulation immunité innée (INFα) ? via réactivation virale <i>Soeiro, Therapies 2021</i>	
	Anosmie/agueusie (61)/(6)/(14)				??	
	Surdité (unilat, totale ou partielle) (24)/(14)/(18)				Atteinte cellules endothéliales, Rc ACE2 ? Virale ? <i>(Almufarrij, International Journal of Audiology. 2021)</i>	
Pathologies Auto-immunes ou inflammatoires (poussée ou de novo)	Pseudo-engelures (31)/(1)/(10)				Stimulation immunité innée, rôle INFα ? <i>(Hubich T, JAMA Dermatol. 2021)</i>	
	Thrombopénie thrombosante (25)/(0)				Auto-Ac anti FP4 ; protéine S soluble <i>Vayne, NEJM 2021 ; Kowarz Research Square 2021</i>	
	Thrombopénie, poussée PTI (67)/(3)/(78)				?? Surrisque avec AZ ?? Simpson Nature med 2021	
	Polyradiculonévrite GB (12), myasthénie (8)		PRN-GB (27)		Stimulation de la réponse immune, activation Rc TL 7 et 9, rôle INFα ? <i>Watah, Vaccines 2021 ; Machado, Ann Rheum Dis 2021</i>	
	Vascularite (53)/ Horton (12)		Horton (1) Vascularite (56)			
PPR (11), PAR,		SPA, PAR SPA, PAR				
Autres	Hémophilie acquise (3)					
	Péricardite, Myocardite (20)/(4)/(34)				??	
	Élévation transitoire de la P Artérielle (576)/ (113)/ (409)/(3)				?? (cytokines INFγ, IL 17) (Caillon 2019) ?	
	Tr du rythme (302)/(46)/(594)				?? (Cytokines inflammatoires (Lee 2011, Ye 2018) ?	
	Saignements cutanéomuqueux (544)/(61)/(437)				?? Surrisque avec AZ ?? Simpson, Nature med 2021	
EvTE Veineux (541)/(20)/(592) et AVC isch (275)/(6)/(176)				?? Surrisque avec AZ ?? Pottegard BMJ & Simpson, Nature med		



Vaccination des Adolescents & Enfants

Pourquoi la question se pose-t-elle de façon aiguë ?

Les variants

➤ Plus transmissibles avec :

- ↑ R0
 - souches initiales 2,5-3
 - Variants alpha, β et gamma 3,5-4,5
 - Variant δ (indien) > 5-6

➤ Augmentation de la proportion de la population qu'il faut immuniser

- 60-70 % → 80-90 %

➤ Moins sensibles à l'immunité induite par

- La maladie naturelle → une immunité de groupe par la maladie naturelle est une illusion
- Les vaccins → Vaccins de 2^{ème} génération

L'effet démontré sur la transmission des vaccins

Pourquoi vacciner ?



Bénéfices individuels



Bénéfices Collectifs



COVID-19 → Combien ?

- De morts
- De séjours en réanimation
- De séquelles
- D'hospitalisations
- De consultations
- De tests



Combien ?

- De jours d'école supplémentaires
- De problèmes mentaux et psychiatriques
- De tentatives de suicide
- De décrochages



Ne pas contaminer les autres

- Les plus fragiles)...aucun vaccin ne marchera à 100%
- Contrôler l'épidémie
- Diminuer l'émergence de variants ?

**Effets collatéraux +
Envisager plus sereinement la rentrée 2021/2022 dans les collèges et lycées**

Poids de la COVID-19 en termes d'hospitalisation chez l'enfant ?

Hospitalisations 12 à 8 ANS
≈ 2000 cas pour la période
≈ 200 séjours en réanimation

PIMS 12 à 8 ANS
≈ 150 cas pour la période du 02/03/2020 au 25/04/2021

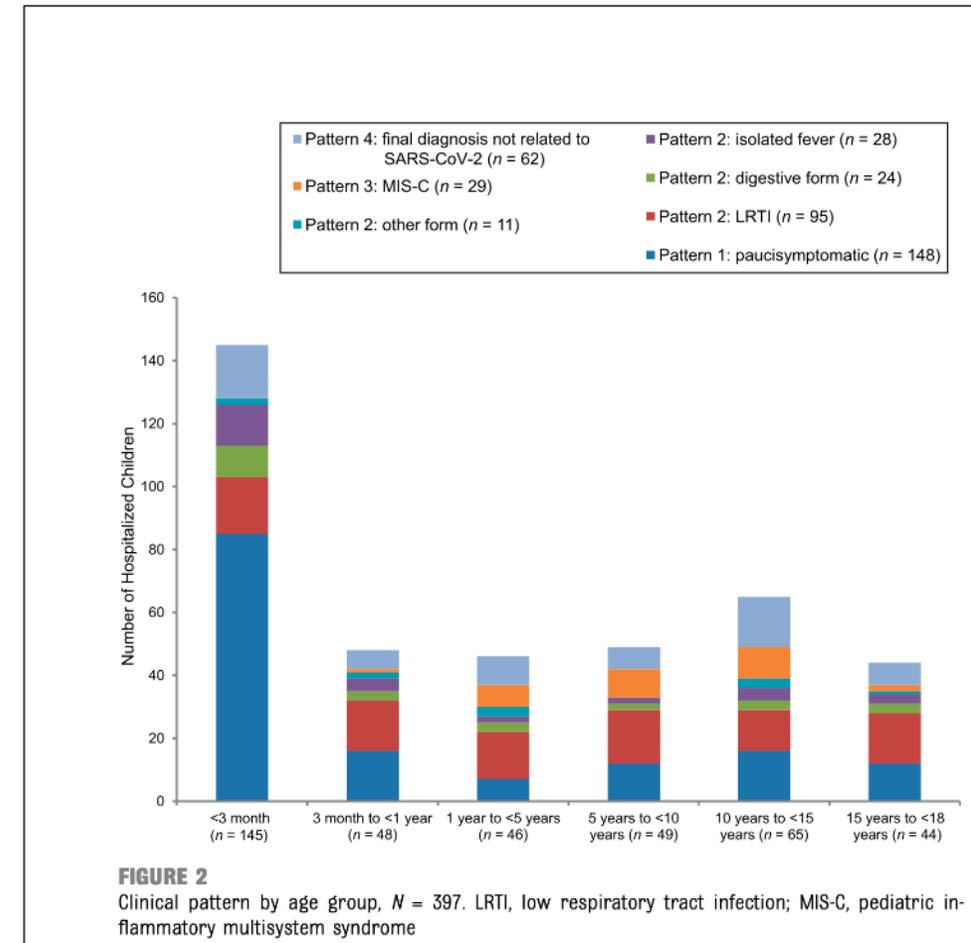


Poids de la COVID-19 en termes d'hospitalisation chez l'enfant

Factors Associated With Severe SARS-CoV-2 Infection

Naïm Ouldali, MD, PhD,^{a,b,c,d} David Dawei Yang, MD,^e Fouad Madhi, MD,^{d,f} Michael Levy, MD, PhD,^g Jean Gaschignard, MD, PhD,^h Irina Craiu, MD,^b Tamazoust Guiddir, MD,^b Cyril Schweitzer, MD, PhD,ⁱ Arnaud Wiedemann, MD, PhD,^j Mathie Lorrot, MD, PhD,^k Anne-Sophie Romain, MD,^l Aurélie Garraffo, MD,^h Hervé Haas, MD,^h Sébastien Rouget, MD,^m Loïc de Pontual, MD, PhD,ⁿ Camille Aupiais, MD, PhD,^{n,o} Alain Martinot, MD, PhD,^p Julie Toubiana, MD, PhD,^q Laurent Dupic, MD,^r Philippe Minodier, MD,^s Manon Passard, MD,^t Alexandre Belot, MD, PhD,^u Corinne Levy, MD,^{b,d} Stéphane Béchet, MSc,^v Camille Jung, MD,^y Mayssa Sarakbi, MD,^w Sarah Ducrocq, MD,^x Nevena Danekova, MD,^y Imen Jhaouat, MD,^z Olivier Vignaud, MD,^{aa} Nathalie Garrec, MD,^{bb} Elisabeth Caron, MD,^{cc} Robert Cohen, MD,^{b,dd} Vincent Gajdos, MD, PhD,^{ee,ff} François Angoulvant, MD, PhD,^{d,gg} on behalf of the investigator group of the PANDOR study

