



Vaccination COVID-19 : état des lieux

Pr Odile Launay



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES



Université de Paris



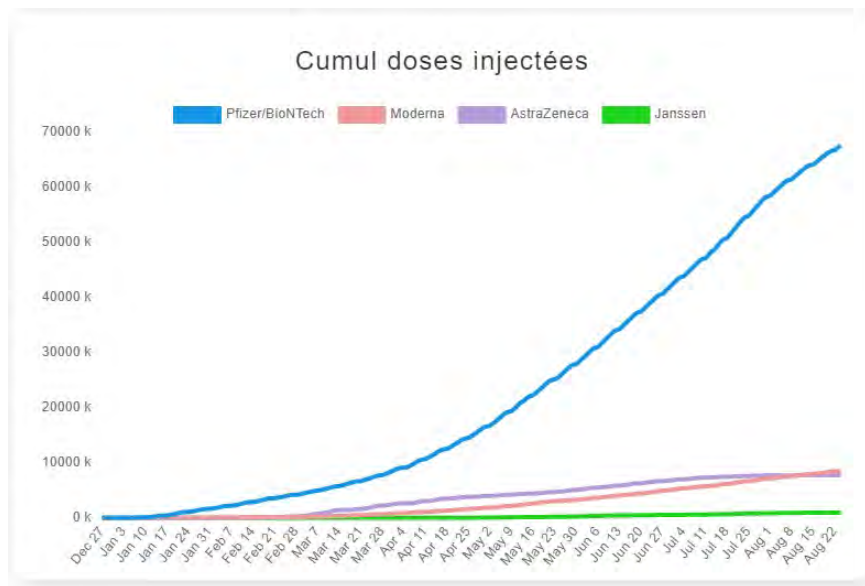
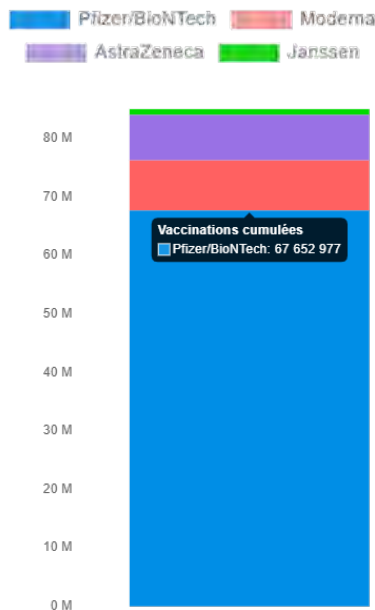
- Déclaration d'intérêts de 2015 à 2021
 - Intérêts financiers : aucun
 - Liens durables ou permanents : aucun
 - Intervention ponctuelles :
 - Recherches/essais cliniques : MSD, GSK bio, SPMSD, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
 - Aides pour des recherches : MSD, GSK bio, SPMSD, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
 - Advisory Boards/DSMB : Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
 - Cours, formations : Pfizer, MSD, Sanofi Pasteur
 - Intérêts indirects : aucun

Implémentation de la vaccination COVID-19 en France : principales étapes

- 27 décembre 2020 : Résidents d'EHPAD et d'ESMS (30% des décès, 1% de la population française)
- 2 janvier 2021 : Soignants (y compris libéraux) de plus de 50 ans
- 5 janvier : Aides à domicile de plus de 50 ans
- 18 janvier : Personnes âgées de 75 ans ou plus ne résidant pas en ESMS ou en EHPAD
Personnes à très haut risque de forme grave
- Début février : Soignants quel que soit l'âge
- Début mars : Personnes âgées de 65 à 74 ans inclus
- 11 avril : 3^e dose pour les patients sévèrement immunodéprimés, 4 semaines après la seconde dose
- 31 mai : Population adulte quel que soit l'âge
- 15 juin : Adolescents de 12-17ans
- 25 juillet : Obligation vaccinale pour les professionnels de santé et autres professions à risque
- 23 août : Dose de rappel pour les 65 ans et plus (avis de la HAS du 23 août 2021)

Vaccins COVID-19 : doses administrées en France (au 26 août 2021)

- Doses injectées : Le cumul des premières et secondes doses est considéré



42 086 348 (+402 014 en 24h)

Personnes 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) : 24/08

Source : CovidTracker/Ministère de la Santé

47 687 115 (+156 263 en 24h)

