



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES



Université de Paris

Vaccination COVID 19

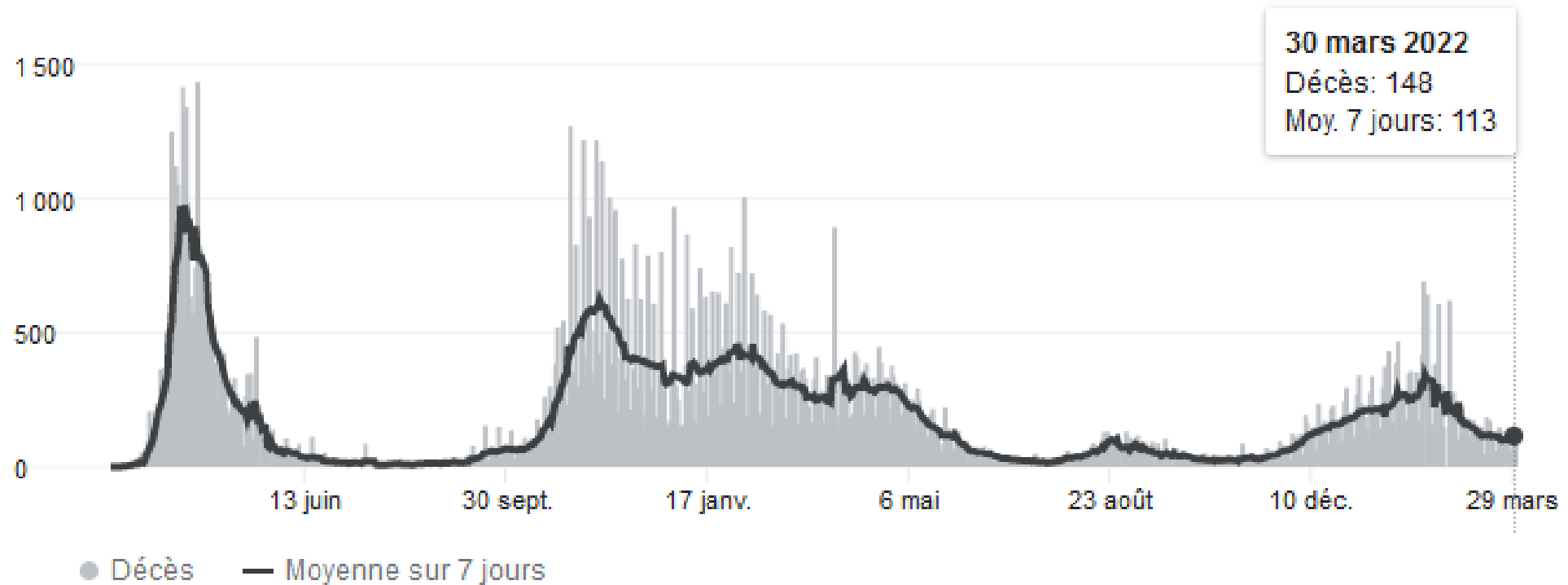
Odile Launay

DES maladies infectieuses, 1^{er} avril 2022

Déclaration d'intérêts de 2015 à 2021

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

Décès COVID-19 en France



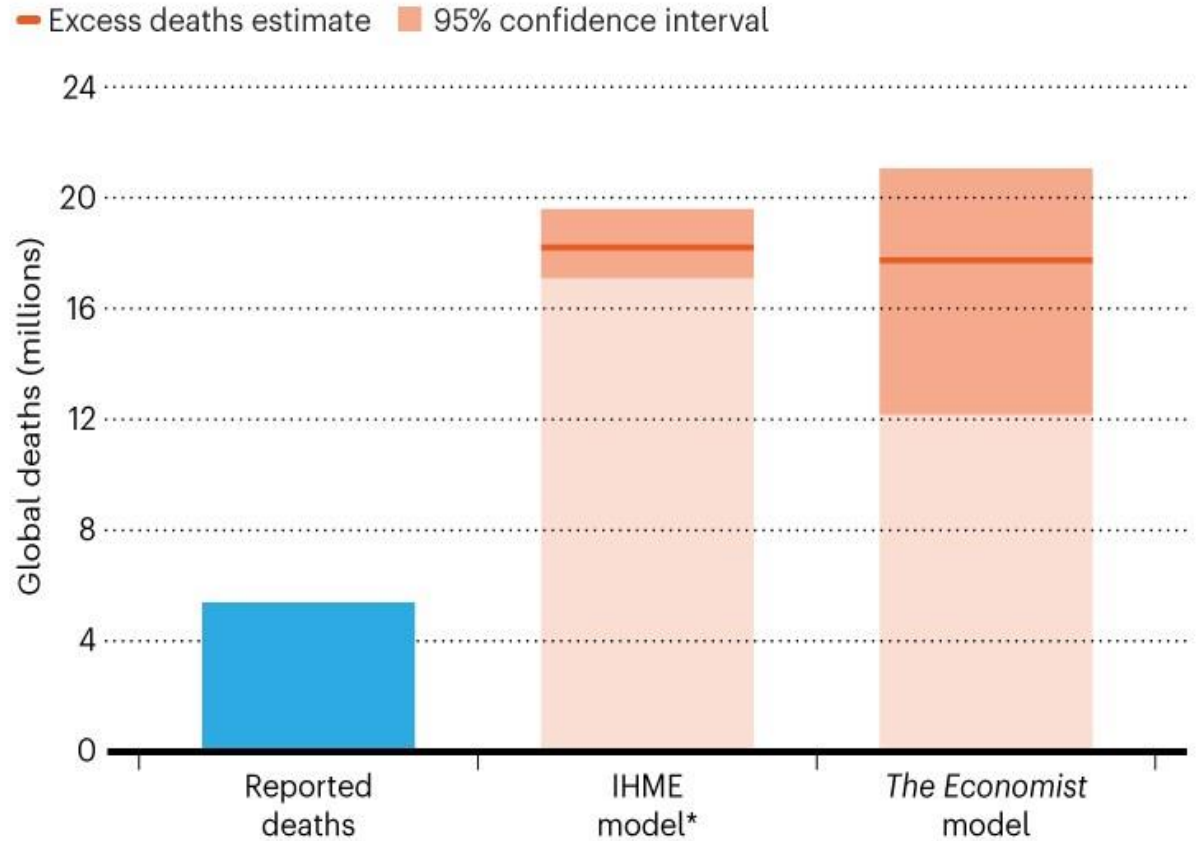
- 30/03/2022 : 142 134 décès (113 659 décès à l'hôpital, 28 475 en EPHAD et EMS)
- 94% des décès sont survenus chez les personnes de 60 ans et plus

Mortalité à 2 ans du début de la pandémie

- Nombre de décès rapportés dans le Monde: 5,94 millions
- Excès de mortalité estimé de l'ordre de 18 millions

COVID'S TRUE TOLL

The number of confirmed deaths (blue bar) caused by COVID-19 is far smaller than tallies of 'excess deaths' (pink bars), which are those above what is expected, during the pandemic.



Mortalité à 2 ans du début de la pandémie

Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21



COVID-19 Excess Mortality Collaborators*



- Excès de mortalité estimé:
18,2 millions (IC95%: 17,1-19,6)
- Taux de 120,3 /100 000 personnes/année
- Maximum (> 400/100 000 PY):
Inde, USA, Russie, Mexique, Brésil, Indonésie, Pakistan

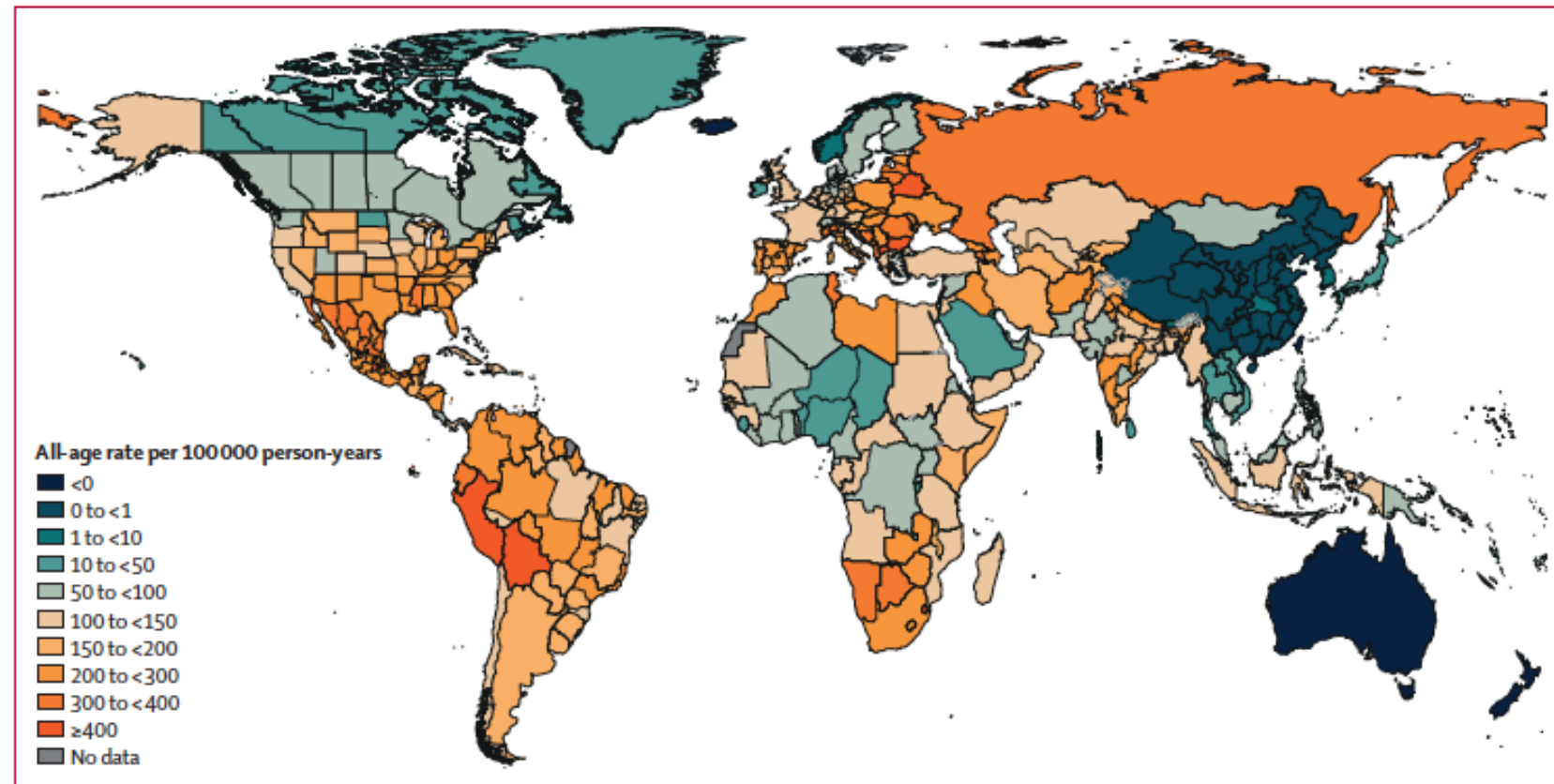


Figure 2: Global distribution of estimated excess mortality rate due to the COVID-19 pandemic, for the cumulative period 2020-21

Autres pandémies

Pandémie	Date	Décès	Virus impliqué
Grippe espagnole	1918-1920	30 à 100 millions	A/H1N1
Grippe asiatique	1957-1958	1 à 1,5 millions	A/H2N2
Grippe de Hong Kong	1968-1969	0,75 à 1 millions	A/H3N2
Grippe A/H1N1v	2009-2010	20 000	A/H1N1

Vaccins COVID- 19 : un développement exceptionnel

- 31 décembre 2019:
 - déclaration à l’OMS de la survenue d’une épidémie de pneumonies d’allure virale d’étiologie inconnue
- 9 janvier 2020:
 - découverte 2019-nCoV (isolé le 7 janvier), renommé SARS-CoV-2
- **11-12 janvier 2020:**
 - **séquence complète du génome du coronavirus transmise par les autorités chinoises**
- 16 mars 2020
 - démarrage du **1^{er} essai clinique** (Moderna, ARNm)
- 27 Juillet 2020
 - début des essais de phase 3 (Pfizer et Moderna)
- 9 novembre 2020:
 - premiers résultats d’efficacité
- 2 décembre 2020:
 - autorisation vaccin Pfizer/BioNTech par le MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)
- 8 décembre 2020 :
 - début vaccination UK
- 27 décembre 2020:
 - début vaccination Europe
- **30 mars 2022 :**
 - **environ 11 milliards de doses administrées dans le Monde**
 - **en France: 54,261 millions de 1eres doses, 36 millions 3e dose**

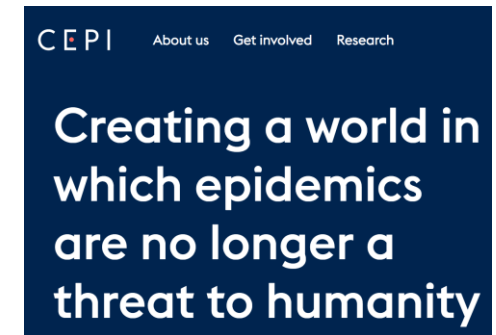
Un délai de développement et de mise à disposition exceptionnellement court, à la « vitesse de l'éclair »!

- Situation inédite:

- 6 mois entre la déclaration de l'épidémie et la mise en place des essais de phase 3,
- 10 mois ½ pour les premiers résultats d'efficacité clinique
- < 1 an pour le début de la vaccination

- Rendue possible par :

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



Coalition for Epidemic
Preparedness Innovation



Campagne de vaccination COVID-19 en France (1)

- **27 décembre 2020 :** **Résidents d'EHPAD et d'ESMS (30% des décès, 1% de la population française)**
- 2 janvier 2021 : Soignants (y compris libéraux) de plus de 50 ans
- **18 janvier :** **Personnes âgées de 75 ans ou plus/Personnes à très haut risque de forme grave**
- Début février : Soignants quel que soit l'âge
- **Début mars :** **Personnes âgées de 65 à 74 ans inclus**
- 27 mars: *Femmes enceintes à partir du 2^e trimestre de grossesse*
- 11 avril : **3^e dose pour les patients sévèrement immunodéprimés (transplantés, IS)**
- 30 avril: **Vaccination de l'entourage des personnes à très haut risque de forme grave (cocooning)**
- **31 mai :** **Population adulte quel que soit l'âge**
- **15 juin :** **Adolescents de 12-17 ans**
- 25 juillet : **Obligation vaccinale** pour les professionnels de santé et autres professions à risque
- 30 juillet: *Femmes enceintes des le 1^{er} trimestre de grossesse*

Campagne de vaccination COVID-19 en France (2)

- **23 août 2021 :** **‘Boost’:**
 - 3^e dose **pour les 65 ans et plus** et personnes à haut risque de forme sévère (au minimum 6 mois après la 2^e dose),
 - 4^e dose, au minimum 3 mois après les 2 ou 3 premières doses, pour les personnes immunodéprimées
- **6 octobre :** ‘Boost’ pour les soignants quelque soit l’âge
- **25 novembre:** **‘Boost’ à 5 mois de la 2^e dose pour tous les adultes**
- **30 novembre:** **HAS recommande vaccination enfants 5-12 ans à risque**
- **22 décembre :** **vaccination des enfants 5-11 ans**

- **14 mars 2022:** **2^e rappel chez les personnes de 80 ans** et plus dès 3 mois après 1^{er} dose de rappel
- **17 mars 2022 :** HAS ‘prend acte de l’annonce gouvernementale d’une 2^e dose de rappel (80 ans et plus et EPHAD) et propose de rendre possible cette seconde dose aux **personnes de 65 ans et plus à très haut risque de forme sévère et/ou polypathologiques** qui le souhaitent de préférence à partir de 6 mois après le premier rappel