To cite: Ouldali N, Yang DD, Madhi F, et al. Factors Associated With Severe SARS-CoV-2 Infection. *Pediatrics*. 2021;147(3):e2020023432



Poids de la COVID-19 en termes d'hospitalisation chez l'enfant

SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020

Alexandre Belot¹, Denise Antona², Sylvain Renolleau³, Etienne Javouhey³, Véronique Hentgen⁴, François Angoulvant⁴, Christophe Delacourt⁵, Xavier Iriart⁶, Caroline Ovaert⁶, Brigitte Bader-Meunier⁷, Isabelle Kone-Paut⁷, Daniel Levy-Bruhl²

1. Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAIzR), Lyon, France
2. Santé Publique France, Agence nationale de Santé publique, Saint-Maurice cedex, France
3. Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), Paris, France
4. Groupe de pathologies infectieuses pédiatriques (GPIP), Nice, France
5. Société Française de Pédiatrie (SFP), Paris, France

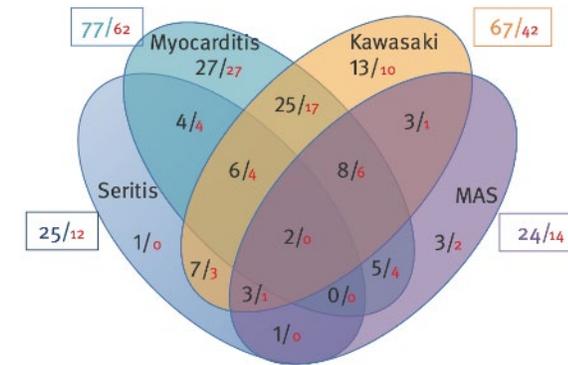
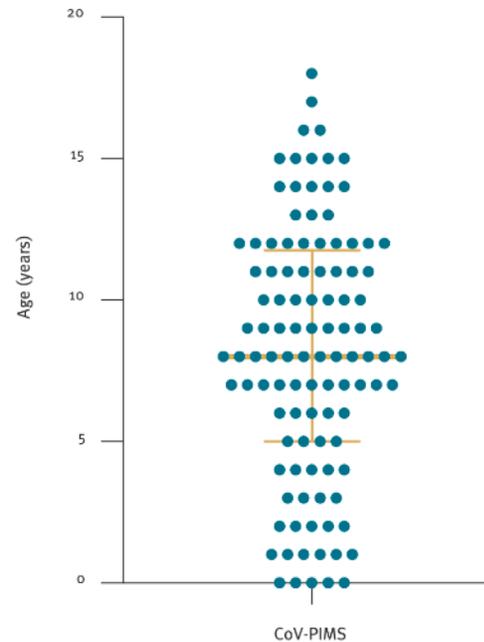
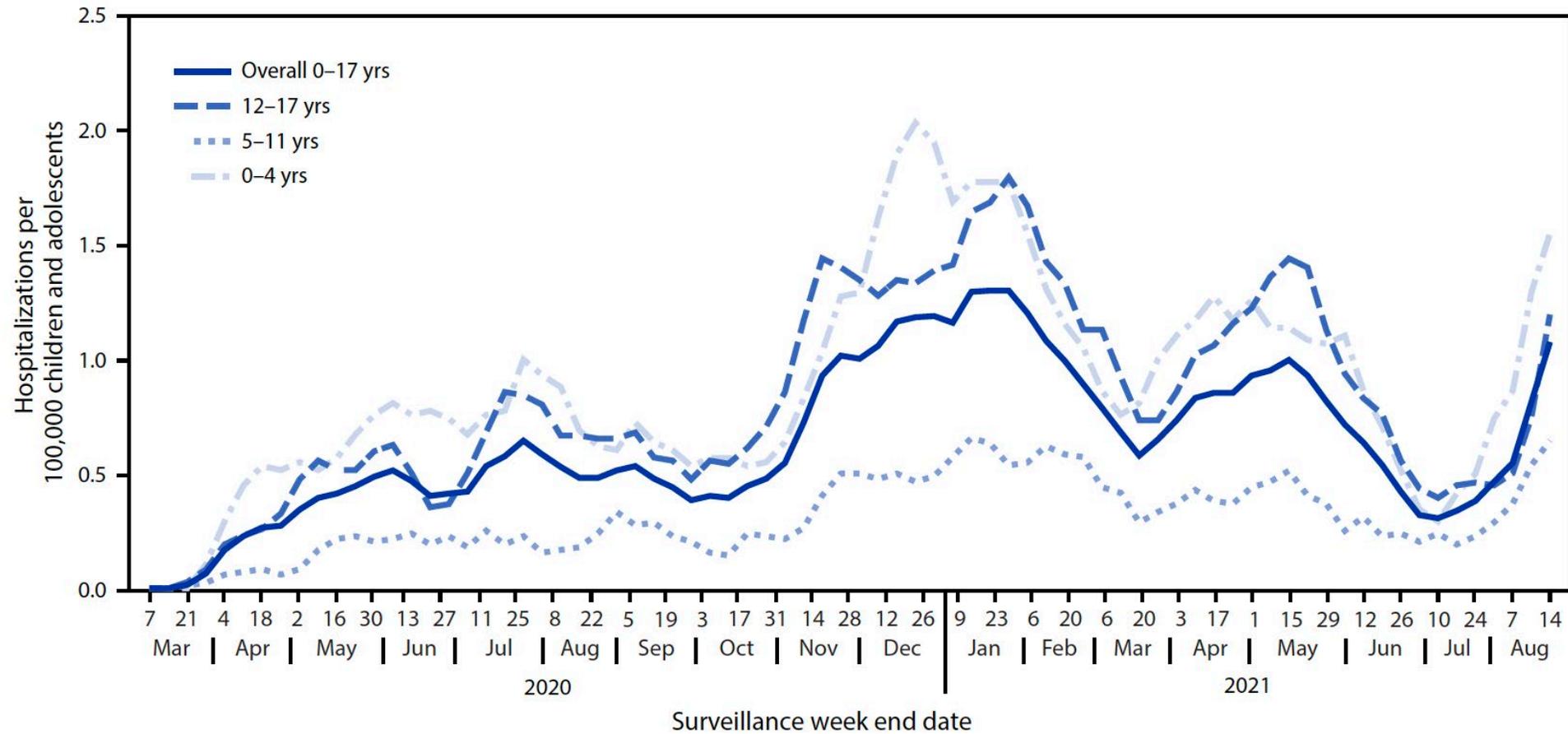


FIGURE 2. COVID-19-associated weekly hospitalizations per 100,000 children and adolescents,* by age group — COVID-NET, 14 states,† March 1, 2020–August 14, 2021 (3-week smoothed running averages)[§]



https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7036e2.htm?s_cid=mm7036e2_w

Increasing COVID-19 hospitalizations among U.S. children and adolescents since the rise of the Delta variant*

Hospitalizations among
ages 0–4



10x increase

Hospitalizations among
unvaccinated adolescents

10x higher

than fully vaccinated

PREVENT COVID-19 AMONG CHILDREN

Everyone ages 2 and up:

Wear a mask in public indoor spaces,[†]
schools, and childcare centers

Everyone ages 12 and up:

Get vaccinated



bit.ly/MMWR9321b

* During June 20–August 14, 2021
† In areas with substantial or high transmission

MMWR

In August, hospitalizations among children and adolescents increased 4x in...