Premières doses injectées

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

Dernière donnée (J-1) : 24/08

Source : CovidTracker/Ministère de la Santé

96 288 350

Doses réceptionnées

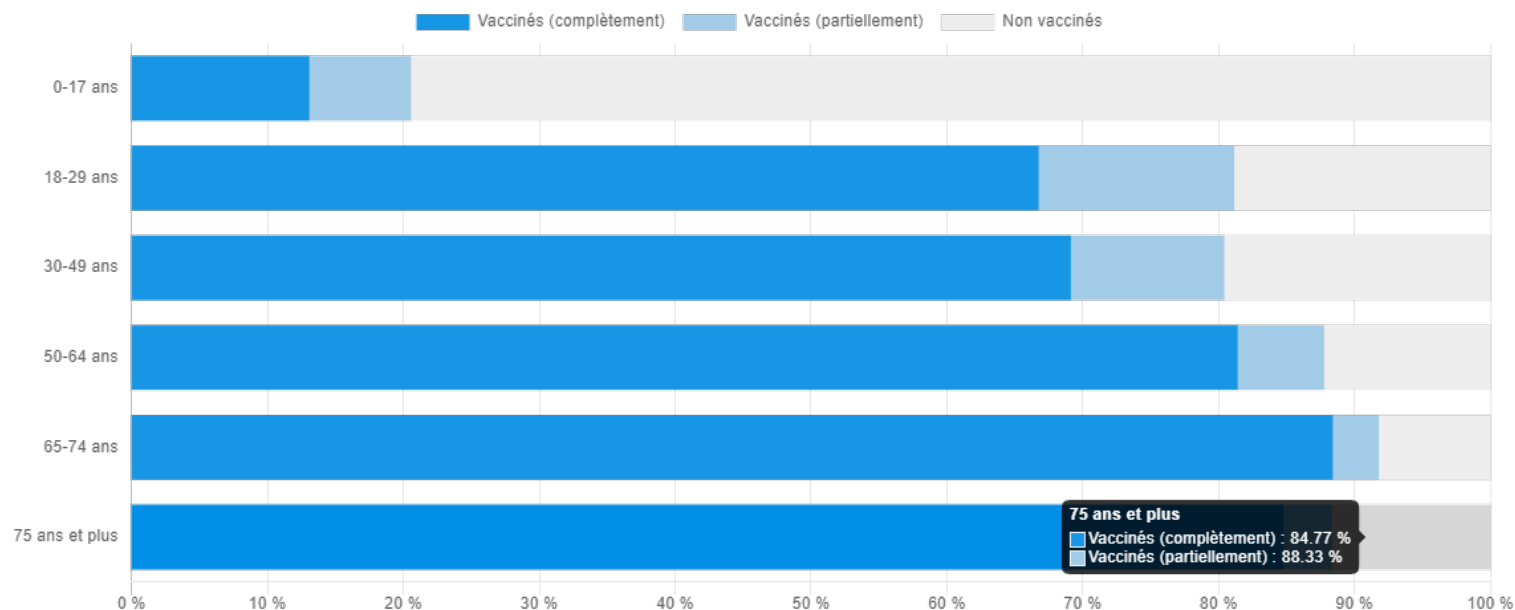
Cumul des doses réceptionnées ou officiellement attendues depuis le 26 décembre.

Dernière donnée* : 25/08

Source : CovidTracker/Ministère de la Santé

Vaccination COVID-19 en France par âge (au 24 août 2021)

Vaccination par âge : Proportion de la population

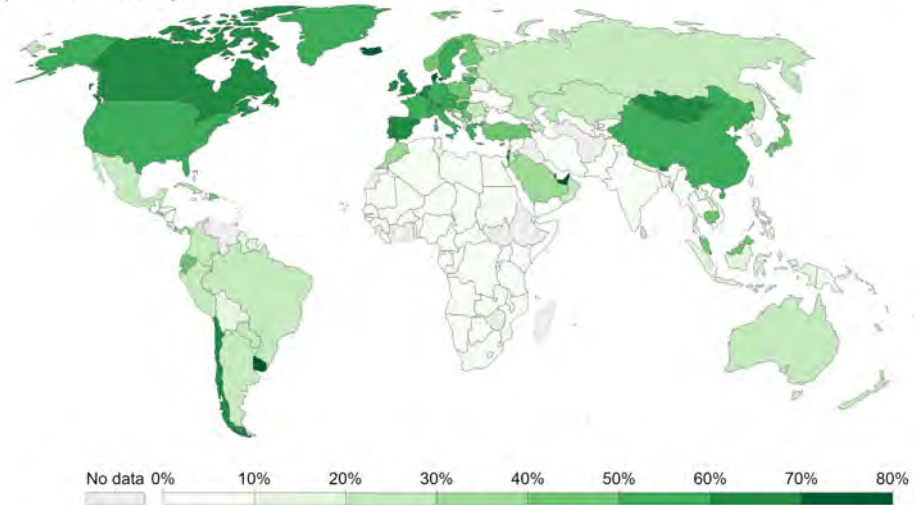


Vaccination COVID-19 dans le monde (au 26 août 2021)

- 32,9% de la population mondiale vaccinée 1 dose, MAIS seulement 1,4% dans les pays à faibles revenus
- 24,8% complètement vaccinée
- Au total 5 milliards de doses administrées, actuellement 33,7 millions par jour

Share of the population fully vaccinated against COVID-19

Total number of people who received all doses prescribed by the vaccination protocol, divided by the total population of the country.