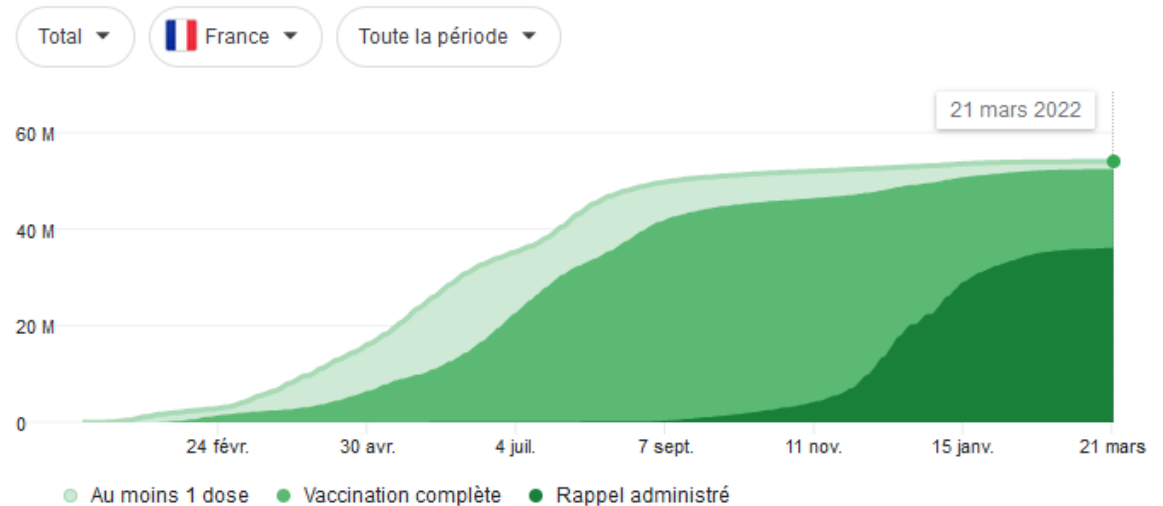
Données de vaccination au 21 mars en France

- Au moins une dose: 81,1%
- Vaccination complète: 77,8%
- Rappel: 53,6%

- 141 millions de doses administrées

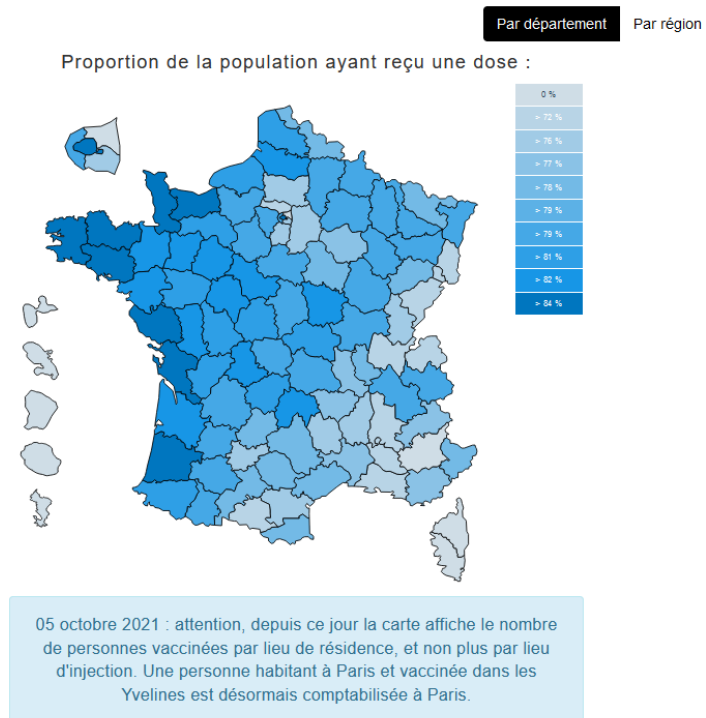
Vaccinations

Source : [Our World in Data](#) - Dernière mise à jour : il y a 2 jours



Ces données indiquent le nombre de personnes ayant reçu au moins une dose de vaccin. Il est possible que les personnes vaccinées aient reçu plusieurs doses. Les vaccins de rappel sont des doses supplémentaires administrées aux personnes complètement vaccinées. - [À propos de ces données](#)

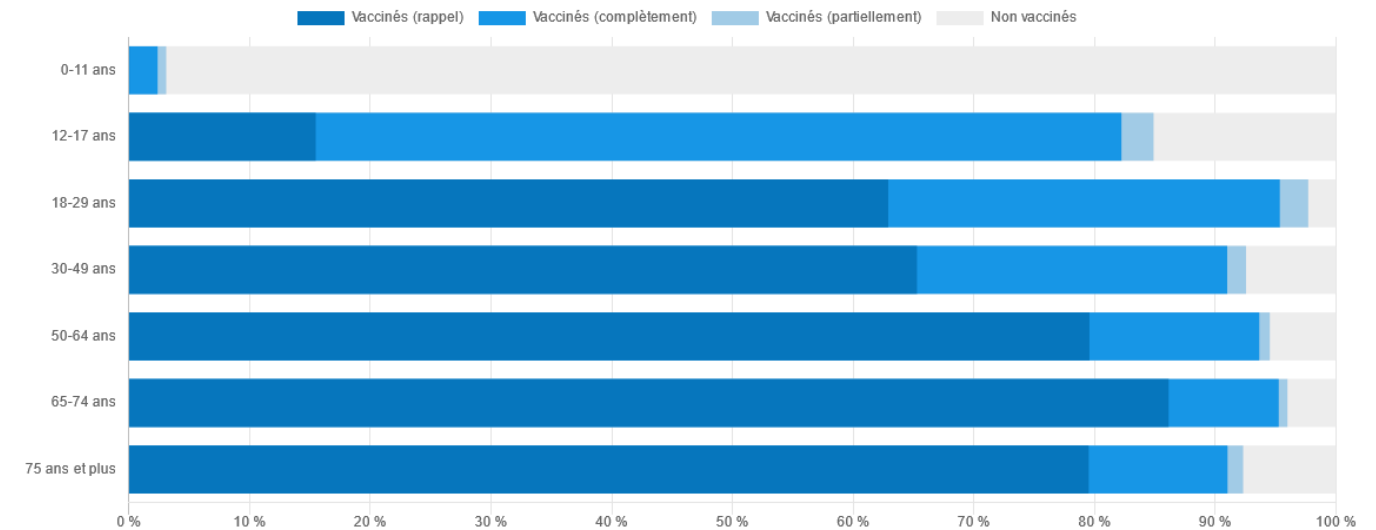
Données de vaccination au 21 mars en France



Vaccinations par âge

Mise à jour : 21/03

Proportion de la population



CovidTracker.fr - Données : Ministère de la Santé

- 141 millions de doses administrées
- Proportion de la population vaccinée au moins une dose: 81,1%, vaccination complète: 77,8%, rappel: 53,6%
- 20% de la population de plus de 75 ans n'a pas eu le rappel +++

Couverture vaccinale COVID 19 ID au 20 février en France

Tableau : Couverture vaccinale par pathologie au 20 février 2022 – Data vaccin Covid⁴⁰

Type de pathologie	Taux de primo-vaccination (deux doses)	Taux de rappel sur la population éligible
Cancer colorectal en phase active de traitement	91,0%	90,2%
Cancer de la prostate en phase active de traitement	93,1%	93,0%
Cancer du poumon en phase active de traitement	90,9%	88,6%
Cancer du sein en phase active de traitement	91,2%	90,1%
Autres cancers en phase active de traitements	91,2%	88,7%
Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	90,2%	87,4%
Sclérose en plaques	85,4%	81,5%
Dialyse chronique	91,4%	55,7%
Infection par le VIH	86,5%	80,7%
Transplantation cardiaque	91,0%	49,6%
Transplantation hépatique	93,7%	55,8%
Transplantation pulmonaire	94,6%	45,5%
Transplantation rénale	91,3%	52,0%
Dialysés chroniques	91,4%	55,7%
Population générale (au 6 mars 2022)	79,2%	83%

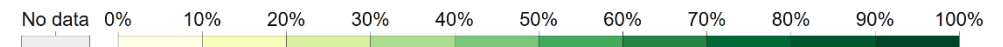
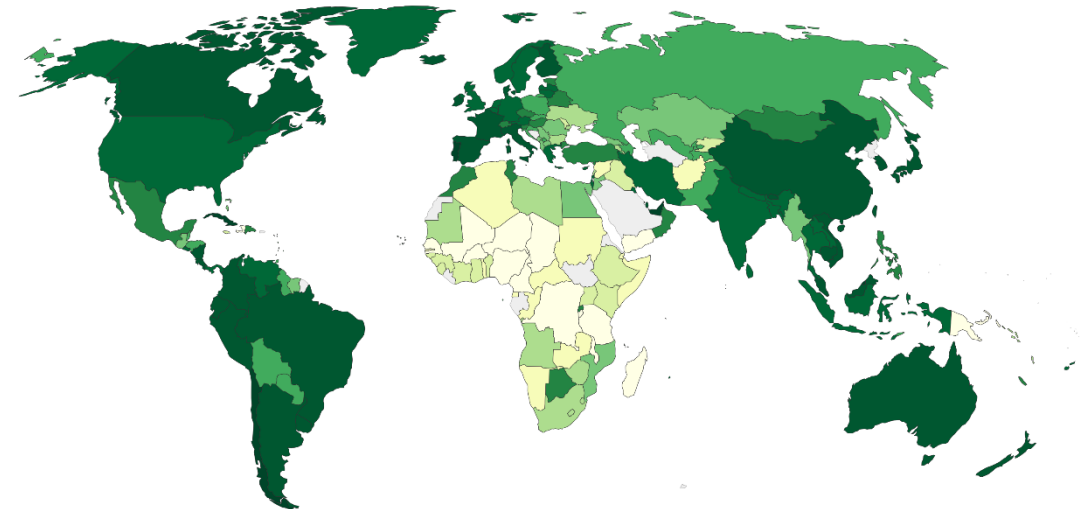
Vaccination COVID 19 dans le monde (au 23 mars 2022)

- **57,8%** de la population mondiale complètement vaccinée
- Au total **11,1 milliards** de doses administrées

Share of people who received at least one dose of COVID-19 vaccine, Mar 23, 2022

Total number of people who received at least one vaccine dose, divided by the total population of the country.

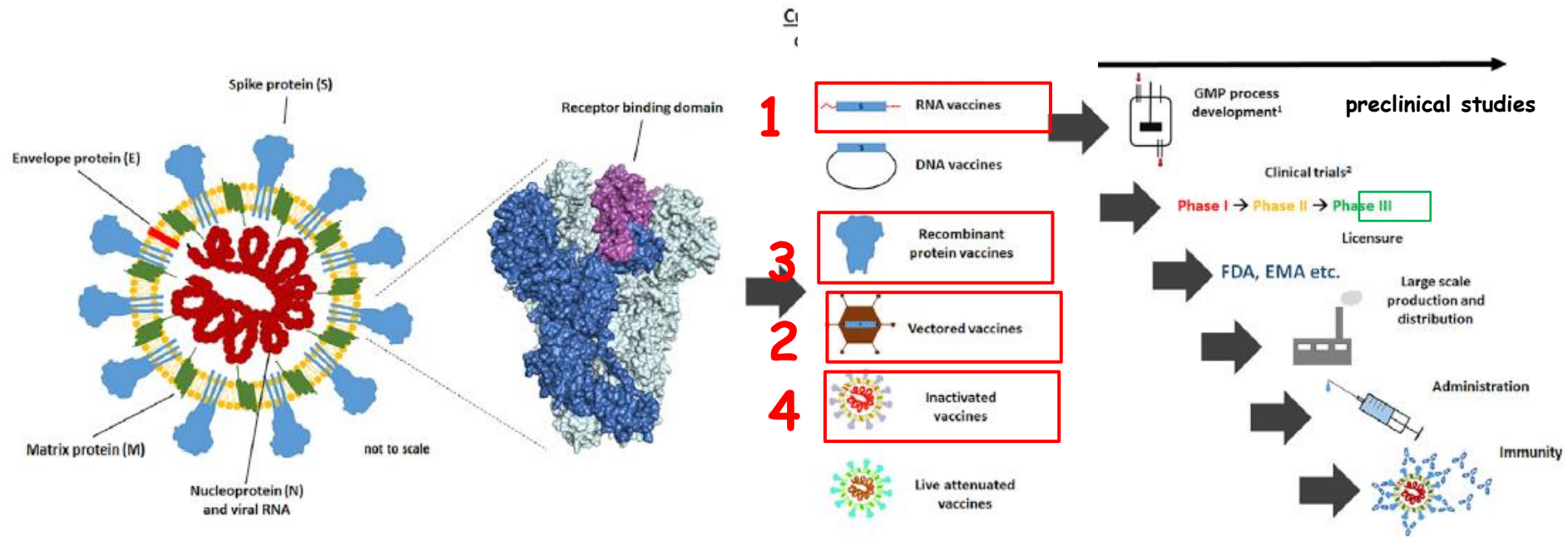
Our World
in Data



Source: Official data collated by Our World in Data – Last updated 24 March 2022, 10:00 (London time) OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY

<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations/>

Les vaccins contre le SARS-Cov-2



adapté de F. Amanat et al, Immunity 2020

1) Vaccins ARNm : **Pfizer, Moderna**

2) Vaccins vecteurs adénoviraux: **Astra Zeneca, Janssen**

3) Vaccins protéine recombinante: **Novavax**, Sanofi Pasteur

4) Vaccins virus inactivé: Sinovac, Sinopharm (Chine), Valneva

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

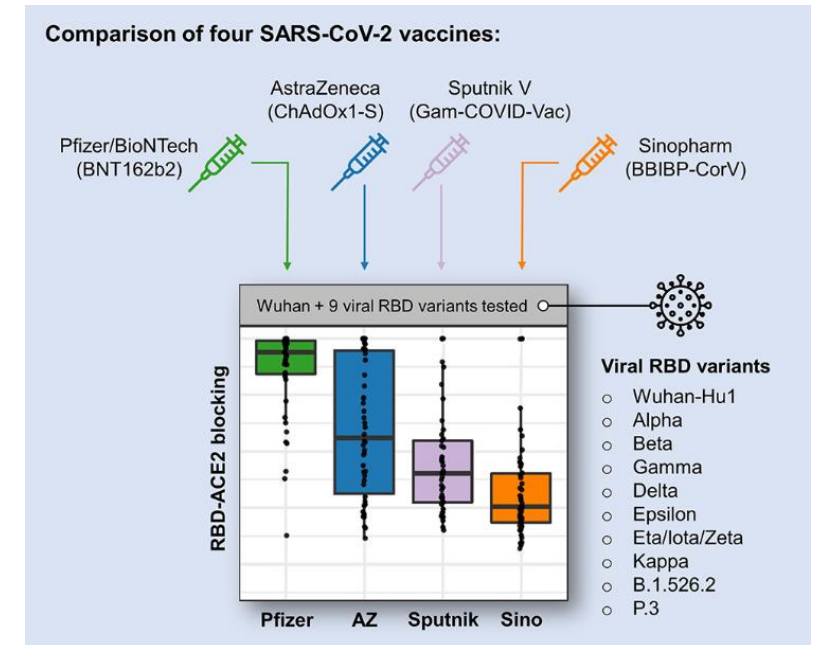
- Essais de phase 3: efficacité précoce (souche originale, formes symptomatiques)
 - > 90% pour les vaccins ARNm après 2 doses :
 - 95% (vaccin Pfizer BioNtech)
 - 94,1% (vaccin Moderna)