States with low levels of vaccination



Compared with states with high levels of vaccination



322041-AC

Protect kids by getting vaccinated

bit.ly/MMWR9321

MMWR

Summary

What is already known about this topic?

COVID-19 can cause severe illness in children and adolescents.

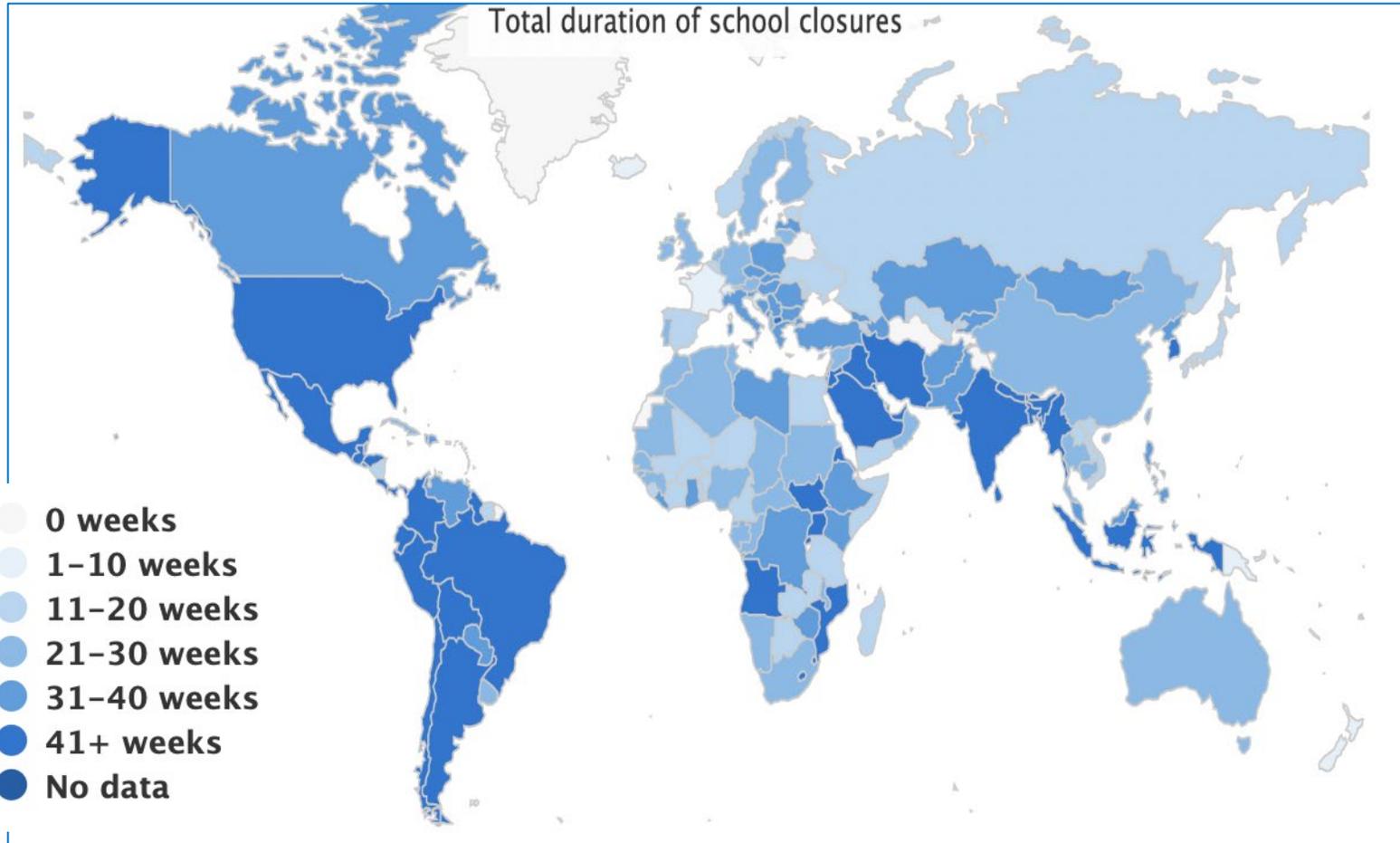
What is added by this report?

Weekly COVID-19-associated hospitalization rates among children and adolescents rose nearly five-fold during late June–mid-August 2021, coinciding with increased circulation of the highly transmissible SARS-CoV-2 Delta variant. The proportions of hospitalized children and adolescents with severe disease were similar before and during the period of Delta predominance.

Hospitalization rates were 10 times higher among unvaccinated than among fully vaccinated adolescents.

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7036e2.htm>

Les fermetures d'école en 2020 dans le monde



France	10 semaines
Espagne	15 semaines
Portugal	21 semaines
Suède	23 semaines
UK	27 semaines
Allemagne	28 semaines
Italie	35 semaines
Canada	40 semaines
USA	47 semaines

Les fermetures d'école

- ▶ Depuis plusieurs mois, si nous affirmons sur l'analyse de la littérature internationale et nos propres études ainsi que nos observations de tous les jours que **les jeunes enfants < 11 ans sont moins souvent contaminés et transmettent moins facilement le SARS-CoV-2, ce n'est pas le cas pour les adolescents**
- ▶ Mais ce sont probablement eux qui payent le plus **lourd tribut mental, psychique et sanitaire** à la fermeture des écoles
- ▶ La rentrée 2021-2022 ne pourra se faire « sereinement » pour eux qu'avec un **programme vaccinal**

Santé Mentale pendant la pandémie

Tensions dans les familles

Limites des interactions sociales

Confinement

Peur de la maladie

Haut risque
Parents avec jeunes enfants
Maladies Psychiatriques

Jeunes gens
Plus vulnérables
Femmes > hommes

Détresse, anxiété, dépression

Conséquences

- Suicides ↑
- Dépressions ↑
- Décompensations de pathologie sous-jacente ↑
- Pathologies psychosomatiques ↑ ↑
- Décrochage ↑ ↑
- Temps d'écran ↑ ↑ ↑
- Temps d'activité physique

Nos adolescents
(et nos enfants) ne vont pas bien

Corolaires

- S'ils ne sont pas vaccinés → risque que le virus circule chez eux bien plus que chez les adultes
→ COVID-19 maladie des adolescents et des enfants
- Plus le risque de transmission aux autres augmente, plus la priorité est grande
→ logique de commencer par les adolescents



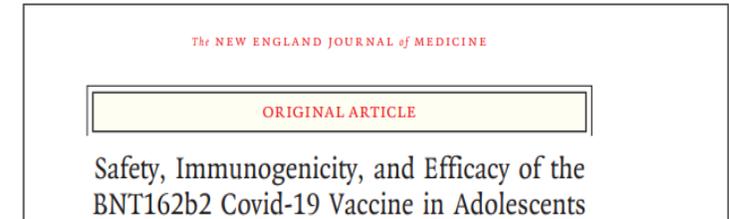
Corolaires



Plus l'effet bénéfique individuel est considéré comme « faible à modéré », plus le niveau de tolérance doit être exigeant