Source: Official data collated by Our World in Data – Last updated 25 August 2021, 15:10 (London time)

Note: This data is only available for countries which report the breakdown of doses administered by first and second doses. Alternative definitions of a full vaccination, e.g. having been infected with SARS-CoV-2 and having 1 dose of a 2-dose protocol, are ignored to maximize comparability between countries.

OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY

Vaccins COVID-19 ayant une AMM en Europe

Seuls vaccins reconnus pour le PASS Sanitaire

|  Currently under rolling review |  Marketing authorisation application submitted |  Authorised for use in the European Union | Dates d'obtention d'AMM conditionnelle |
|--|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• NVX-CoV2373• CVnCoV• Sputnik V (Gam-COVID-Vac)• COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated• Vidprevtyn | <p>No marketing authorisation applications currently under evaluation</p> | <ul style="list-style-type: none">• Comirnaty• Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna)• Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca)• COVID-19 Vaccine Janssen | <p>21/12/2020</p> <p>06/01/2021</p> <p>29/01/2021</p> <p>11/03/2021</p> |

Vaccins COVID-19 en cours d'évaluation (rolling review)

| Vaccine ▾ | Vaccine developer | Start of rolling review | More information |
|--|--------------------------------|-------------------------|--|
| COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated | Sinovac Life Sciences Co., Ltd | 04/05/2021 | EMA starts rolling review of COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated |
| CVnCoV | CureVac AG | 12/02/2021 | EMA starts rolling review of CureVac's COVID-19 vaccine (CVnCoV) Paediatric investigation plan |
| NVX-CoV2373 | Novavax CZ AS | 03/02/2021 | EMA starts rolling review of Novavax's COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) Paediatric investigation plan |

| Vaccine ▾ | Vaccine developer | Start of rolling review | More information |
|---------------------------|--|-------------------------|---|
| Sputnik V (Gam-COVID-Vac) | Russia's Gamaleya National Centre of Epidemiology and Microbiology | 04/03/2021 | EMA starts rolling review of the Sputnik V COVID-19 vaccine |
| Vidprevtyn | Sanofi Pasteur | 20/07/2021 | EMA starts rolling review of COVID-19 vaccine Vidprevtyn |

Vaccins COVID-19 : Données des essais de phase 3

- Efficacité précoce (souche originale, formes symptomatiques)
 - > 90% pour les vaccins ARNm après 2 doses :
 - 95% (vaccin Pfizer BioNtech)
 - 94,1% (vaccin Moderna)
 - 48% (vaccin Curevac)
 - 60%-70% pour les vaccins vectorisés adénovirus
 - 60% (vaccin Astra Zeneca) (80% si intervalle de plus de 12 semaines)
 - 67% (vaccin Janssen, 1 dose)
 - 91,6 (vaccin Gamaleya)
 - de l'ordre de 50% à 79% pour les vaccins inactivés
 - vaccin sous unitaire (Novavax) : 86% vs variant Alpha, 60% vs variant Beta
- Pas de signal majeur en terme de sécurité

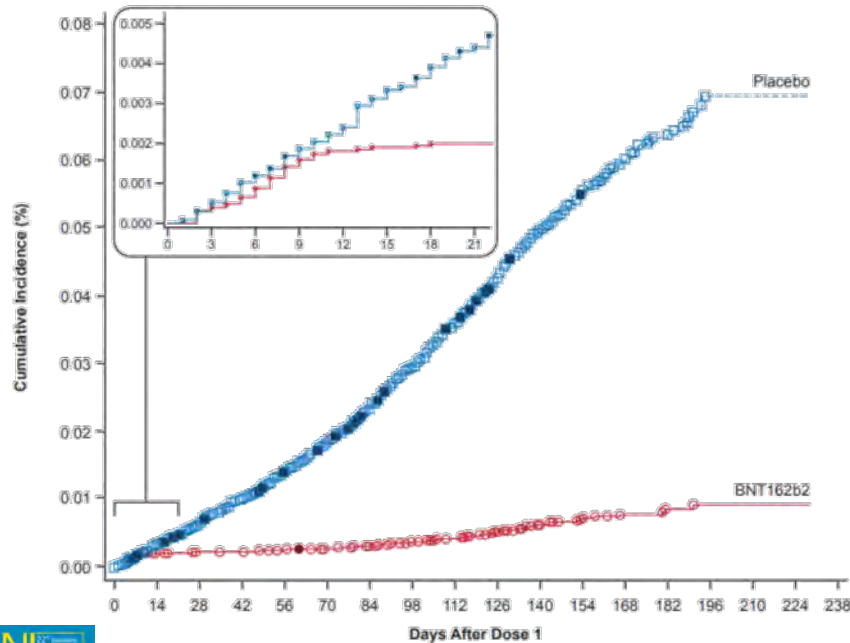
8 mois après le début de la vaccination COVID-19, quelles sont les nouvelles données disponibles ?