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

- Essais de phase 3: efficacité précoce (souche originale, formes symptomatiques)
 - > 90% pour les vaccins ARNm après 2 doses :
 - 95% (vaccin Pfizer BioNtech)
 - 94,1% (vaccin Moderna)
 - 70% pour les vaccins vectorisés adénovirus
 - 74% (vaccin Astra Zeneca)
 - 67% (vaccin Janssen, 1 dose)
 - 91,6 (vaccin Gamaleya)

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

- Essais de phase 3: efficacité précoce (souche originale, formes symptomatiques)
 - > 90% pour les vaccins ARNm après 2 doses :
 - 95% (vaccin Pfizer BioNtech)
 - 94,1% (vaccin Moderna)
 - 70% pour les vaccins vectorisés adénovirus
 - 74% (vaccin Astra Zeneca)
 - 67% (vaccin Janssen, 1 dose)
 - 91,6 (vaccin Gamaleya)?
 - 50% à 79% pour les vaccins inactivés
 - vaccin sous unitaire (Novavax) :
 - 86% vs variant alpha, 60% vs variant beta
 - 96,4% souche originale

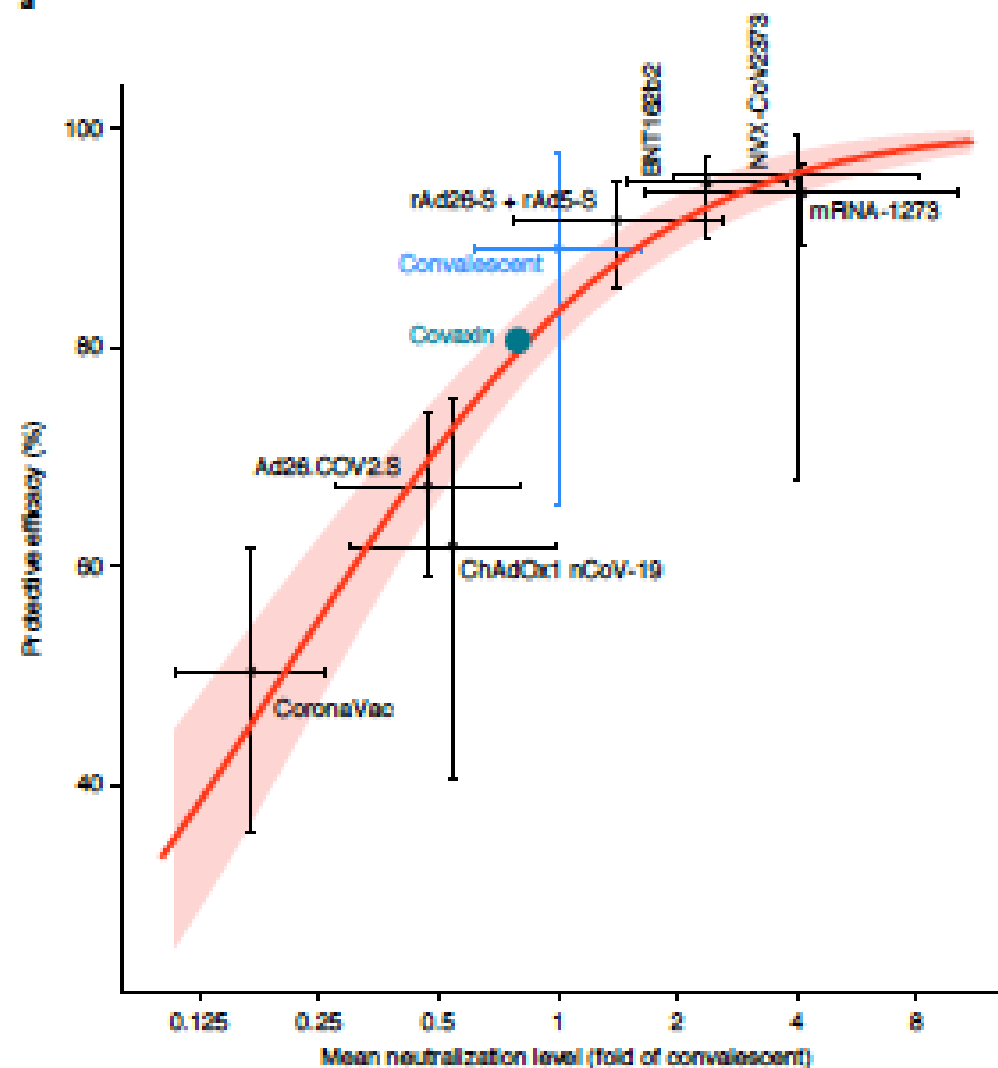


Corrélation titres anticorps neutralisants/efficacité clinique

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

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

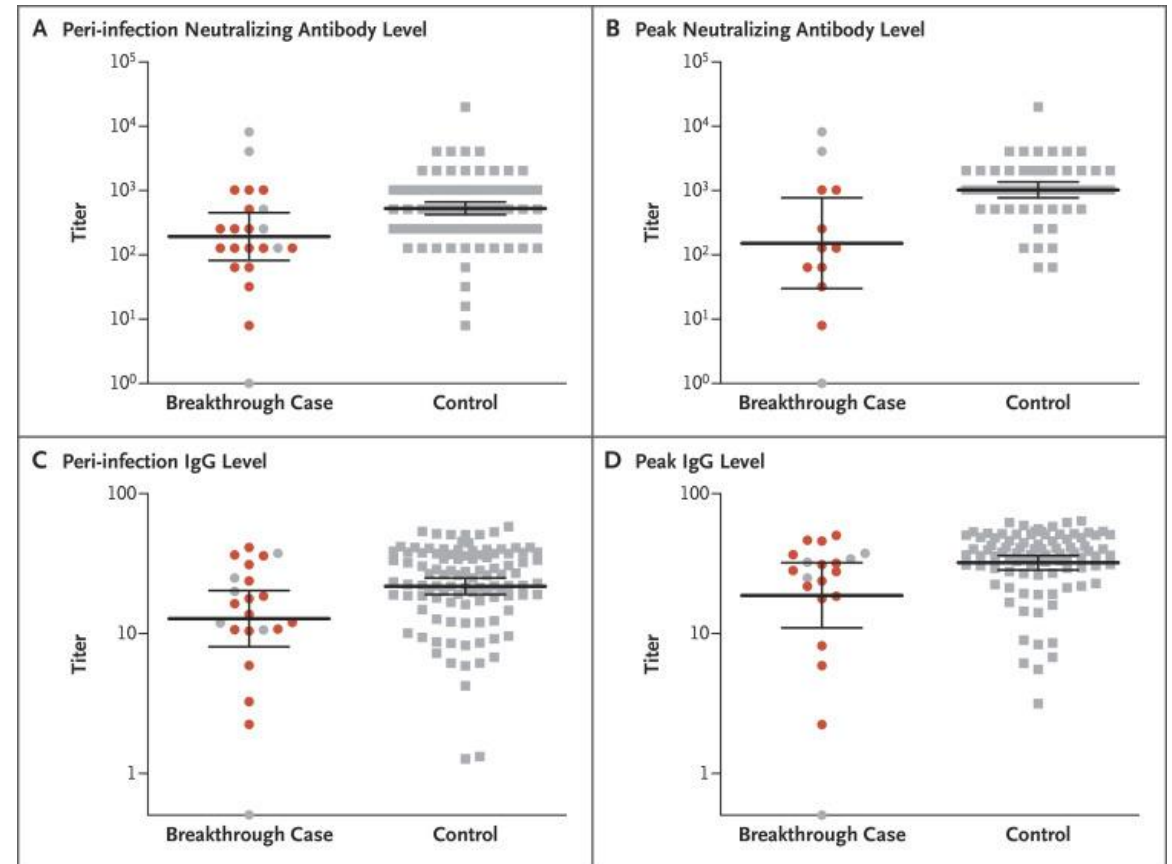
- Le titre en Ac neutralisants : potentiel corrélant de protection contre l'infection symptomatique
- Titres élevés (ARNm) : efficacité élevée
- Titres faibles (vaccins inactivés) : efficacité plus faible
- Une diminution d'un facteur 2 du titre en anticorps va diminuer l'EV :
 - de 5% à 10% pour un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



Echecs vaccinaux et réponse vaccinale humorale

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

Titres en Ac neutralisants et en IgG



Vaccins COVID-19 de 'première génération': EV en vie réelle

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.

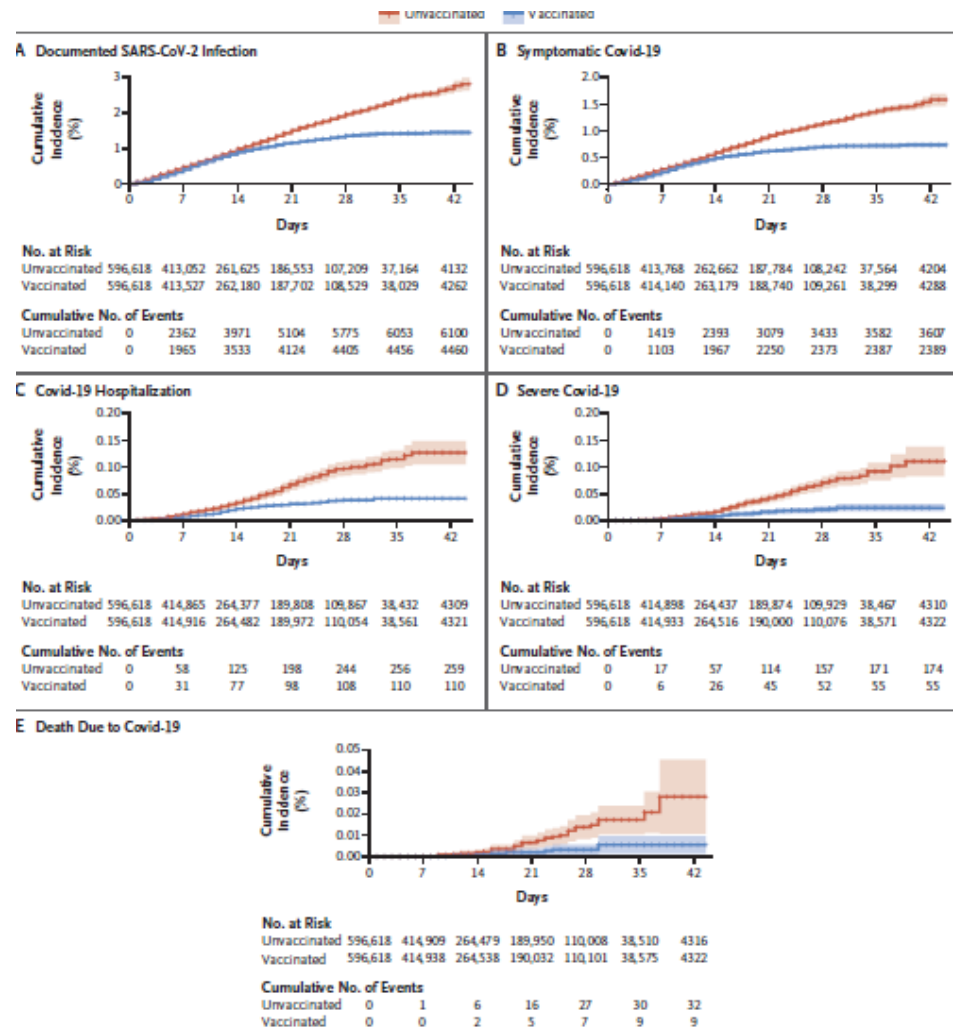


Figure 2. Cumulative Incidence of the Five Outcomes.

Cumulative incidence curves (1 minus the Kaplan–Meier risk) for the various outcomes are shown, starting from the day of administration of the first dose of vaccine. Shaded areas represent 95% confidence intervals. The number at risk at each time point and the cumulative number of events are also shown for each outcome. Graphs in which all data are shown with a y axis scale from 0 to 100 (along with the data shown, as here, on an expanded y axis) are provided in Figure S8 in the Supplementary Appendix.

- Etude conduite en Israel à partir d'une base de données regroupant 4,7 millions de personnes (53% de la population)
- Etude cas (vaccines)/témoins (non vaccinés)
- 596 618 personnes dans chaque groupe

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Vaccinated Persons and Unvaccinated Controls at Baseline.*

Characteristics	Unvaccinated Controls (N=596,618)	Vaccinated Persons (N=596,618)
Median age (IQR) — yr	45 (35–62)	45 (35–62)
Age group — no. (%)		
16 to 39 yr	213,090 (35.7)	213,090 (35.7)
40 to 49 yr	130,752 (21.9)	130,752 (21.9)
50 to 59 yr	85,609 (14.3)	85,609 (14.3)
60 to 69 yr	88,153 (14.8)	88,153 (14.8)
70 to 79 yr	56,946 (9.5)	56,946 (9.5)
≥80 yr	22,068 (3.7)	22,068 (3.7)

Vaccins COVID-19 de 'première génération': EV en vie réelle

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.

Table 2. Estimated Vaccine Effectiveness against Covid-19 Outcomes during Three Time Periods.*

Period	Documented Infection		Symptomatic Illness		Hospitalization		Severe Disease		Death	
	1-RR	Risk Difference	1-RR	Risk Difference	1-RR	Risk Difference	1-RR	Risk Difference	1-RR	Risk Difference
	% (95% CI)	no./1 000 persons (95% CI)	% (95% CI)	no./1000 persons (95% CI)	% (95% CI)	no./1000 persons (95% CI)	% (95% CI)	no./1 000 persons (95% CI)	% (95% CI)	no./1000 persons (95% CI)
14 to 20 days after first dose	46 (40–51)	2.06 (1.70–2.40)	57 (50–63)	1.54 (1.28–1.80)	74 (56–86)	0.21 (0.13–0.29)	62 (39–80)	0.14 (0.07–0.21)	72 (19–100)	0.03 (0.01–0.07)
21 to 27 days after first dose	60 (53–66)	2.31 (1.96–2.69)	66 (57–73)	1.34 (1.09–1.62)	78 (61–91)	0.22 (0.13–0.31)	80 (59–94)	0.18 (0.10–0.27)	84 (44–100)	0.06 (0.02–0.11)
7 days after second dose to end of follow-up	92 (83–95)	8.58 (6.22–11.18)	94 (87–98)	4.61 (3.29–6.53)	87 (55–100)	0.22 (0.08–0.39)	92 (75–100)	0.32 (0.13–0.52)	NA	NA

* Confidence intervals were estimated using the percentile bootstrap method with 500 repetitions. Estimates were calculated only for cells with more than 10 instances of an outcome across the two groups. NA denotes not available, and RR risk ratio.

EV chez l'enfant et l'adolescent

ORIGINAL ARTICLE

BNT162b2 Protection against the Omicron Variant in Children and Adolescents

A.M. Price, S.M. Olson, M.M. Newhams, N.B. Halasa, J.A. Boom, L.C. Sahni,

This article was published on March 30, 2022, at NEJM.org.

DOI: [10.1056/NEJMoa2202826](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202826)

Copyright © 2022 Massachusetts Medical Society.