- Nécessaires mais pas suffisants, les EI peuvent être spécifiques à l'adolescent et à l'enfant
 - surveillance spécifique
 - Exemple Pandemrix® et Narcolepsie
 - Vaccins contre la COVID et Myocardites-péricardites
- Etudes pré-AMM (1000→10.000 patients vaccinés) : Bonne tolérance
- Pharmacovigilance dans les pays qui ont suffisamment de vaccins et qui vont commencer avant nous (Israël, USA, Canada) -> > X 100.000)

Etude Pfizer-BioNTech (Cominarty®) : Adolescents



- ▶ Double aveugle versus placebo (1/1), 2 260 sujets de 12-15 ans
- ▶ Tolérance et EI \geq *Adulte* (Fièvre, réactions locales....)
- ▶ Efficacité clinique Cas de COVID-19 : 18/0
- ▶ Immunogénicité > à celle des adultes jeunes
 - GMT adolescent
 - GMT adulte

Table 3. Vaccine Efficacy against Covid-19 in Participants 12 to 15 Years of Age.*

Efficacy End Point†	BNT162b2		Placebo		% Vaccine Efficacy (95% CI)‡
	No. of Participants with Event/ Total No.§	Surveillance Time (No. at Risk)¶	No. of Participants with Event/ Total No.§	Surveillance Time (No. at Risk)¶	
Covid-19 occurrence at least 7 days after dose 2 in participants without evidence of previous infection	0/1005	0.154 (1001)	16/978	0.147 (972)	100 (75.3–100)
Covid-19 occurrence at least 7 days after dose 2 in participants with or without previous infection	0/1119	0.170 (1109)	18/1110	0.163 (1094)	100 (78.1–100)

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)	—

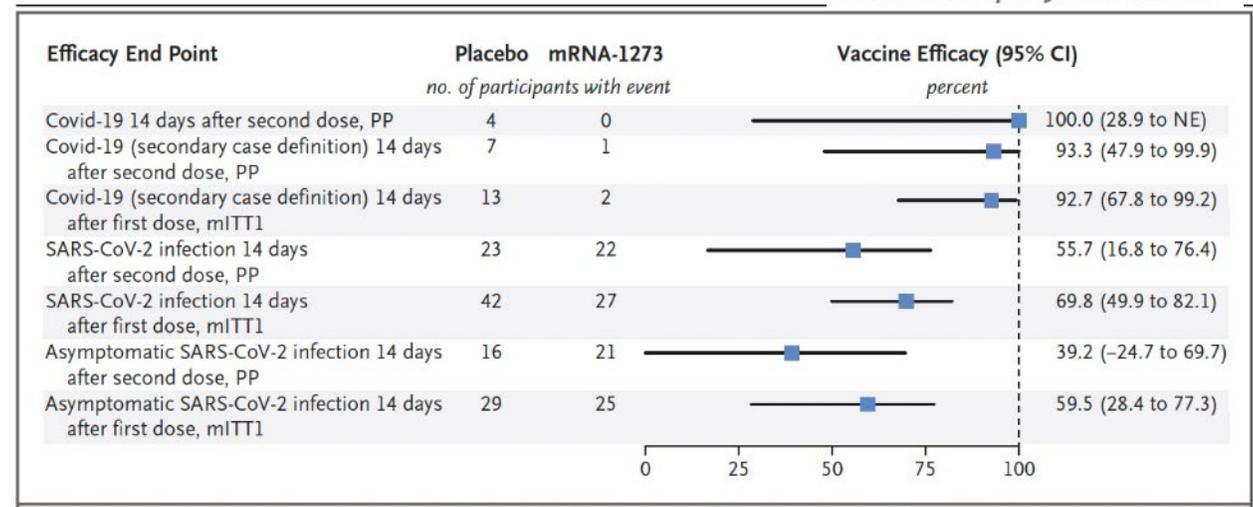
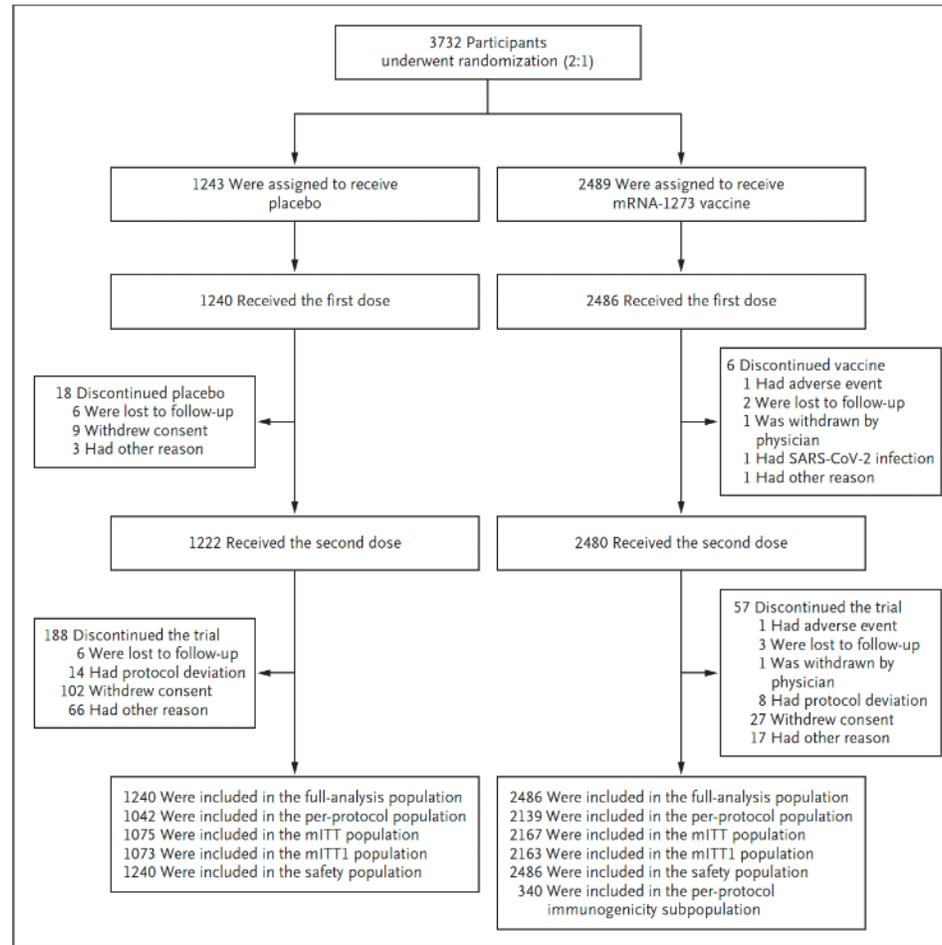
comme Hépatite B, Papillomavirus, Hépatite A...permettant d'envisager des schémas vaccinaux comportant des dosages moindres ? moins de doses ?

Etude Moderna (Spikevax®) : Adolescents

ORIGINAL ARTICLE

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

DOI: 10.1056/NEJMoa2109522


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)	—

Et après...?

▶ Moderna :

- ▶ 3732 ados de 12 à 18 ans
- ▶ Rando 2/1 → 2500 vaccinés Moderna
- ▶ Efficacité <https://www.aappublications.org/news/aapnewsmag/2021/05/06/moderna-covid-vaccine-teens-050621.full.pdf>
 - ▶ 100% 2 doses
 - ▶ 93 % dès 1 dose

AMM 27 Juillet 2021

▶ Astra ?