- Efficacité/immunogénicité
 - Persistance (rappels vaccinaux)
 - Populations spécifiques (immunodéprimés)
 - Variants viraux
- Sécurité

Persistence de l'efficacité à 6 mois

Vaccin ARNm PfizerBNT

- Efficacité à 6 mois : 91% (IC95% : 89,0 - 93,2)
- Sur les formes sévères : 97% (IC95% : 80,3 - 99,9) (100% en Afrique du Sud)



| 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) |

Persistence de l'efficacité à 6 mois

Vaccin ARNm Moderna

- Essai de Phase 3 COVE : le vaccin est efficace jusqu'à 6 mois

| First COVID-19 Occurrence ² | VE (%) (95% CI) ³ |
|--|---------------------------------|
| ≥14 days after dose 2* | 93.1% (90.9, 94.9) |
| ≥14 days after dose 2 to <2 months after dose 2* | 91.8% (86.9, 95.1) |
| ≥ 2 months after dose 2 to <4 months after dose 2* | 94.0% (91.2, 96.1) |
| ≥4 months after dose 2** | 92.4% (84.3, 96.8) |

(1) Analysis per protocol set, median follow-up of 5.3 months

(2) COVID-19 cases based on adjudication committee assessments; 1 month = 28 days

(3) VE and 95% confidence interval (CI) are based on the exact method conditional on the total number of cases adjusting for person-years using the Poisson distribution for the time period.

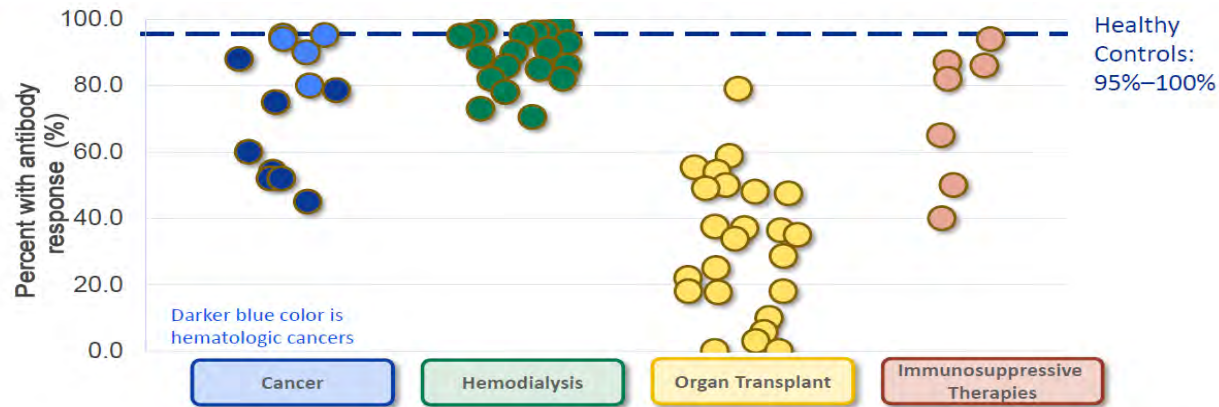
* Subjects who were not at risk (cases or censored at prior time period(s)) are excluded from the analysis of this time period

** To earliest of study discontinuation, PDV/unblinding, or data cutoff date of 3/26/2021, longest follow up to 241 days

Slide 4

Vaccins ARNm COVID-19 et immunodéprimés

- Pourcentage d'individus avec une réponse en anticorps (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^{re} 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*