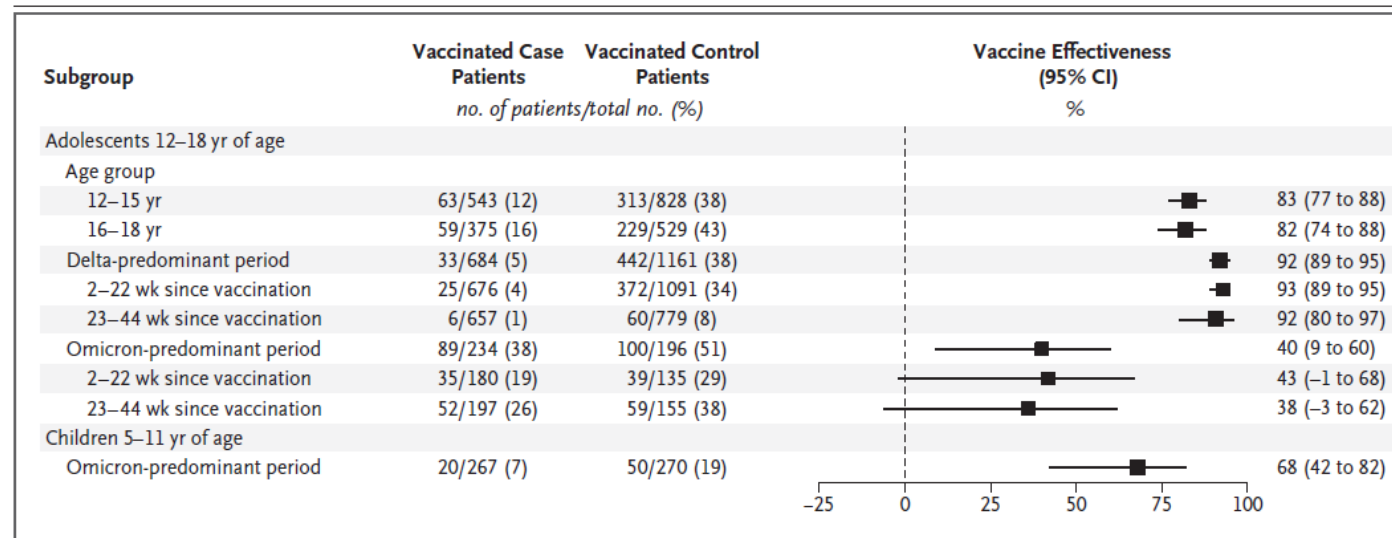


Figure 2. Effectiveness of the BNT162b2 Vaccine against Hospitalization for Covid-19, Stratified According to Age and Variant.

The delta-predominant period was defined as July 1, 2021, through December 18, 2021. The omicron-predominant period was defined as December 19, 2021, to February 17, 2022. For children 5 to 11 years of age, evaluation was limited to the omicron period because of the recent introduction of vaccination in this group (on October 29, 2021). For the subgroup analysis of time since vaccination, 4 case patients were not included because of missing dates of vaccination. Vaccine effectiveness was calculated as $(1 - \text{adjusted odds ratio}) \times 100$, where the odds ratio is the odds of vaccination in case patients as compared with controls.

EV chez l'enfant et l'adolescent

ORIGINAL ARTICLE

BNT162b2 Protection against the Omicron Variant in Children and Adolescents

A.M. Price, S.M. Olson, M.M. Newhams, N.B. Halasa, J.A. Boom, L.C. Sahni,

This article was published on March 30, 2022, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa2202826
 Copyright © 2022 Massachusetts Medical Society.

Subgroup	Vaccinated Case Patients no. of patients/total no. (%)	Vaccinated Control Patients no. of patients/total no. (%)	Vaccine Effectiveness (95% CI) %
Adolescents 12–18 yr of age			
Age group			
12–15 yr	63/5		
16–18 yr	59/3		
Delta-predominant period	33/6		
2–22 wk since vaccination	25/6		
23–44 wk since vaccination	6/6		
Omicron-predominant period	89/2		
2–22 wk since vaccination	35/1		
23–44 wk since vaccination	52/1		
Children 5–11 yr of age			
Omicron-predominant period	20/2		

Figure 2. Effectiveness of the BNT162b2 Vaccine. The delta-predominant period was defined as December 19, 2021, to February 17, 2022. The recent introduction of vaccination in this patients were not included because of missing data where the odds ratio is the odds of vaccination.

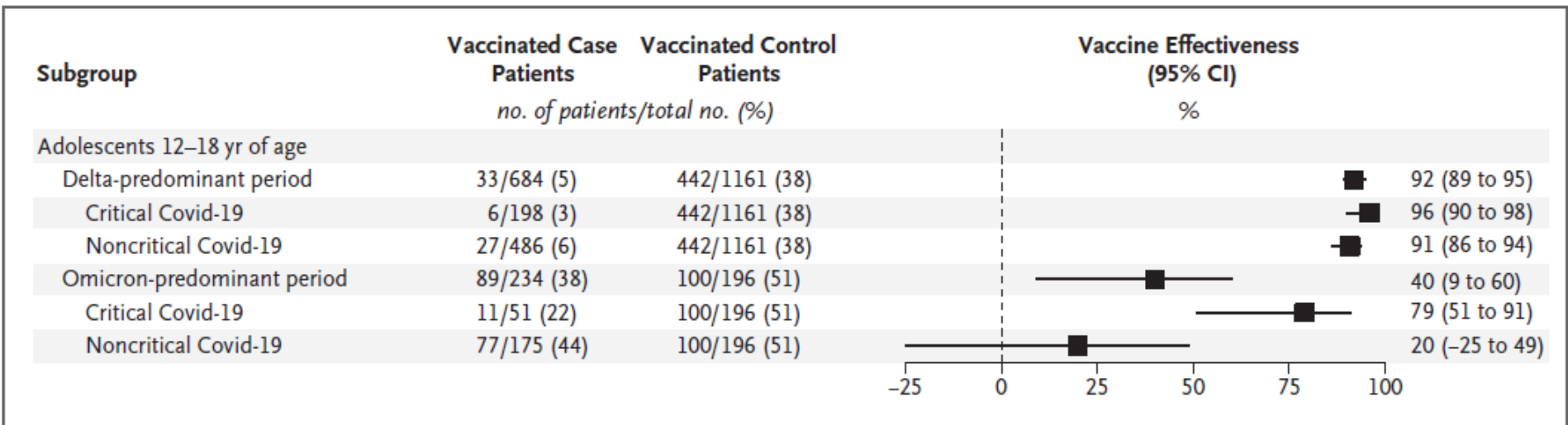


Figure 3. Effectiveness of the BNT162b2 Vaccine against Hospitalization for Critical as Compared with Noncritical Covid-19 in Adolescents 12 to 18 Years of Age, Stratified According to Variant.

Efficacité de la 3^e dose

ORIGINAL ARTICLE

Safety and Efficacy of a Third Dose of BNT162b2 Covid-19 Vaccine

Edson D. Moreira, Jr., M.D., Ph.D., Nicholas Kitchin, M.D., Xia Xu, Ph.D.,

This article was published on March 23, 2022, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa2200674
Copyright © 2022 Massachusetts Medical Society.

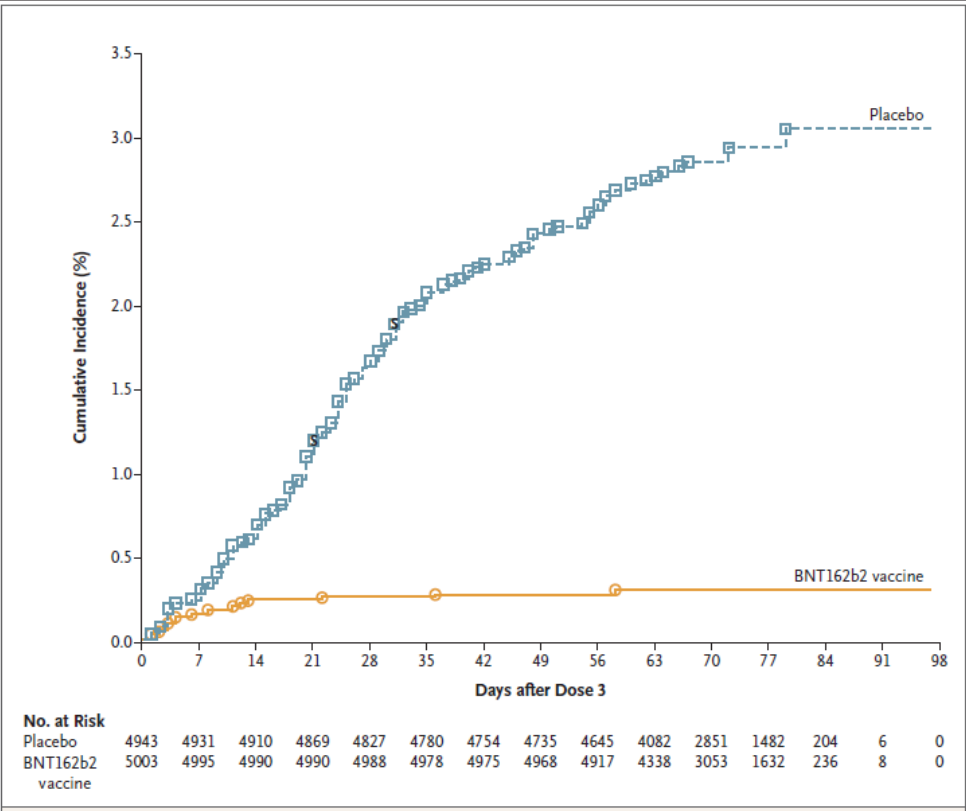
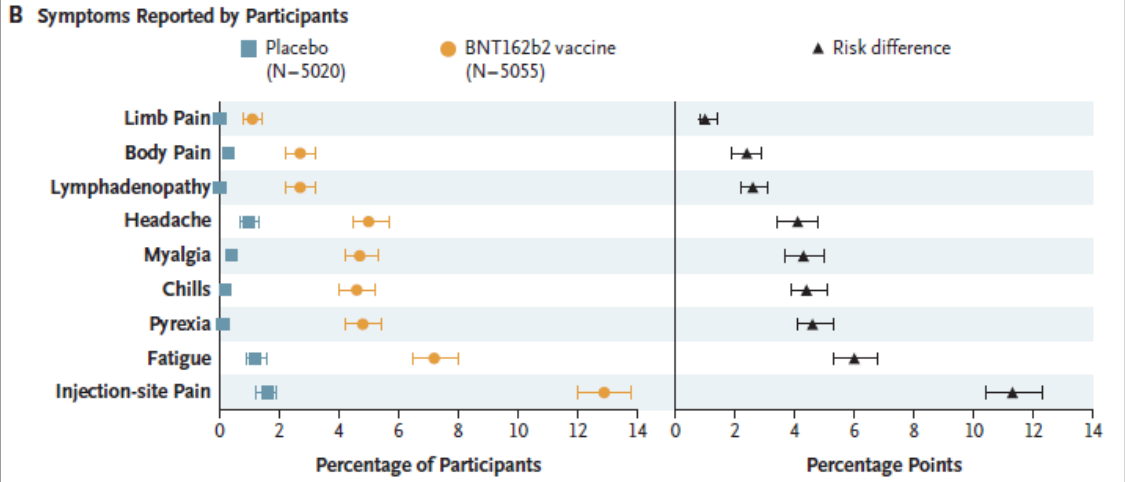
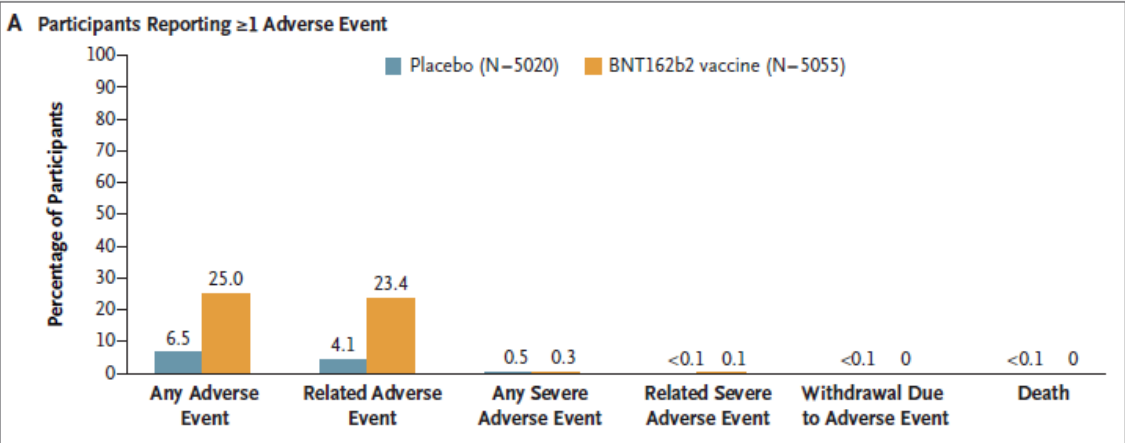


Figure 2. Adverse Events.

Effacité de la 3^e dose

ORIGINAL ARTICLE

Safety and Efficacy of a Third Dose of BNT162b2 Covid-19 Vaccine

Edson D. Moreira, Jr., M.D., Ph.D., Nicholas Kitchin, M.D., Xia Xu, Ph.D.,

This article was published on March 23, 2022, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa2200674
Copyright © 2022 Massachusetts Medical Society.**Table 3. Relative Vaccine Efficacy against Covid-19.***

Efficacy End Point	BNT162b2		Placebo		Relative Vaccine Efficacy (95% CI) [†] %
	no./total no.	surveillance time (no. at risk) [‡]	no./total no.	surveillance time (no. at risk) [‡]	
Efficacy population with complete data					
First Covid-19 occurrence ≥7 days after dose 3					
Without evidence of infection <7 days after dose 3 [§]	6/4695	0.82 (4659)	123/4671	0.79 (4614)	95.3 (89.5 to 98.3)
With or without evidence of infection <7 days after dose 3	7/4993	0.87 (4934)	124/4952	0.84 (4863)	94.6 (88.5 to 97.9)
Total efficacy population					
First Covid-19 occurrence after dose 3					
≤7 days	8/5056	0.10 (5003)	15/5019	0.10 (4943)	47.3 (−32.3 to 80.7)
7 days to <2 mo	6/5056	0.67 (4995)	112/5019	0.64 (4928)	94.8 (88.4 to 98.1)
2 mo to <4 mo	1/5056	0.21 (4891)	14/5019	0.20 (4616)	93.3 (56.1 to 99.8)

Effacité de la 3^e dose: mortalité

BNT162b2 Vaccine Booster and Mortality Due to Covid-19

Ronen Arbel, Ph.D., Ariel Hammerman, Ph.D., Ruslan Sergienko, M.A.,
Michael Friger, Ph.D., Alon Peretz, M.D., Doron Netzer, M.D.,
and Shlomit Yaron, M.D.