Données contradictoires sur les études en cours

▶ Johnson & Johnson ?

Données contradictoires sur les études en cours

▶ Vaccins chinois



Et les myocardites post-vaccinales ?

TABLE 1. Characteristics of the Described Cases

Case	Age	Gender	Symptoms After 1st/2nd Vaccination	Days From Vaccination to Symptoms	Symptoms	Maximum CRP Level (mg/dL)	Maximum Troponin Level (ng/dL)	NT-pro-BNP (pg/mL)	COVID-19 Serology	ECG Finding	Echocardiography Finding	Length of Hospitalization (d)
1	17.1	Male	2nd	3	Chest pain	2	1332	238	NA	Mild ST elevation, RBBB	Normal	4
2	16.2	Male	2nd	1	Chest pain	4.6	2205	726	Positive anti-S	Diffuse ST elevations	Normal function, mild pericardial effusion	6
3	16.8	male	2nd	2	Chest pain cough	3.3	3130	631	NA	ST elevation in leads I, II, AVF, V4-V6, ST depression in leads V1, AVR. ICRBB	Borderline function FS 28%	6
4	16.3	Male	2nd	3	Chest pain nausea	5.6	1649	571	Positive anti-S	ST elevations in leads V2-V6, PR depression on lead II	Normal function, minimal AI, mild PI, mild pericardial effusion	4
5	17.5	Male	2nd	1	Chest pain headache	9.2	13,720	NA	Positive anti-S negative anti-N	ST elevations on V3-V6	Normal, FS 33%	5
6	16.6	Male	1st	2	Chest pain dyspnea diarrhea fever	3.6	2482	NA	Positive anti-S negative anti-N	ST elevations on leads II, III, V5	Normal	5
7	17.6	Male	2nd	3	Chest pain dyspnea	3.6	252	NA	Positive anti-S	Normal	Normal function, small pericardial effusion	3

AI indicates aortic insufficiency; AVF, augmented vector foot; AVR, augmented vector right; CRP, C-reactive protein; FS, fractional shortening; ICRBBB, incomplete right bundle branch block; NA, data not available; NT-pro-BNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PI, pulmonary valve insufficiency; PR, P wave to R wave interval; RBBB, right bundle branch block.

7 cas rapportés dans « PIDJ »

7 garçons 14-19 ans

6, 2^{ème} dose

7, 1 à 4 j après



Et les myocardites post-vaccinales ?

Table 1. Demographic and clinical characteristics of seven cases of symptomatic myocarditis after dose #2 of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Age (years)	16	19	17	18	17	16	14
Sex	Male	Male	Male	Male	Male	Male	Male
Race/Ethnicity	White	White	White	White	Latino	White	White
Weight (kg)	68	68	71	69	64	71	92
BMI (kg/m²)	24	19	21	21	19	22	28
Exposure to COVID-19 in 14 days prior to illness onset	None	None	None	None	None	None	None
Time between vaccine dose #2 and symptom onset (days)	2	3	2	2	4	3	2
Total hospital LOS (days)	6	2	2	4	5	3	4
ICU LOS (days)	4	None	None	4	5	2	2
Symptoms Upon Presentation							
Chest pain	Present	Present	Present	Present	Present	Present	Present
Other pain	Bilateral arm pain	Myalgias	Bilateral arm pain, numbness, paresthesia	--	Bilateral arm pain, abdominal pain	--	--
Fever	38.3° C by history	Subjective, chills	--	Subjective	Subjective	--	38.3° C by history
Fatigue	Present	Present	--	Present	--	--	--
Other	Nausea, vomiting, anorexia, headache	Weakness	--	Nausea	Nausea, vomiting, anorexia, SOB, palpitations	SOB	SOB

--:Not present; Kg: kilograms, BMI: Body Mass Index, LOS: Length of Stay; ICU: Intensive Care Unit; SOB: Shortness of breath.

7 cas rapportés dans « *pediatrics* »

7 garçons 14-19 ans

7, 2^{ème} dose

7, 2 à 4 j après

<file:///Users/Robert/Desktop/Myocardite%20post%20pfizer%20peds.2021-052478.full.pdf>



S. Abu Mouch, A. Roguin, E. Hellou et al.

Vaccine 39 (2021) 3790–3793

Table 1

Clinical and laboratory summary of the study population.

No.	Age/sex/ Time of presentation	ECG	Peak CRP* Peak Troponin-T* Serology** RT-PCR ***	COVID-19 status1. RT-PCR2. nucleocapsid antibodies3. Spike protein antibodies	TTE	Coronary imaging	Cardiac MRI
Case 1	24 y, male, 72 h after receiving the 2 nd dose of the vaccine	Diffuse ST elevation Inverted T lead III	CRP - 58.1 mg/L; Troponin T - 589 ng/L; Serology - negative RT-PCR - negative	1. negative 2. negative 3. positive	Normal study	NA	T2 sequence showed mild myocardial edema of the basal septum and inferolateral wall. Subepicardial and mid myocardial LGE of the same affected segments
Case 2	20 y, male, 24 h after 2 nd vaccine	Sinus tachycardia ST elevation V2-6	100.0 mg/l Troponin T - 1062 ng/l Serology - negative RT-PCR - negative	1. negative 2. negative 3. positive	LVEF-50-55% Apical hypokinesis	CT Angiography: NCA	T2 sequence showed mild myocardial edema with LGE in the subepicardial region of the basal and middle anterolateral and inferolateral walls
Case 3	29 y, male, 48 h after receiving the 2 nd dose of the vaccine	Diffuse PR depression Diffuse ST elevation	CRP - 86.0 mg/l Troponin T - 876 ng/l Serology - negative RT-PCR - negative	1. negative 2. negative 3. positive	Normal study	NA	T2 sequences showed mild diffuse myocardial edema and LGE of the basal, inferolateral, anterolateral and anteroseptal walls
Case 4	45 y, male, 16 days after receiving the 1 st dose of the vaccine	ST elevation: I, aVL, V3-5 Inverted T, ST depression: III, aVF	CRP - 56.2 mg/l Troponin T - 392 ng/l Serology - negative RT-PCR - negative	1. negative 2. negative 3. positive	LVEF-50-55%	Coronary angiogram: NCA	LVEF 50-55% T2 sequence showed subepicardial edema of the middle anterolateral, inferolateral and of the apical anterior walls with LGE of the affected walls
Case 5	16 y, male 24 h after receiving the 2 nd dose of the vaccine	ST elevation V2-4	CRP - 1.6 mg/L Hs troponin-I 14350 ng/l Serology - negative RT-PCR - negative	1. negative 2. nonreactive 3. positive	Normal study	NA	Normal LV size LVEF 59% T2 sequence show midmyocardial and subepicardial edema of the basal inferolateral and middle anterolateral segments. LGE present in the same segments
Case 6	17 y, male 72 h after receiving the 2 nd dose of the vaccine	ST elevation I II aVL, V2-6S _I Q _{III} T _{III}	CRP - 54.7 mg/l Troponin T 1130 ng/l Serology - negative RT-PCR - negative	1. Negative 2. Nonreactive 3. positive	Normal study	NA	T2 sequence showed subepicardial edema of the basal inferolateral, middle inferolateral and infero-septal and apical lateral, anterior and inferior walls. LGE present in the same segments and mid-myocardial enhancement of the middle inferolateral and anterolateral and apical anterior and lateral walls. Findings consistent with myo-pericarditis.