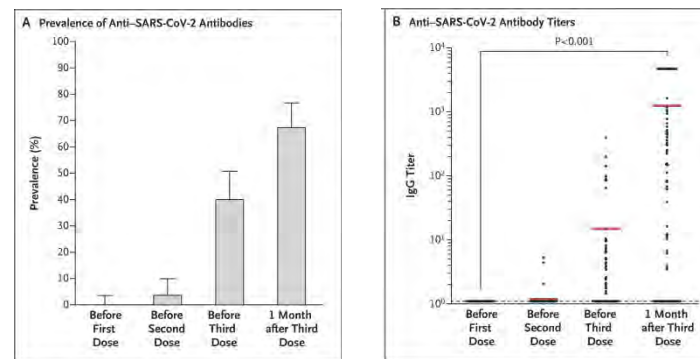
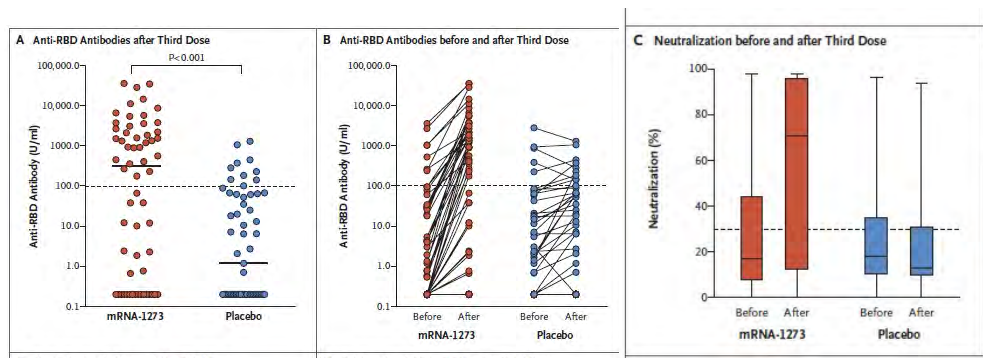
Immunogénicité d'une 3^e dose de vaccin ARNm

Vaccin ARNm Moderna ¹

Vaccin ARNm PfizerBNT ²

- Proportion de patients transplantés ayant des Ac anti-RBD* ≥ 100 U/ml 1 mois après la 3^e dose :
 - 33 / 60 patients (55%) dans le groupe Vacciné vs
 - 10 / 57 patients (18%) du groupe Placebo

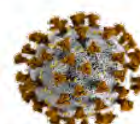
- Augmentation de la réponse après chaque dose :
 - 40% post-dose 2
 - 68% post-dose 3
- Augmentation des titres en Ac après chaque dose
- Pas d'EIG et pas d'épisode de rejet



101 patients transplantés

Efficacité/Immunogénicité des vaccins sur les variants viraux

Variants of Concern



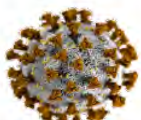



| WHO label | Alpha | Beta | Gamma | Delta |
|-----------------------------------|--|--|---|--|
| PANGO Lineage | B.1.1.7 | B.1.351 | P.1 | B.1.617.2 |
| First detected | United Kingdom | South Africa | Japan / Brazil | India |
| No. of spike mutations | 10-13 | 10 | 11 | 11-15 |
| Receptor binding domain mutations | N501Y | K417N E484K N501Y | K417T E484K N501Y | (K417N*) L452R T478K |
| Attributes | <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 |

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

Efficacité/Immunogénicité des vaccins sur les variants viraux

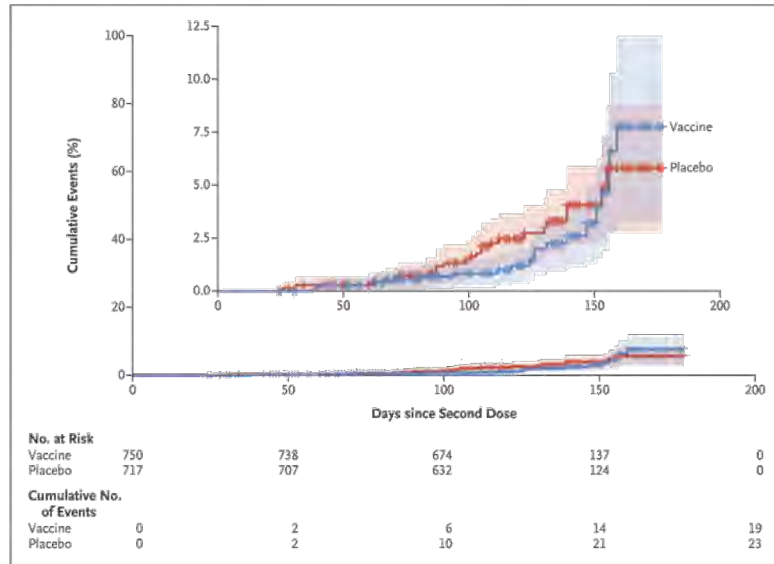
Variants of Concern

| |  |  |  |  |
|-----------------------------------|--|--|---|--|
| WHO label | Alpha | Beta | Gamma | Delta |
| PANGO Lineage | B.1.1.7 | B.1.351 | P.1 | B.1.617.2 |
| First detected | United Kingdom | South Africa | Japan / Brazil | India |
| No. of spike mutations | 10-13 | 10 | 11 | 11-15 |
| Receptor binding domain mutations | N501Y | K417N E484K N501Y | K417T E484K N501Y | (K417N*) L452R T478K |
| Attributes | <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 |

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

Efficacité clinique sur les variants (données d'essais randomisés)