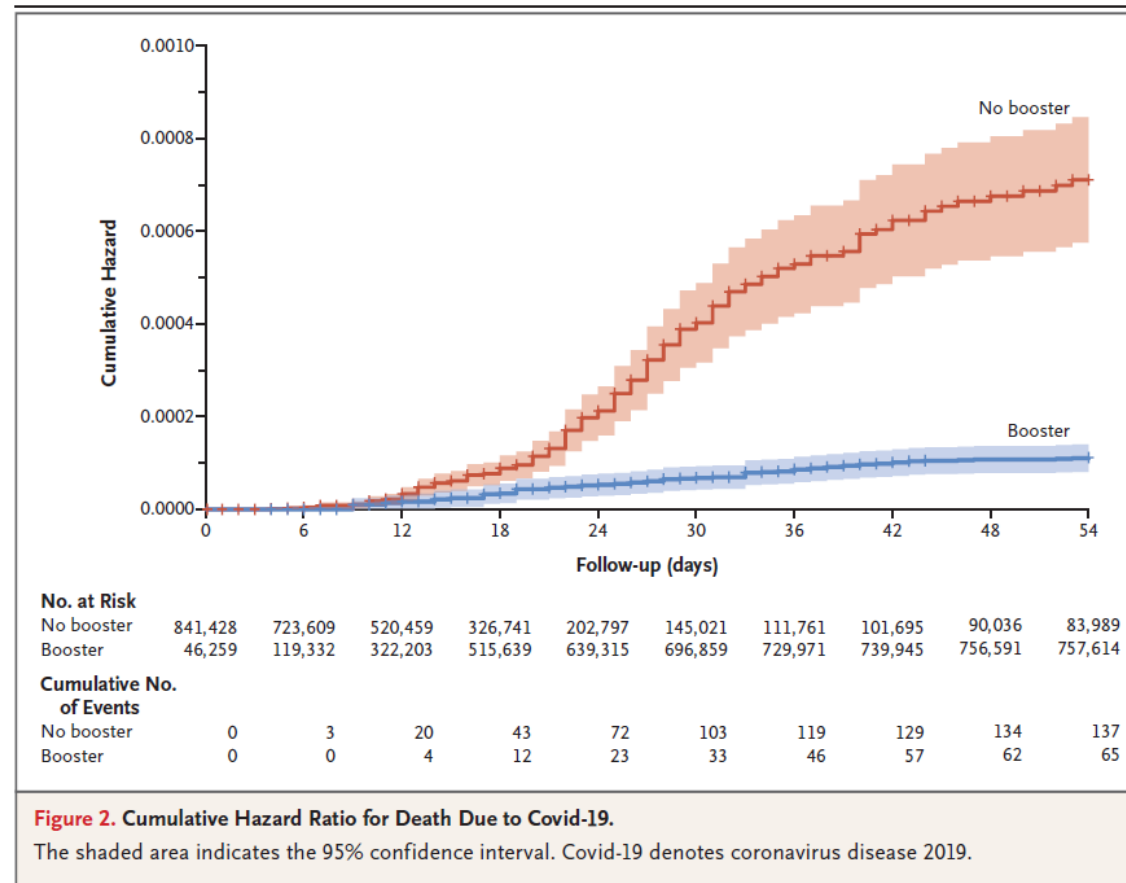
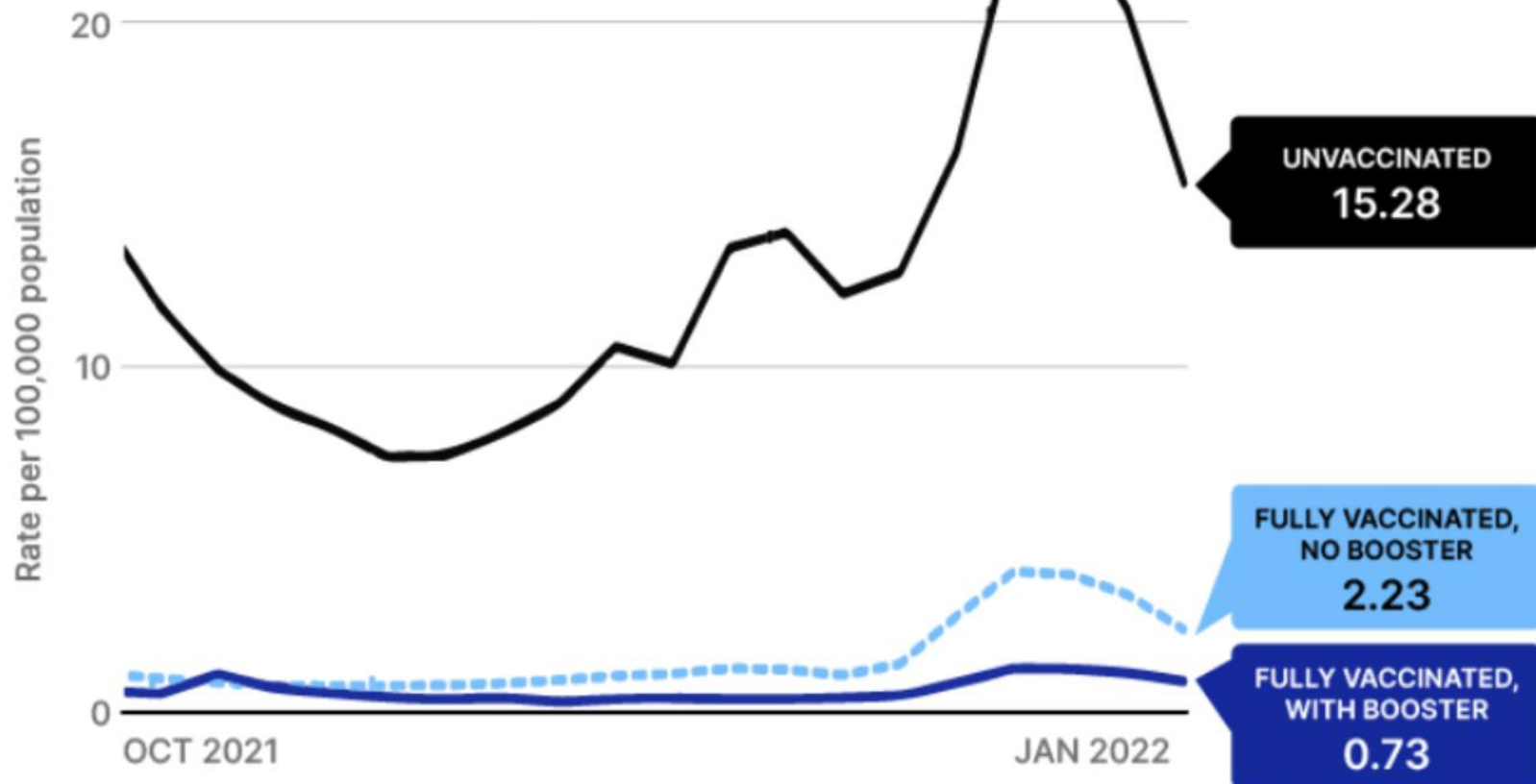


Table 2. Association of Confounding Variables with Death Due to Covid-19.*

Variable	Hazard Ratio for Death Due to Covid-19 (95% CI)	P Value
Booster received	0.10 (0.07–0.14)	<0.001
Age	1.10 (1.09–1.12)	<0.001
Male sex	2.49 (1.82–3.41)	<0.001
Socioeconomic status	0.98 (0.92–1.04)	0.45
Diabetes	1.29 (0.96–1.72)	0.09
Chronic obstructive pulmonary disease	1.31 (0.86–1.99)	0.22
Chronic kidney failure	2.27 (1.63–3.15)	<0.001
Ischemic heart disease	0.96 (0.69–1.32)	0.79
Chronic heart failure	1.41 (0.95–2.09)	0.09
Obesity	1.17 (0.87–1.58)	0.30
Lung cancer	3.20 (1.49–6.87)	0.003
History of cerebrovascular accident	1.54 (1.08–2.17)	0.02
History of transient ischemic attack	0.87 (0.50–1.51)	0.63
History of smoking	1.10 (0.82–1.49)	0.52

NOW AVAILABLE

Rates of COVID-19-Associated Deaths by Vaccination Status

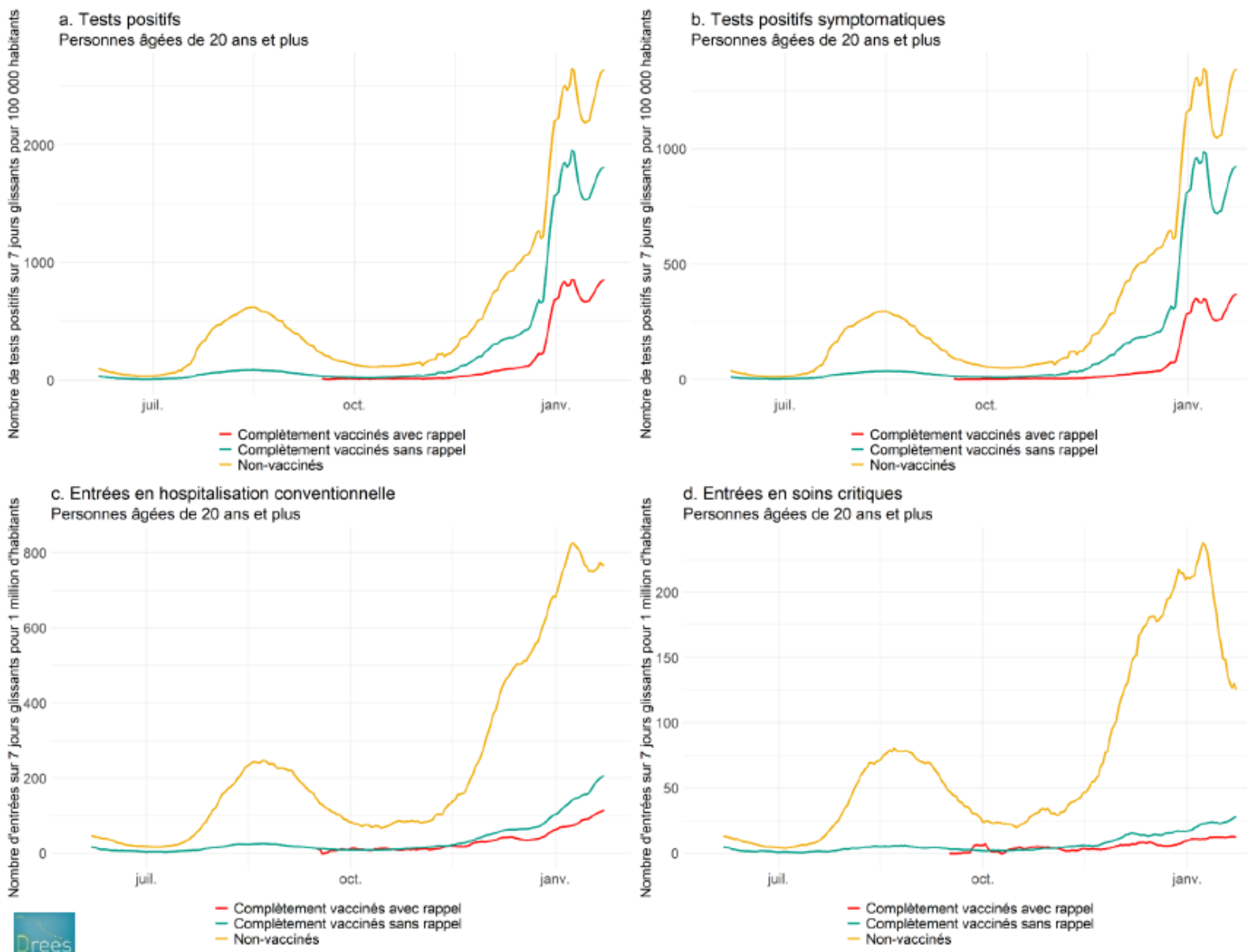


Find the latest data on
CDC's COVID Data Tracker

9/19/21-1/29/22



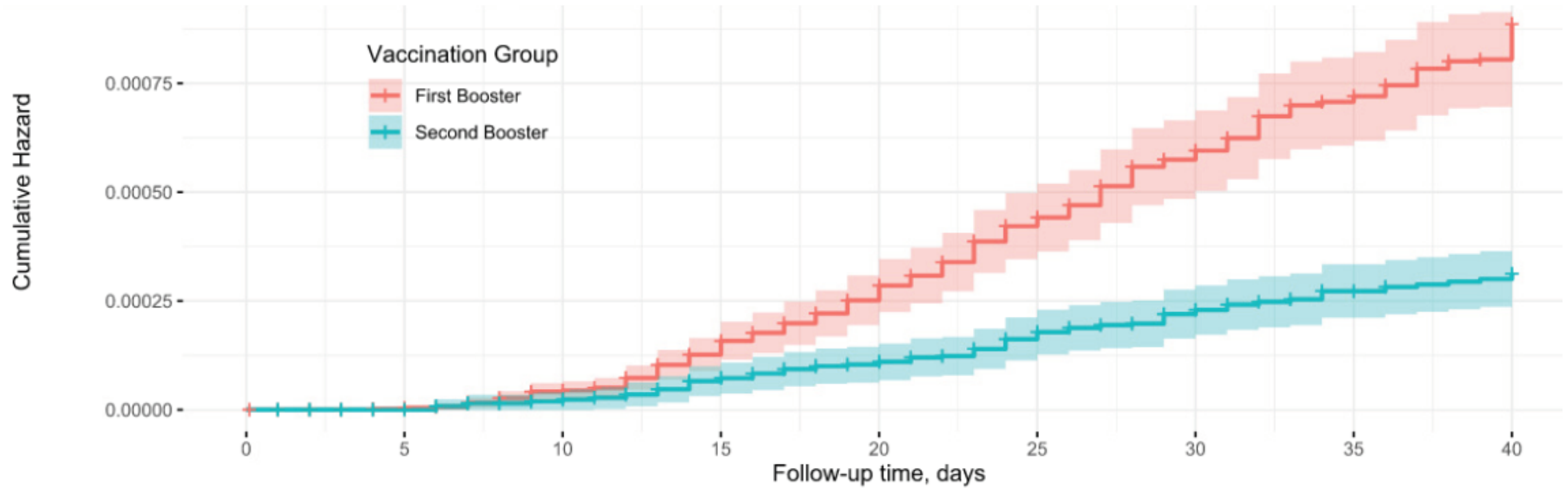
Infection SARS CoV-2 et hospitalisation en fonction du statut vaccinal



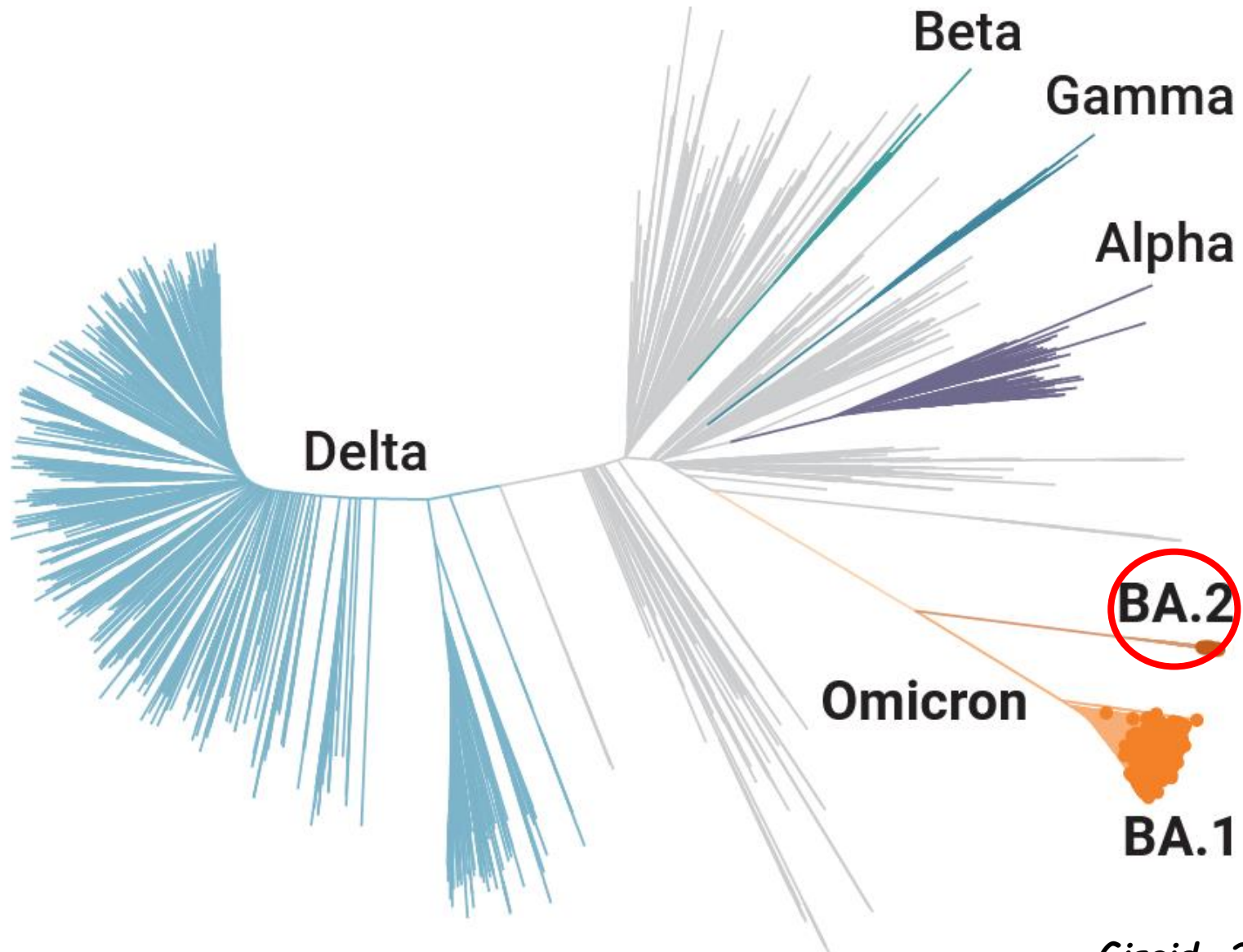
Deuxième rappel

Second Booster Vaccine and Covid-19 Mortality in Adults 60 to 100 Years Old

Ronen Arbel (✉ Ronen.arbel@gmail.com)