8 cas rapportés dans « PIDJ »

9 garçons
14-19 ans

7, 2^{ème} dose

7, 2 à 4 j après

Patient		Vaccine received	Day of presentation	Presenting symptom(s)
1	22 y male Caucasian (US)	mRNA-1273	3 days after 2 nd dose	Fever, chills, myalgia on day +1, followed by chest pain day +3
2	31 y male, Caucasian (US)	mRNA-1273	3 days after 2 nd dose	Fever, chills, myalgia on day +1, chest pain, shortness of breath on day +3
3	40 y male, Caucasian (US)	BNT162b2	2 days after 1 st dose	Chest pain
4	56 y male, Caucasian (Italy)	BNT162b2	3 days after 2 nd dose	Chest pain
	26 y male, Caucasian (Italy)	BNT162b2	3 days after 2 nd dose	Cough, fever on day +1, chest pain on day +3
	35 y male, Caucasian (Italy)	BNT162b2	2 days after 2 nd dose	Fever on day +1, chest pain on day +2
	21 y male, Caucasian (Italy)	BNT162b2	4 days after 2 nd dose	Fever on day +1, chest pain on day +4
8	22 y male, Asian (US)	mRNA-1273	2 days after 2 nd dose	Chest pain on day +2

Downloaded from <http://ahajournals.org> by on June 23, 2022

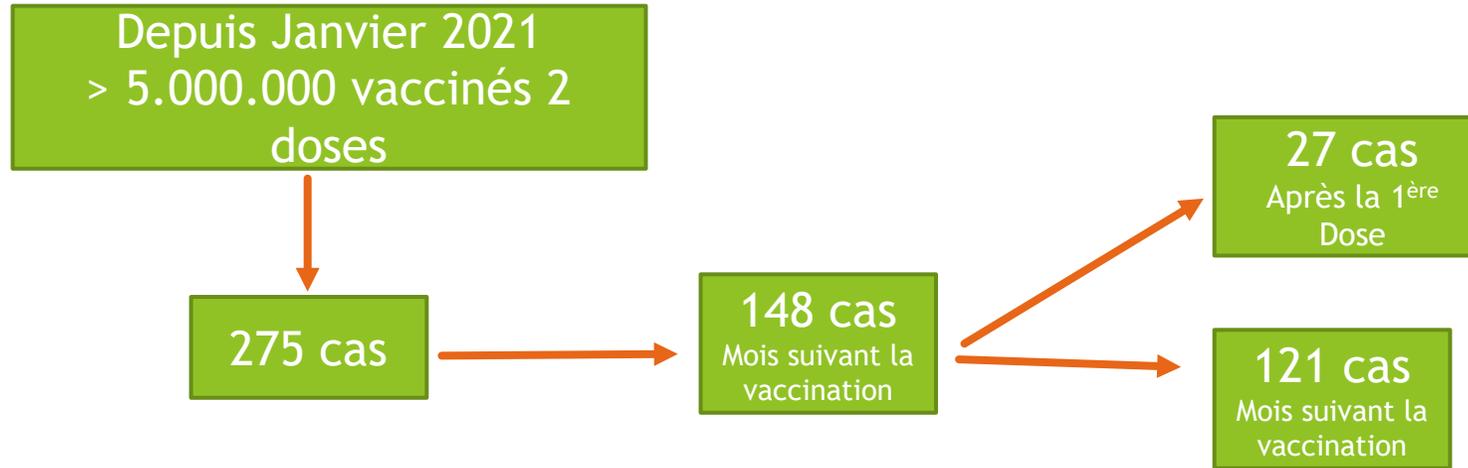
10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055913

Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccination

Running Title: *Larson & Ammirati, et al.; Myocarditis and BNT162b2, mRNA-1273 Vaccinations*



Myocardites post-vaccinales



Profil : Homme, jeune (16-30 ans)
Evolution favorable pour tous

INCIDENCE : 16-24 ans : 1/6000 (population générale (5/100.00))

<https://www.bloomberg.com/news/articles/2021-06-02/israel-finds-probable-link-between-pfizer-shot-and-myocarditis>

<file:///Users/Robert/Desktop/Myocardite%20post%20pfizer%20peds.2021-052478.full.pdf>



Myocarditis and pericarditis cases after a second COVID-19 shot Males

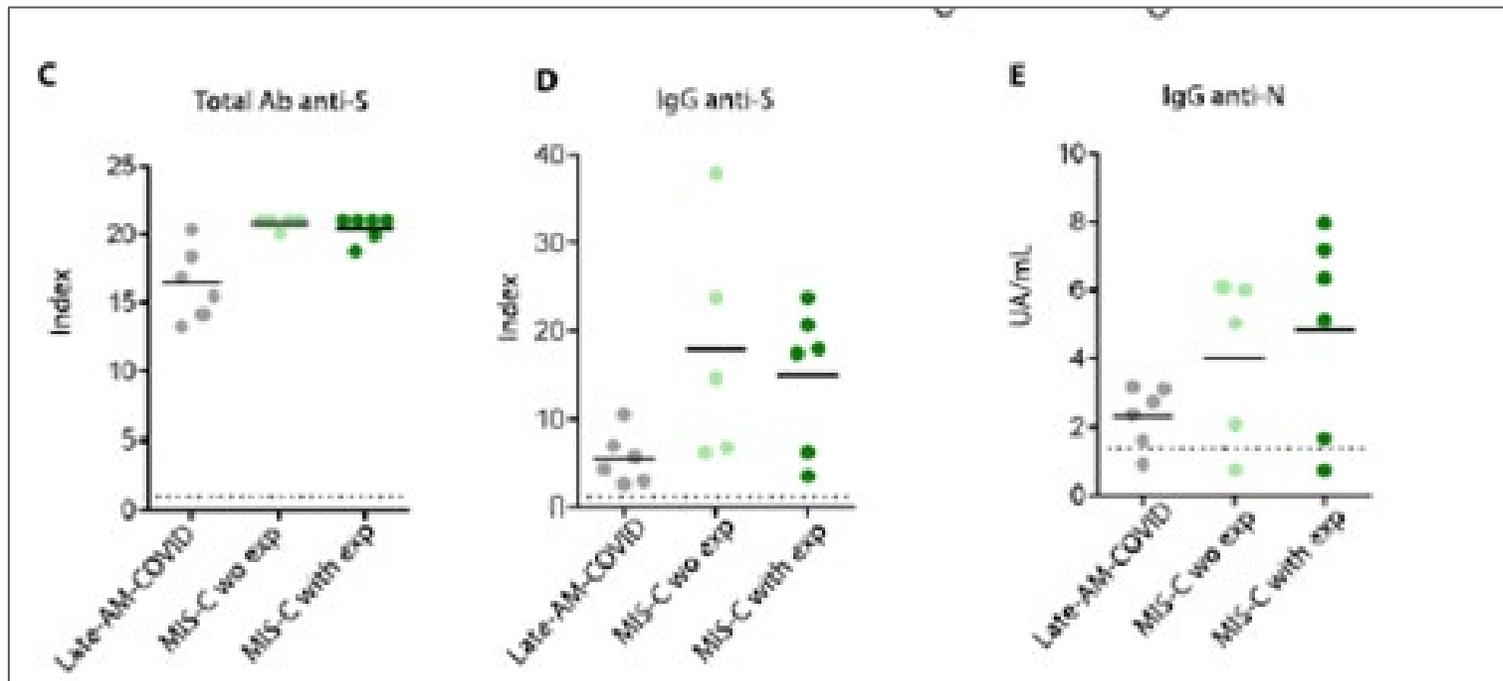
Age group	COVID-19 vaccine second doses administered	Expected heart inflammation cases	Observed cases	
12–17 years	2,039,871	0–4	128	1/13.000
18–24 years	4,337,287	1–8	219	1/13.000
25–29 years	3,625,574	1–7	59	1/80.000
30–39 years	8,311,301	2–16	61	1/120.000
40–49 years	8,577,766	2–16	34	
50–64 years	16,255,927	3–31	18	
65+ years	18,041,547	3–35	11	