Efficacité du vaccin Adenovirus AZ vis-à-vis d'une infection symptomatique de sévérité faible à modérée après 2 doses (courbe de Kaplan-Meier) ¹



Variant Alpha (B.1.7)

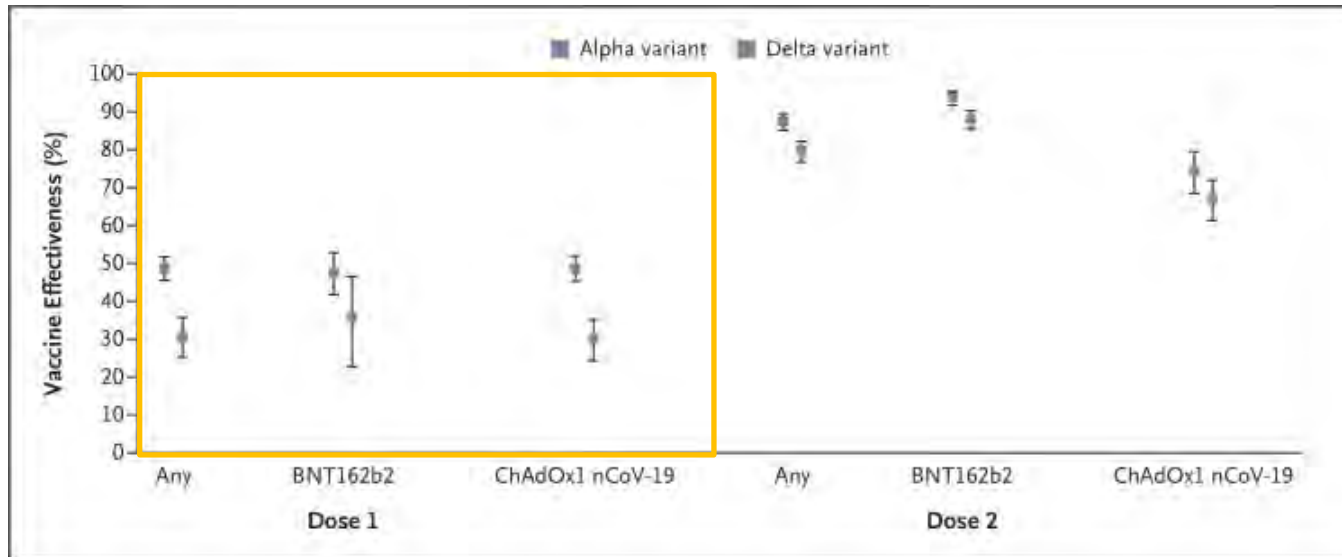
| Vaccin | Nb de participants | Efficacité |
|-------------|--------------------|--------------------|
| Novavax | 15 203 | 86% (vs 96% D614G) |
| AstraZeneca | 4 236 | 75% (vs 84% D614G) |

Variant Beta (B.1.351)

| Vaccin | Nb de participants | Efficacité |
|-------------|--------------------|----------------------|
| Novavax | 4 422 | 51% (vs 96% D614G) |
| Janssen | 10 900 | 57% (vs 72% D614G) |
| AstraZeneca | 2 000 | 10,4% (vs 84% D614G) |

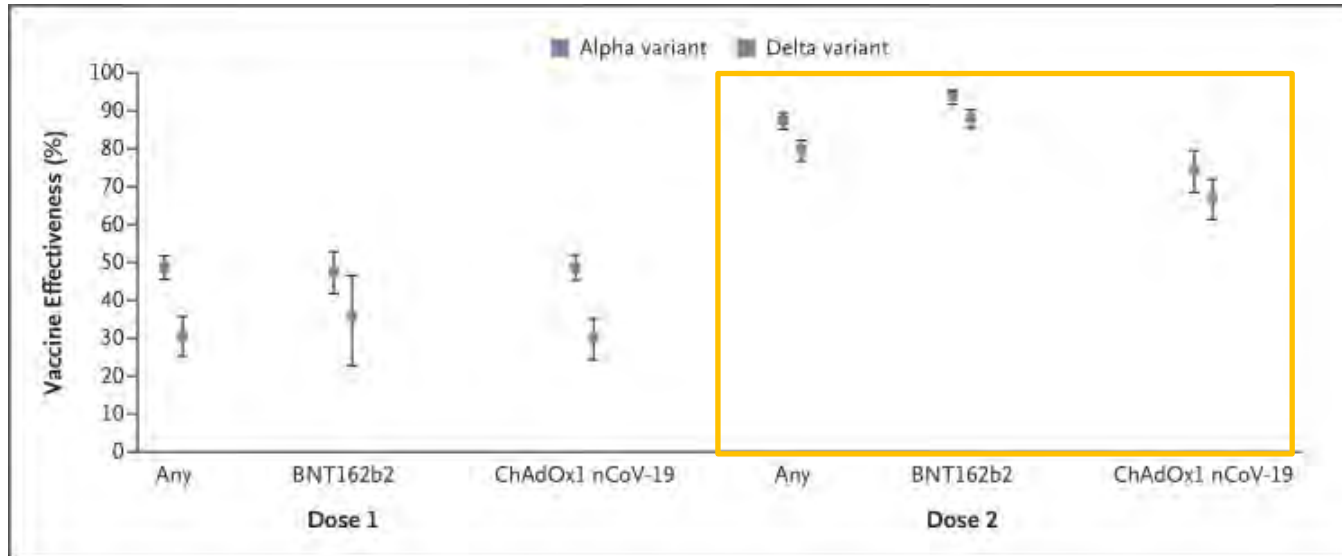
Données d'efficacité en vie réelle (*effectiveness*) sur les variants Alpha et Delta selon le nombre de doses reçues et le vaccin : Vaccin ARNm PfizerBNT ou Vaccin Adenovirus AZ