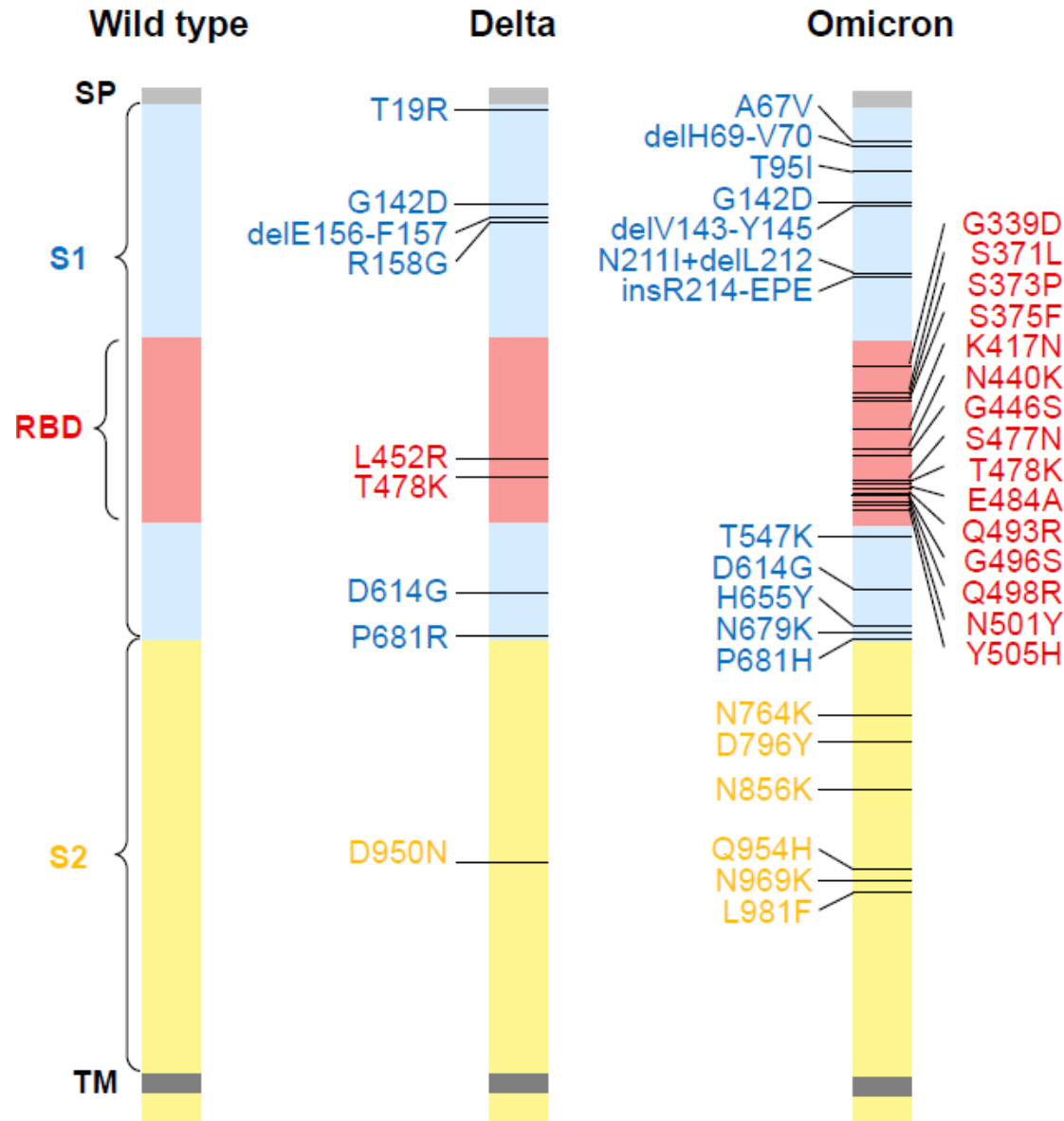
Evolution des souches de SARS-CoV2



Gisaid, 2022

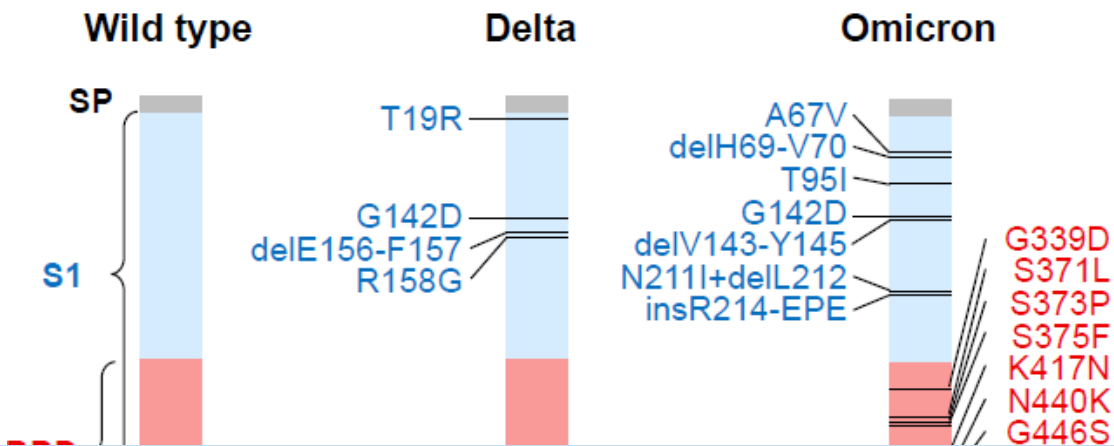
Mutations du variant Omicron

Spike:

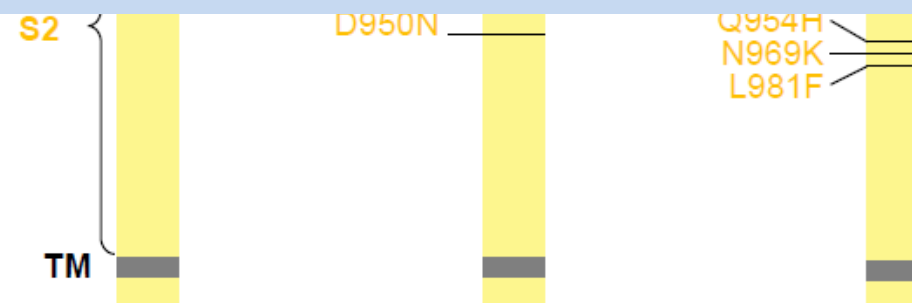


Mutations du variant Omicron

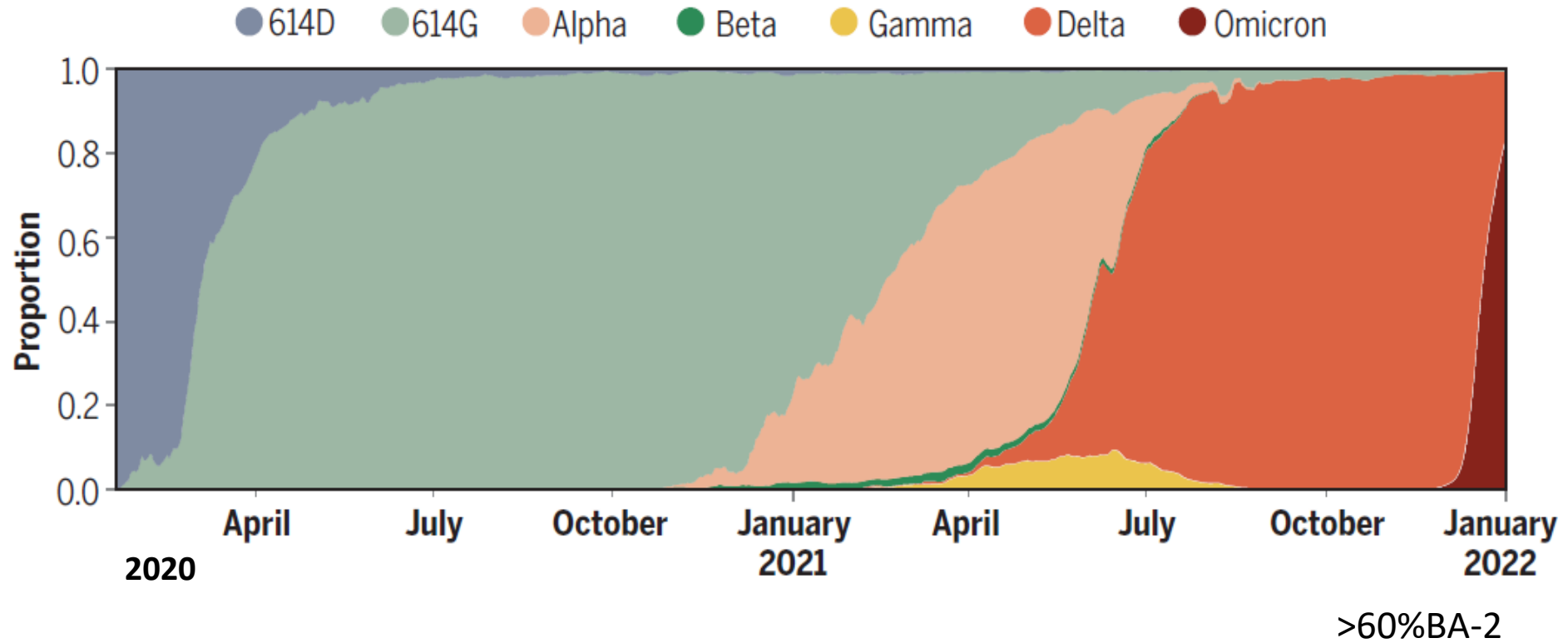
Spike:



- moindre sensibilité à la réponse immunitaire induite par la vaccination ou l'infection
- transmissibilité accrue (environ +80%)
- moindre sévérité (environ -80%)



Evolution des variants



>60%BA-2

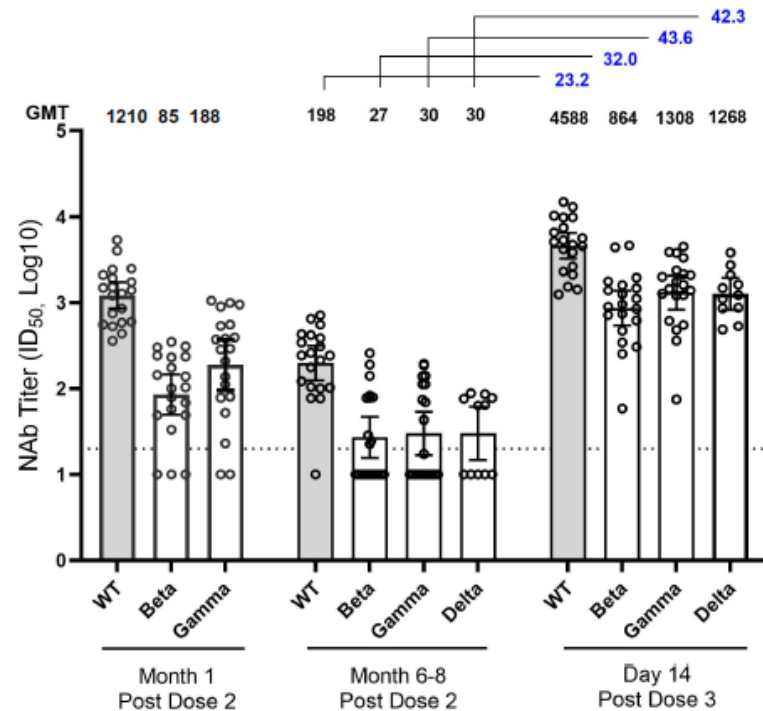
GISAID

K. Koelle et al, Science 2022

Immunogénicité d'une dose de rappel à 6 mois post 2^e dose : ½ dose Vaccin ARNm Moderna- effet sur les VOC