Myocarditis and pericarditis cases after a second COVID-19 shot Females

Age group	COVID-19 vaccine D2 administered	<u>Expected heart inflammation cases</u>	<u>Observed cases</u>
12–17 <u>years</u>	2,189,726	0–2	19 1/100.000
18–24 <u>years</u>	5,237,262	1–6	23 1/200.000
25–29 <u>years</u>	4,151,975	0–5	7
30–39 <u>years</u>	9,356,296	2–18	11
40–49 <u>years</u>	9,927,773	2–19	18
50–64			

Myocardite des PIMS: inquiétude supplémentaire



Dans les PIMS, les myocardites et péricardites sont fréquentes et s'accompagnent de taux d'anti-spike élevés



Du fait de son efficacité vaccinale et de son profil de tolérance au regard des données actuelles, la HAS estime que **le vaccin Spikevax peut être utilisé à partir de l'âge de 12 ans**, comme le prévoit son AMM conditionnelle, conformément à la stratégie de vaccination recommandée précédemment (et qui jusqu'à présent reposait uniquement sur le vaccin Comirnaty) :

- en priorité chez les adolescents présentant une comorbidité ou chez les adolescents appartenant à l'entourage d'une personne immunodéprimée ;
- et plus largement chez tous les adolescents à partir de 12 ans sans comorbidité, afin de diminuer la circulation virale, de permettre aux adolescents de normaliser leur vie sociale et de maintenir leur accès à l'éducation.

CNP
de Pédiatrie

Conseil National Professionnel de Pédiatrie

E-mail : cnpp.dpc@gmail.com

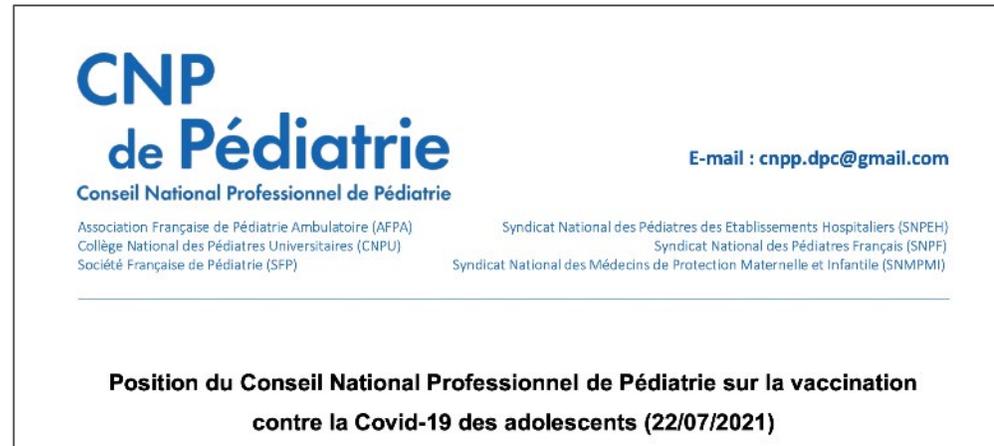
Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA) Syndicat National des Pédiatres des Etablissements Hospitaliers (SNPEH)
Collège National des Pédiatres Universitaires (CNPUI) Syndicat National des Pédiatres Français (SNPF)
Société Française de Pédiatrie (SFP) Syndicat National des Médecins de Protection Maternelle et Infantile (SNMPMI)

**Position du Conseil National Professionnel de Pédiatrie sur la vaccination
contre la Covid-19 des adolescents (22/07/2021)**

Alors que l'émergence du variant δ , plus contagieux vient compliquer la situation sanitaire, **la communauté pédiatrique se prononce en faveur de la vaccination des adolescents contre la COVID-19.**

La balance bénéfice / risque de cette vaccination est jugée à ce jour favorable compte tenu :

- d'une part de l'évolution de la pandémie avec la plus forte contagiosité du variant δ et de l'augmentation de la proportion d'adolescents et de jeunes adultes infectés ;
- d'autre part des résultats rassurants quant à la faible fréquence des effets secondaires rapportés, par ailleurs sans conséquence à court et moyen terme, après que plus de 3,5 milliards de doses ont été injectées dans le monde et que 7,5 millions de 12-18 ans ont reçu 2 doses de vaccins aux États Unis.



Les pédiatres rappellent que :

- La responsabilité des adultes est de protéger les plus jeunes
- Le bénéfice sur la santé mentale des enfants et des adolescents en cette période difficile passe avant tout par LA VACCINATION DE TOUS LES ADULTES, en particulier ceux les plus susceptibles de faire une forme grave, les soignants, les enseignants, les autres professionnels de l'enfance et les parents
- Moins il y aura de formes graves et de décès, moins il y aura de contraintes sur le quotidien des Français en général et de la jeunesse en particulier.
- Si la vaccination des adolescents contre la COVID-19 présente un intérêt collectif évident, l'intérêt individuel n'est pas négligeable.

Et les enfants plus jeunes ?



► Réponses immunitaires ≠ peuvent être différentes

→ Crainte d'une exacerbation de la maladie type PIMS : incidence 1/10.000 après la maladie ?

→ Il y a aussi des cas de PIMS chez les jeunes adultes cela n'a pas été vu pour l'instant

Il n'y a pas de biomarqueur connu pour prédire une réponse immunitaire qui mène au PIMS.

L'hypothèse la plus probable que la vaccination protège

► Doses à injecter probablement « moindre »

Et les enfants plus jeunes ?



- ▶ **Etudes d'immunogénicité et de portage >>> d'efficacité clinique**
(fréquence des formes asymptomatiques et pauci-symptomatique)
- ▶ **Surveillance +++ de la tolérance :**
 - Tolérance excellente
 - Plus de vaccin vectorisé « adénovirus » en occident à l'étude chez l'enfant ou l'adolescent
- ▶ **Associations vaccinales**

Les décisions de vaccination devront tenir compte

- Des résultats des études cliniques chez l'enfant (disponible pendant l'automne)
- Du stade de l'épidémie au moment des décisions

Dans que ordre ?



1) Les Ados



2) Les 6-10 ans



3) Les 2-6 ans



4) Les moins de 2 ans



Prochaines cibles ?

L'immunité de groupe est-elle lointaine ?