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



Données d'efficacité en vie réelle (*effectiveness*) sur les variants Alpha et Delta selon le nombre de doses reçues et le vaccin : Vaccin ARNm PfizerBNT ou Vaccin Adenovirus AZ

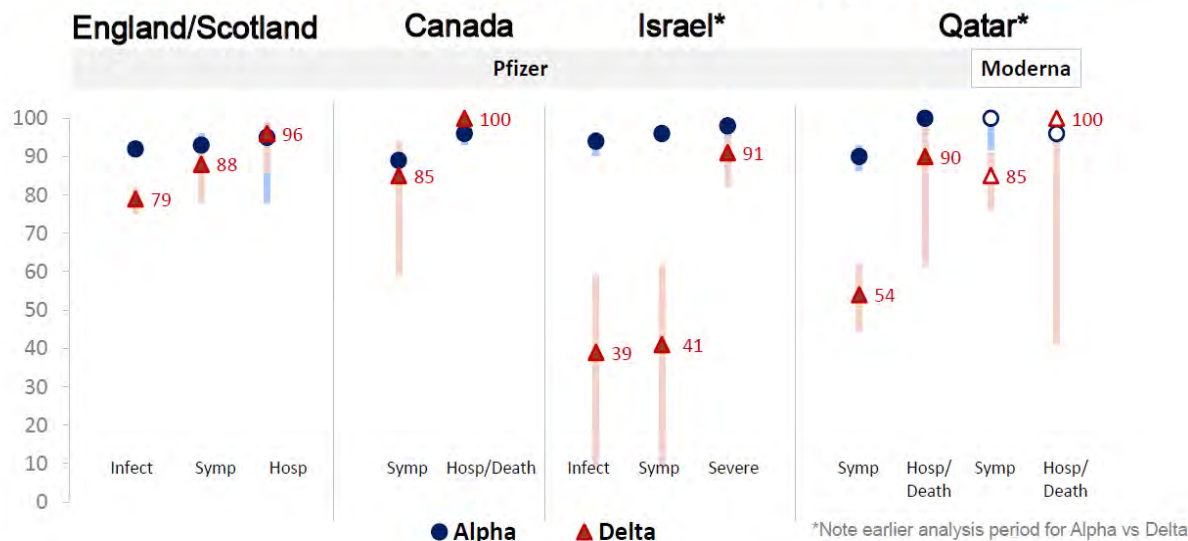
- Après 2 doses
 - Vaccin ARNm PfizerBNT : 88,0% (Delta) vs 93,7% (Alpha)
 - Vaccin Adenovirus AZ : 67,0% (Delta) vs 74,5 (Alpha)