Dose 3 booster of 50 µg of mRNA-1273

Pseudovirus neutralization titers



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

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

Variant OMICRON? Neutralisation

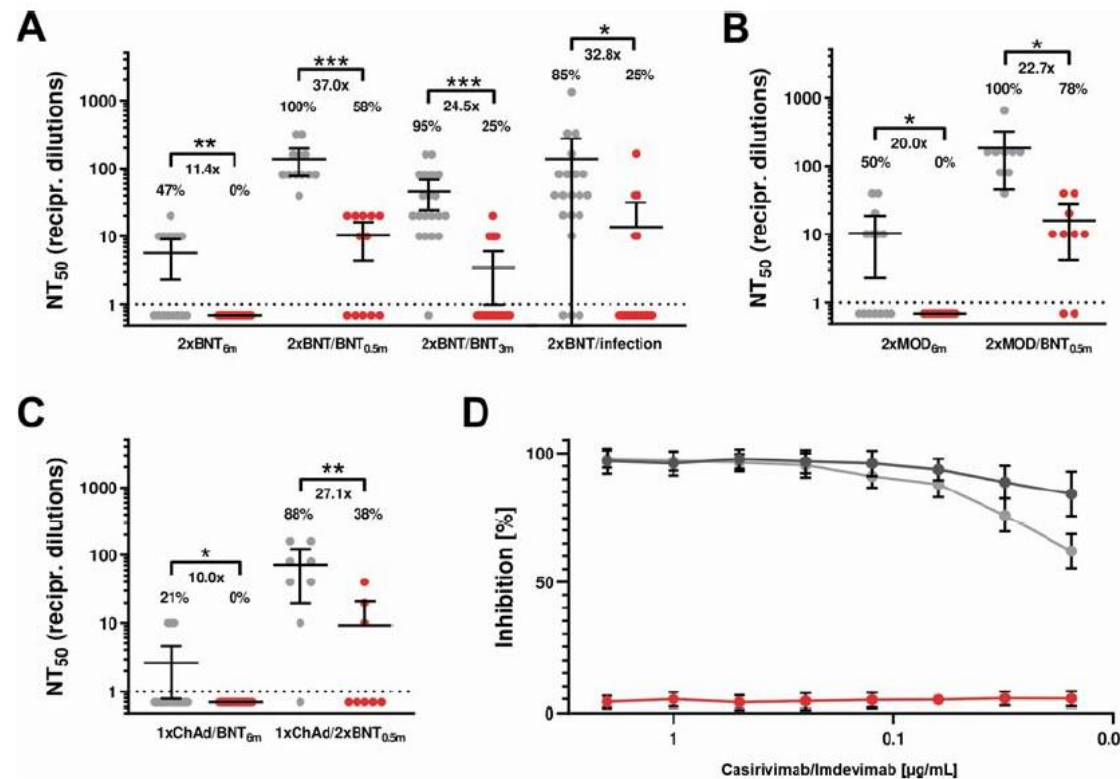
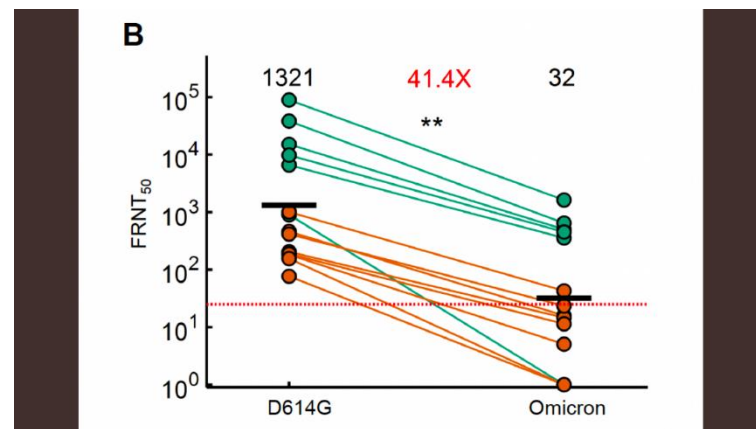
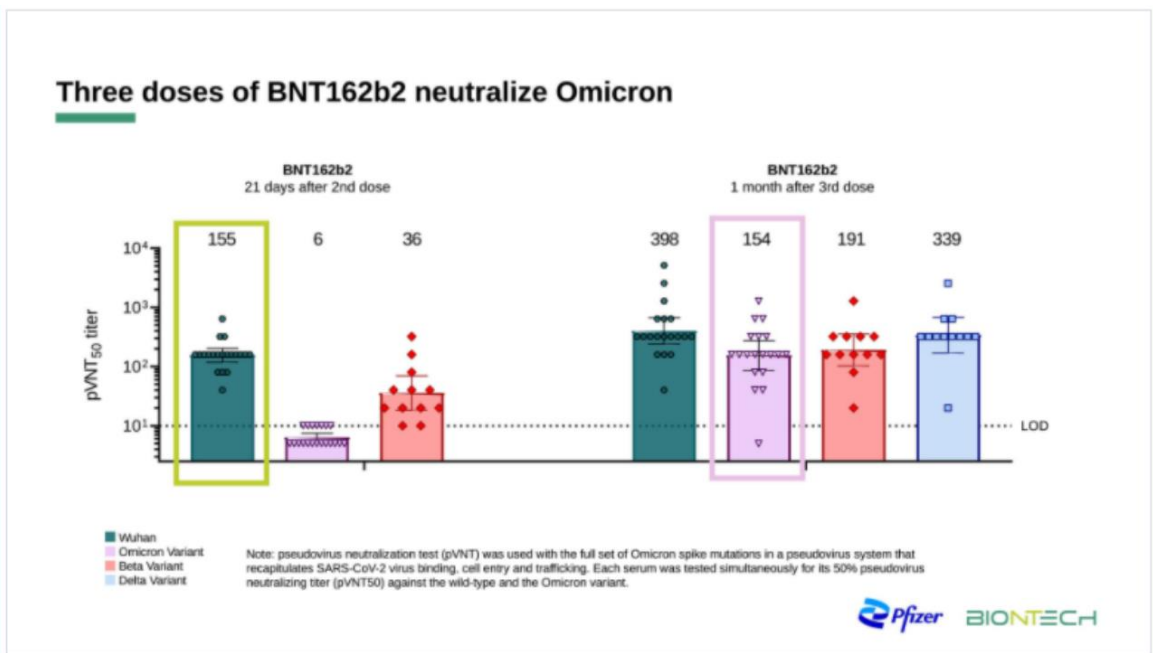


Figure 1 - Antibody-mediated neutralization efficacy against authentic SARS-CoV-2 variants Delta and Omicron. Values represent reciprocal dilutions of SARS-CoV-2 variants Delta (grey) and Omicron (red) micro-

CORRESPONDENCE

Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron

This letter was published on March 16, 2022, at NEJM.org.

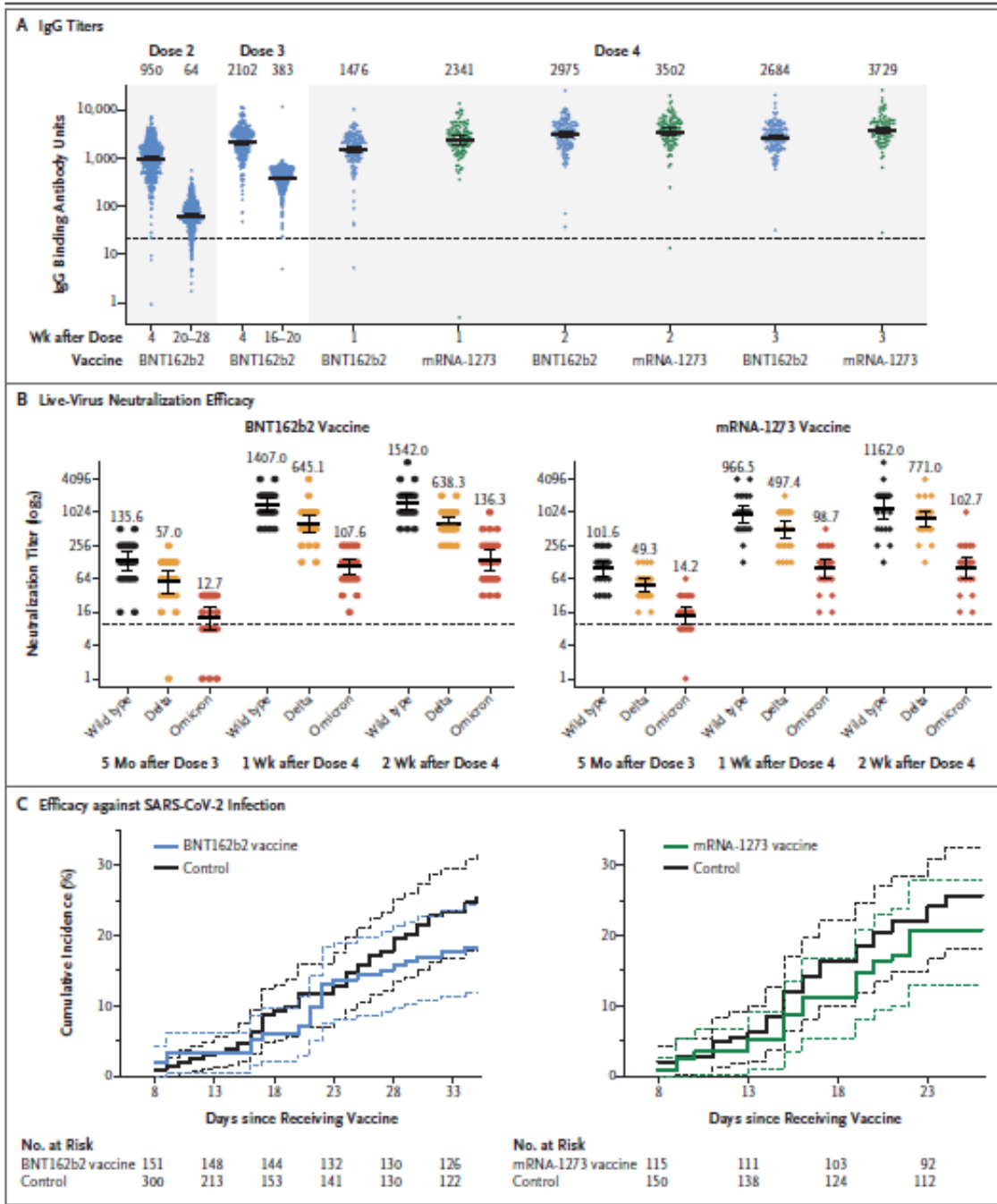
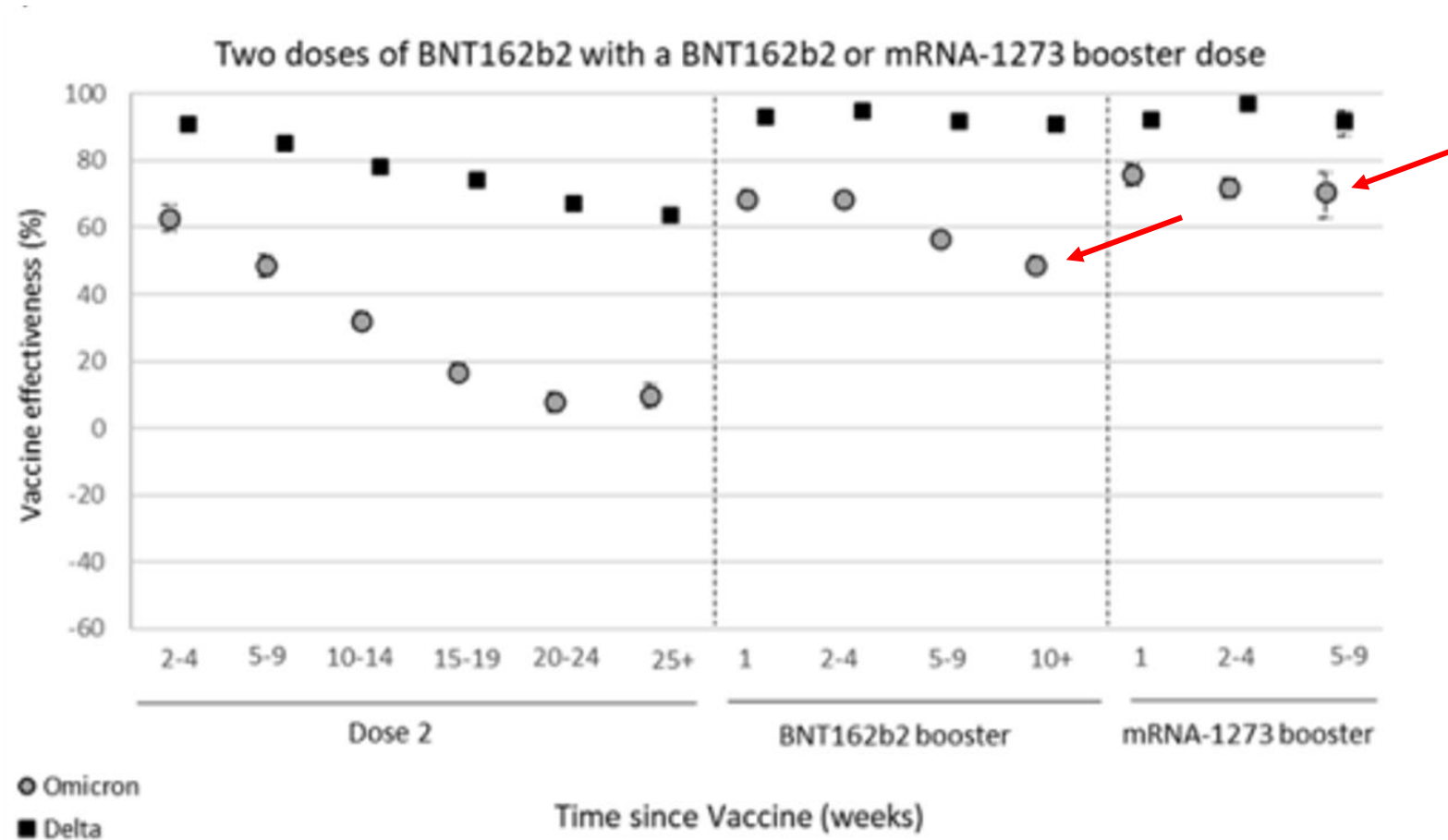


Figure 1 (facing page). Immunogenicity and Efficacy of a Fourth Dose of mRNA Vaccine.

Panel A shows IgG titers after three doses of BNT162b2 plus a fourth dose of a messenger RNA (mRNA) vaccine (either BNT162b2 or mRNA-1273). Panel B shows live-virus neutralization efficacy against different strains (Hu-1 [wild type], B.1.617.2 [delta], and B.1.1.529 [omicron]) at different time points. In Panels A and B, geometric mean titers are shown, and I bars indicate the 95% confidence intervals; the dashed horizontal line indicates the cutoff for diagnostic positivity. Panel C shows the cumulative incidence of any severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection among BNT162b2 and mRNA-1273 recipients and their matched controls. The dashed lines indicate 95% confidence intervals.

Protection contre l'infection par le variant omicron

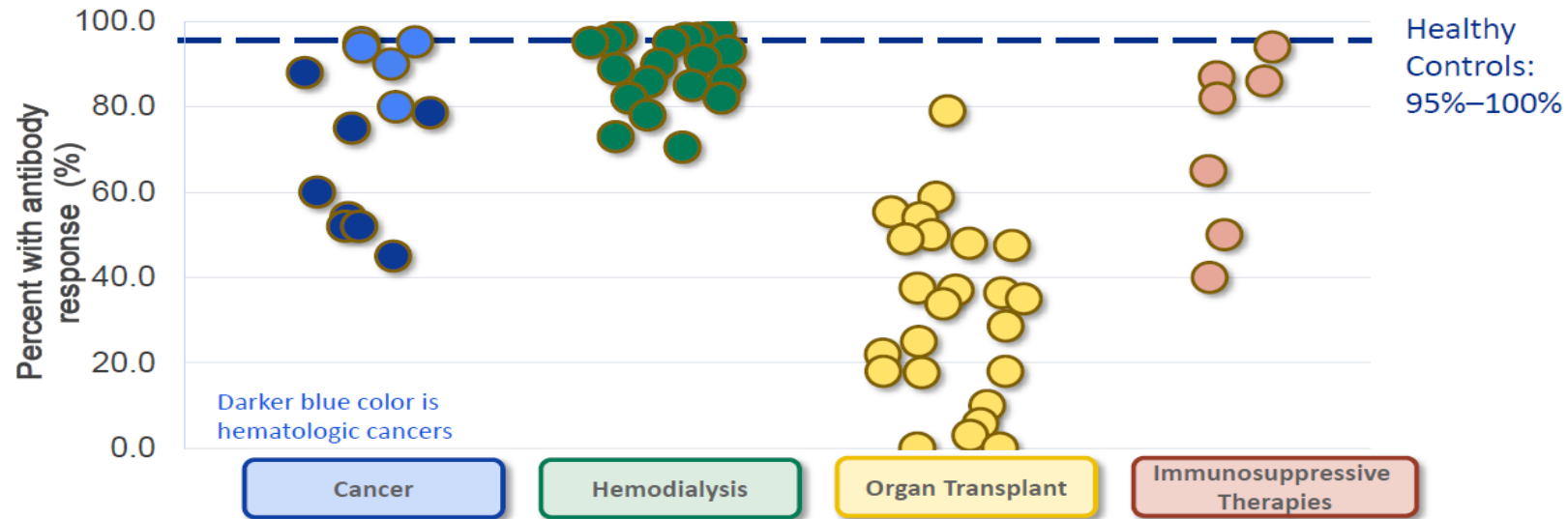


UKHSA

Protection contre le risque d'hospitalisation: 90% à 3 mois post rappel

Vaccins ARNm COVID-19 et immunodéprimés

- 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*

Immunodéprimés: vaccination/anticorps monoclonaux (COSV)

Situation de protection du patient		Stratégie vaccinale	Stratégie de prévention par anticorps monoclonaux
Patients vaccinés non traités par anticorps monoclonaux	<ul style="list-style-type: none"> • anticorps anti-S inférieurs au seuil de détection du test 	-Ne pas poursuivre la vaccination.	Débuter le traitement pas anticorps monoclonaux.
	<ul style="list-style-type: none"> • anticorps anti-S supérieurs au seuil de détection, et taux d'anticorps inconnu 	-Rappels espacés de 6 mois. -Prévoir de coupler à l'automne avec la vaccination antigrippale.	Indication d'anticorps monoclonaux en fonction des facteurs de risque d'immunosuppression (15 jours après le rappel)
Patients sous traitement par anticorps monoclonaux	<ul style="list-style-type: none"> • aucune amélioration de l'état d'immunosuppression envisageable 	-Patients non-éligibles à la vaccination	Poursuivre le traitement par anticorps monoclonaux
	<ul style="list-style-type: none"> • régression de l'état d'immunosuppression envisageable 	-Reprendre un schéma de primo-vaccination à 2 doses, puis effectuer une sérologie ; en fonction des résultats, indication d'une 3 ^e dose. -Effectuer un rappel vaccinal à partir de trois mois après la fin de la primo-vaccination, puis une sérologie 1 mois après.	Si le sujet ne répond pas à la vaccination, reprendre la prophylaxie pas anticorps monoclonaux.
Patients nouvellement immunodéprimés	<ul style="list-style-type: none"> • Patients non-vaccinés 	-Privilégier lorsque possible l'immunisation avant l'immunosuppression -Effectuer une primo-vaccination à trois doses ainsi qu'un rappel à trois mois - Envisager par la suite un rappel vaccinal tous les 6 mois.	Indication de traitement prophylactique par anticorps monoclonaux, à débiter 15 jours après la fin de la primo-vaccination
	<ul style="list-style-type: none"> • Patients ayant déjà reçu une primo-vaccination/un rappel 	-Privilégier lorsque possible l'immunisation avant l'immunosuppression en effectuant un rappel ³ -Sinon, effectuer un rappel 3 mois après la dernière dose réalisée, ou le plus rapidement possible si ce délai est passé. - Envisager par la suite un rappel vaccinal tous les 6 mois.	Combiner la vaccination à la prophylaxie par anticorps monoclonaux. Débiter le traitement 15 jours après le rappel.