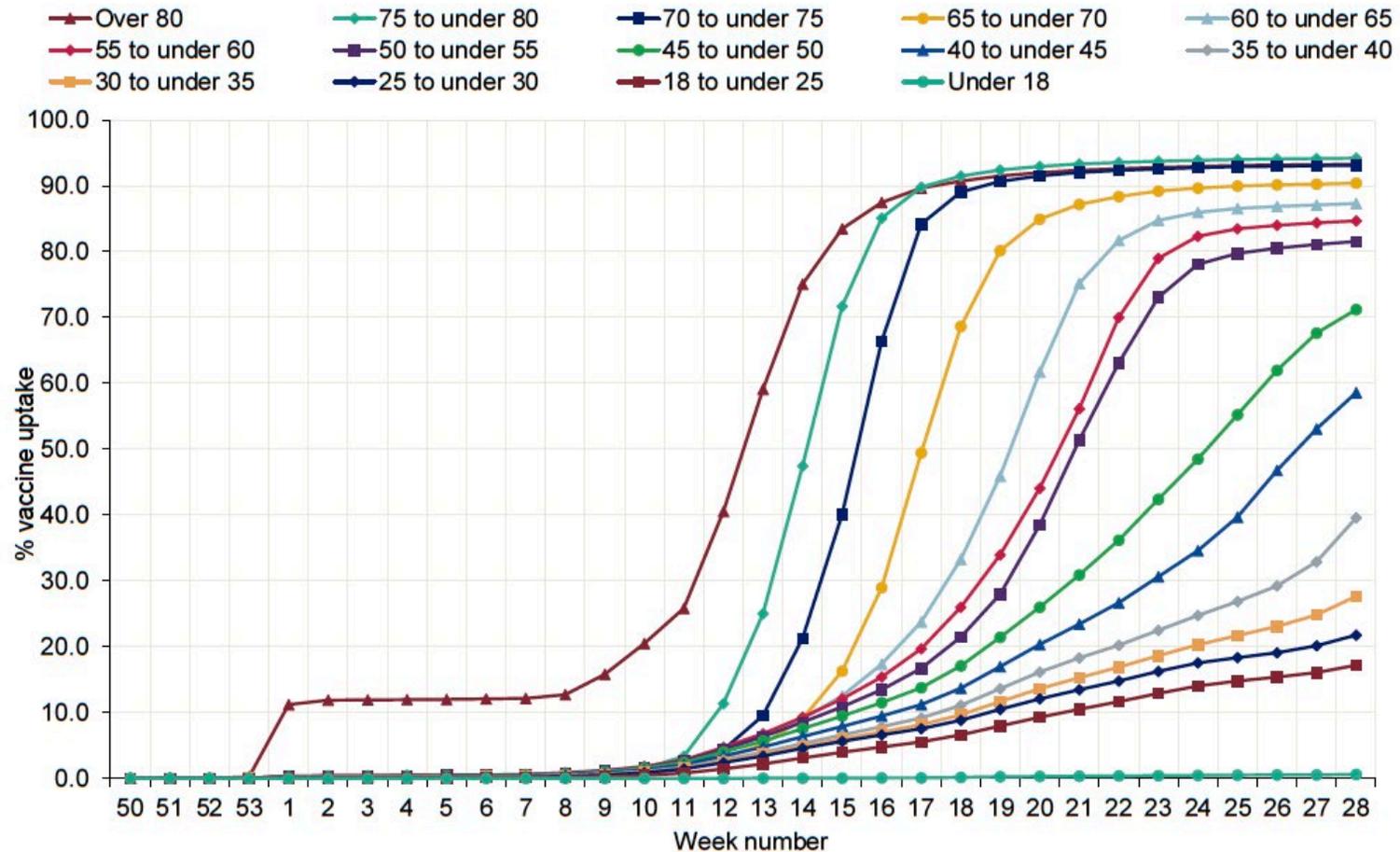
Peut-être pas ...au Royaume Uni

Couverture Vaccinale 2 doses au Royaume-Uni

COVID-19 vaccine surveillance report Week 29



b) Dose 2



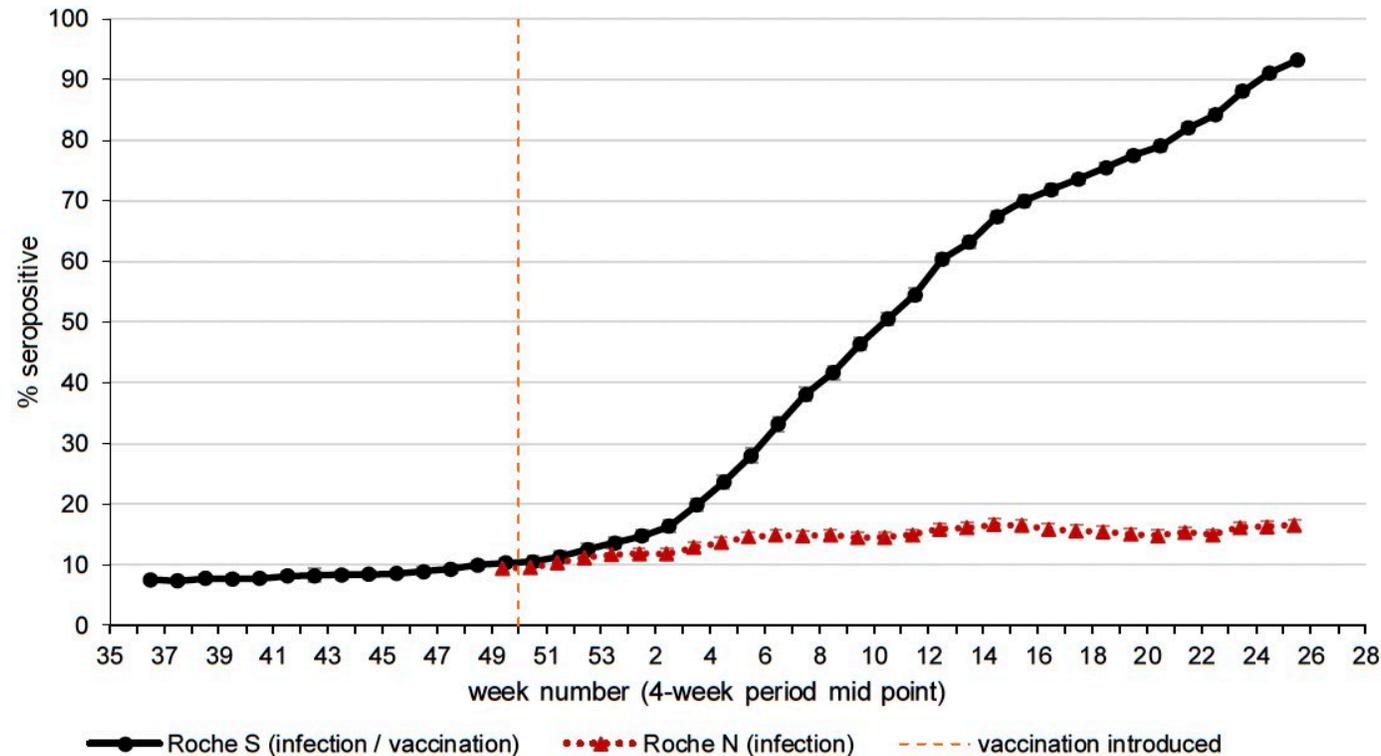
% de la population de > 18 ans ayant des anticorps contre le SARS-CoV-2 (du fait de la vaccination et/ou de la maladie) au Royaume-Uni



COVID-19 vaccine surveillance report Week 29

COVID-19 vaccine surveillance report – week 29

Figure 2: Overall population weighted 4-weekly rolling SARS-CoV-2 antibody seroprevalence (% seropositive) in blood donors from the Roche S and Roche N assays.



% de la population de > 18 ans ayant des anticorps contre le SARS-CoV-2 (du fait de la vaccination et/ou de la maladie) au Royaume-Uni

COVID-19 vaccine surveillance report Week 29



COVID-19 vaccine surveillance report – week 29

Figure 5. Inferred and predicted incidence, mortality and prevalence with and without vaccination in England. This is presented on a log scale.