Sécurité des vaccins Covid-19

Vaccins à ARNm

- **Toxicité cardiaque** : myocardite et pericardite
2,13 cas pour 100 000
dans les 10 premiers jours (2^e dose)
FDR: Moderna, hommes (x10), 18-25 ans
homme jeunes: >1 /10 000
- Adénopathies

Witberg et al, NEJM, 2021
Mevorach et al., NEJM, 2021
ACIP

Vaccins à vecteurs viraux

- **Syndromes thrombotiques thrombocytémiques (TTS)**
1/100 000 à 1/1 000 000 (Janssen)
1/100 000 (AZ)
dans les 30 premiers jours (1^{ère} dose)
FDR: Femmes, <60 ans
Physiopathologie analogue à TTH
- Toxicité neuromusculaire (SGB)

Greinacher et al, NEJM, 2021
EMA, ACIP

Conclusion

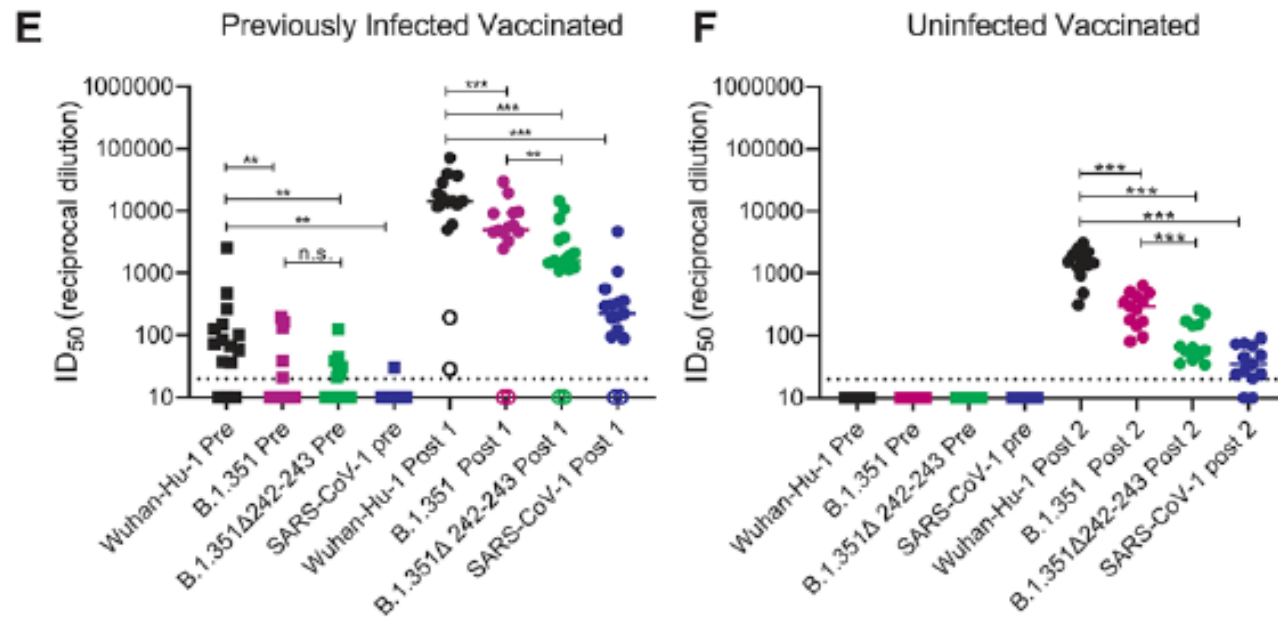
- Une campagne de vaccination inédite face à une crise sanitaire majeure
- Vaccins efficaces développés en un temps record faisant appel à des technologies vaccinales innovantes et bien tolérées
- Baisse de l'efficacité avec le temps, majorée par les variants Delta, Omicron...
- Omicron: nécessité d'une dose de rappel +++
- Variants potentiellement résistants nécessitant une surveillance soigneuse et une adaptation des recommandations et/ou des vaccins
- Enjeux de la vaccination mondiale sur un plan éthique, logistique et sanitaire

Boost ARNm après infection

mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection

Leonidas Stamatatos^{1,2*}, Julie Czartoski¹, Yu-Hsin Wan¹, Leah J. Homad¹, Vanessa Rubin¹, Hayley Glantz¹, Moni Neradilek¹, Emilie Seydoux¹, Madeleine F. Jennewein¹, Anna J. MacCamy¹, Junli Feng¹, Gregory Mize¹, Stephen C. De Rosa^{1,3}, Andrés Finzi^{4,5,6}, Maria P. Lemos¹, Kristen W. Cohen¹, Zoe Moodie¹, M. Juliana McElrath^{1,2,7*}, Andrew T. McGuire^{1,2,3*}

- One dose of mRNA vaccine for subjects with a history of COVID infection boost cross variant neutralizing antibodies including South African vs 2 doses for uninfected subjects



SARS CoV-2 vaccines safety

- Local and general reactogenicity
- rare cases of **anaphylaxis** (<1/100 000), mRNA vaccines
- mainly in people with a history of severe allergy

- **Thrombosis after Covid 19 vaccination:**
 - Rare events
 - Observed after vaccination with adenovirus vectored vaccines
 - Clinical picture is similar to heparin induced thrombocytopenia
 - « vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia »

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

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

Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines

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

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

EDITORIAL



SARS-CoV-2 Vaccine–Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia

Douglas B. Cines, M.D., and James B. Bussel, M.D.

DOI: 10.1056/NEJMe2106315

EDITORIALS

Check for updates

NH&M Health Protection Research Unit in
Emergency Preparedness and Response,
Norwich Medical School, University of
East Anglia, Norwich, UK
Paul.Hunter@uea.ac.uk
Cite this as: *BMJ* 2021;373:n958

Thrombosis after covid-19 vaccination

These rare events must not derail vaccination efforts

Paul R Hunter, *professor in medicine*

Sécurité des vaccins ARNm

- Myocardites post vaccinales
- Le plus souvent chez l'homme jeune
- Après la 2^e dose
- Majoritairement vaccins ARNm
- Evolution favorable

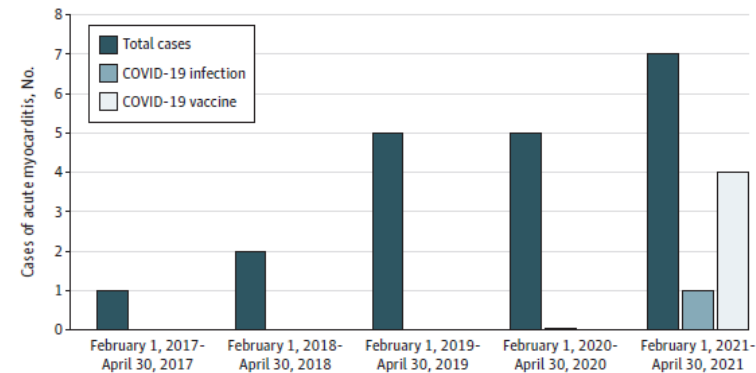
Research

JAMA Cardiology | Brief Report

Patients With Acute Myocarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination

Han W. Kim, MD; Elizabeth R. Jenista, PhD; David C. Wendell, PhD; Clerio F. Azevedo, MD; Michael J. Campbell, MD; Stephen N. Darty, BS; Michele A. Parker, MS; Raymond J. Kim, MD

Figure 1. Patients With Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings Consistent With Acute Myocarditis

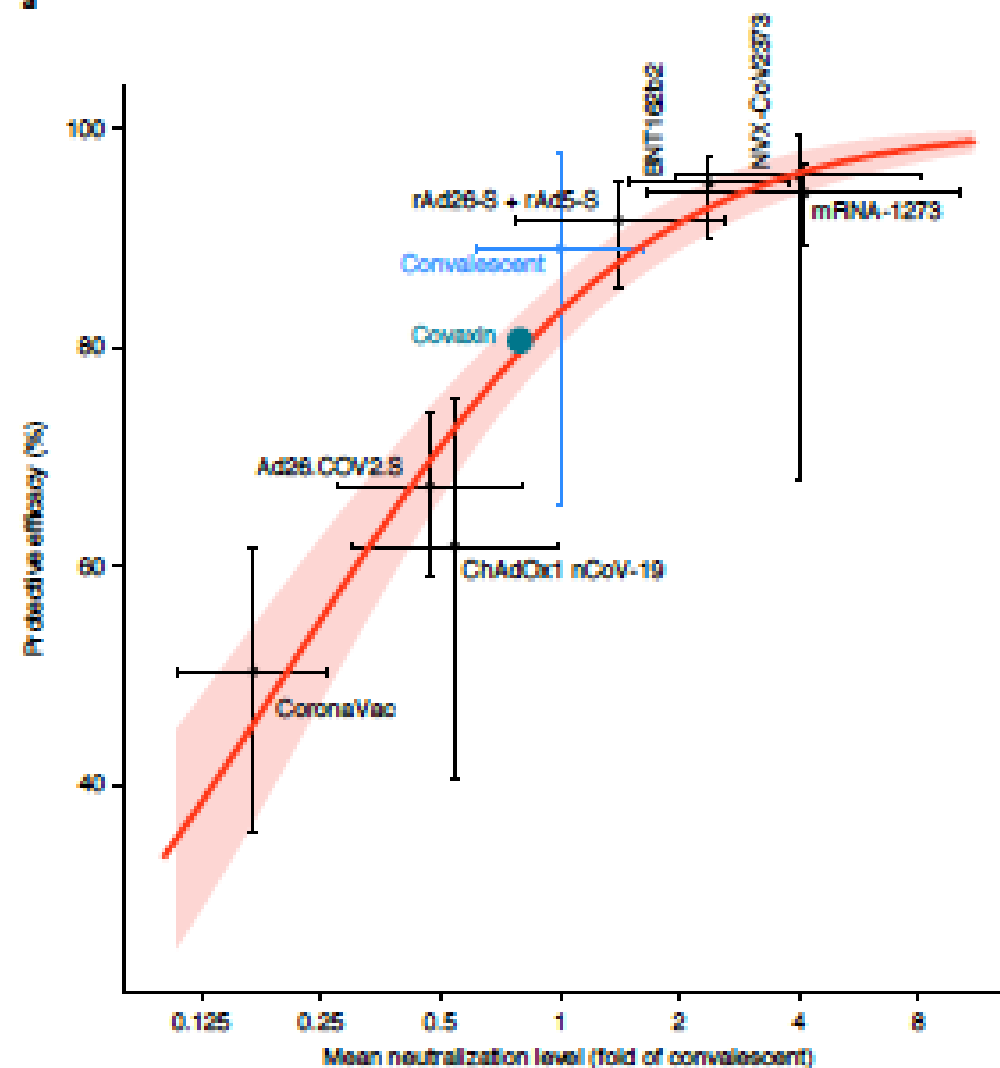


Corrélation titres anticorps neutralisants/efficacité clinique

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

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

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



CORRESPONDENCE

Neutralization Profile after Recovery from SARS-CoV-2 Omicron Infection

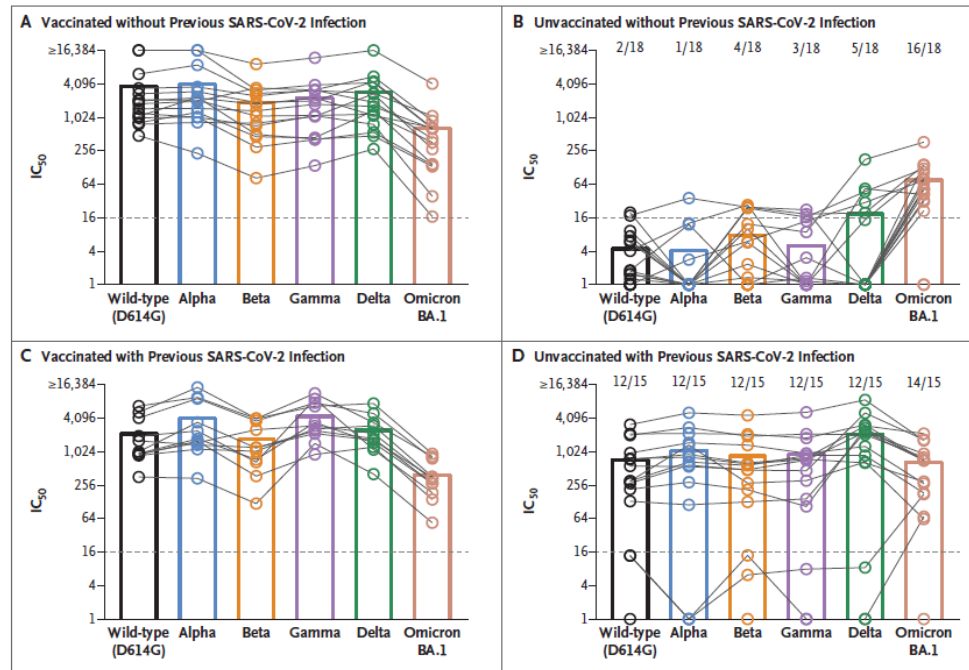


Figure 1. Neutralization Capacity of Serum Samples Obtained from Patients Who Recovered from Infection with the Omicron BA.1 Variant. Serum samples were obtained from 59 persons who had recovered from infection with the B.1.1.529 (omicron) BA.1 variant: 15 vaccinated persons without previous severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection (Panel A); 18 unvaccinated persons without previous SARS-CoV-2 infection (Panel B); 11 vaccinated persons with previous infection with the D614G (wild-type), B.1.1.7 (alpha), or B.1.617.2 (delta) variant (Panel C); and 15 unvaccinated persons with previous infection with the wild-type, alpha, or delta variant (Panel D). Serum samples were obtained from each person 5 to 42 days after the first positive polymerase-chain-reaction assay during infection with the omicron BA.1 variant. Samples were analyzed for 50% neutralization titers (IC_{50}) with the use of replication-competent wild-type, alpha, beta, P.1 (gamma), delta, or omicron BA.1 SARS-CoV-2 isolates. Individual values (circles) and mean titers (bars) are shown. Samples from the same person are connected by lines. Titers below 1:16 (dotted lines) are regarded as negative. In Panels B and D, the numbers above the bars indicate the proportions of samples that were positive for neutralizing antibodies against the respective variant. In Panels A and C, all the samples were positive for neutralizing antibodies against all the variants.