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

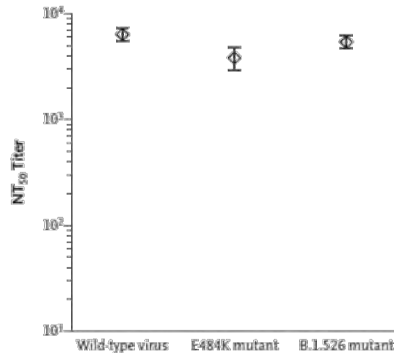
- Impact modéré sur les formes graves

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



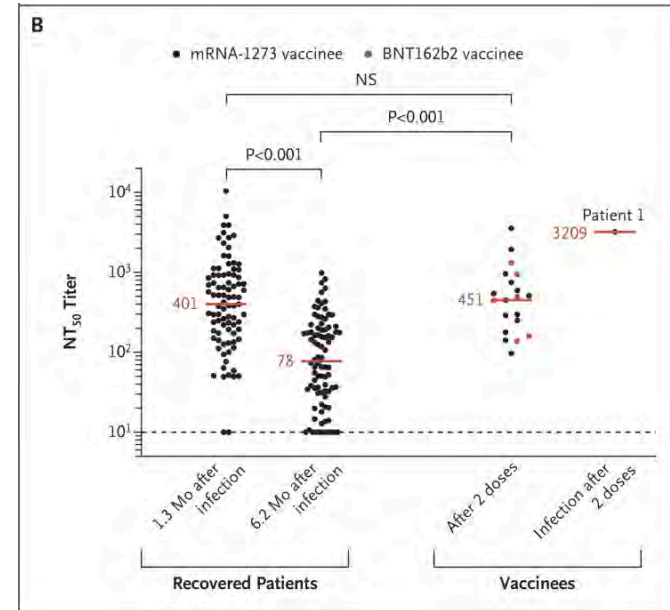
Echecs vaccinaux et variants

- Cohorte de 417 personnes
- 2 échecs vaccinaux survenant au moins 2 semaines après la 2^e dose (19 et 36 jours, respectivement)
- Mise en évidence de variants



Titres en Ac neutralisants (3 titrages)
Patient 1

Démonstration de l'efficacité du vaccin Patient 1

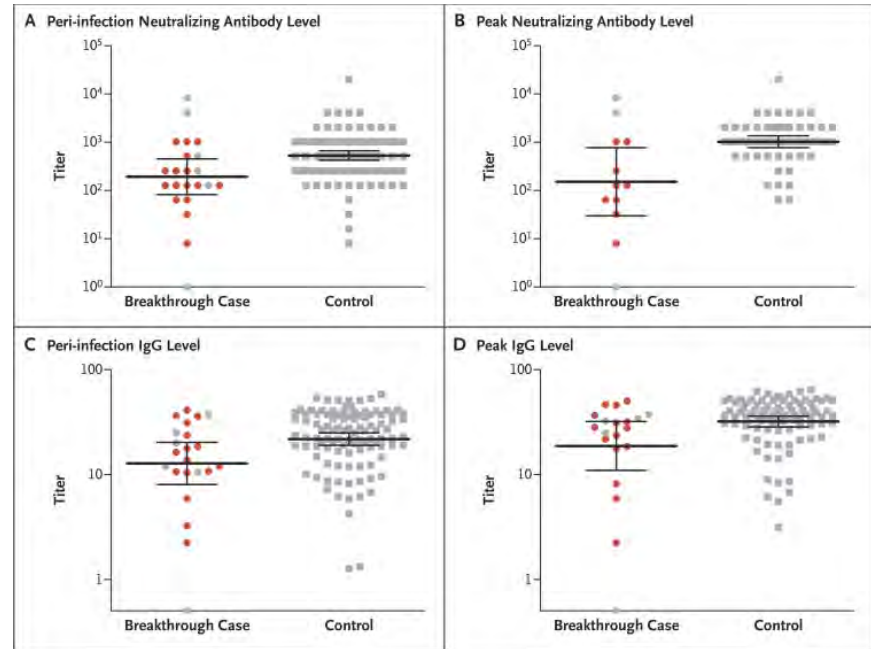


Hacisuleyman E, et al. N Engl J Med. 2021;384(23):2212-2218. doi:10.1056/NEJMoa2105000

Echecs vaccinaux et réponse vaccinale humorale

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

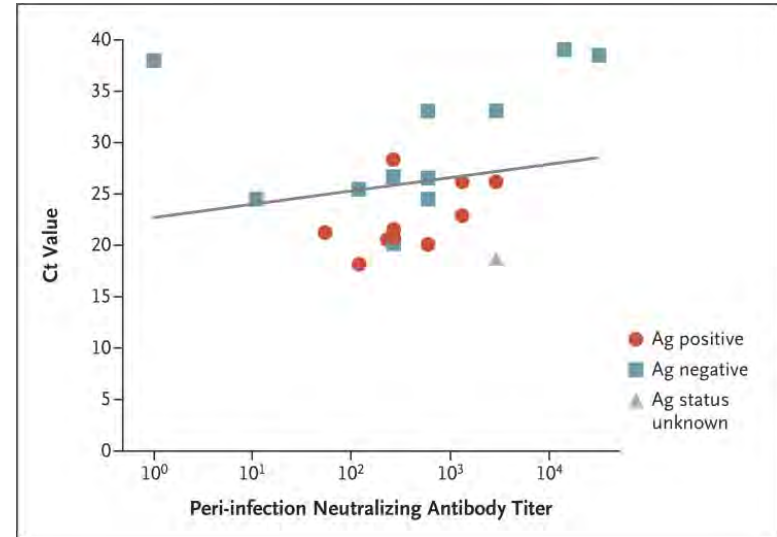
Titres en Ac neutralisants et en IgG



Echecs vaccinaux et réponse vaccinale humorale

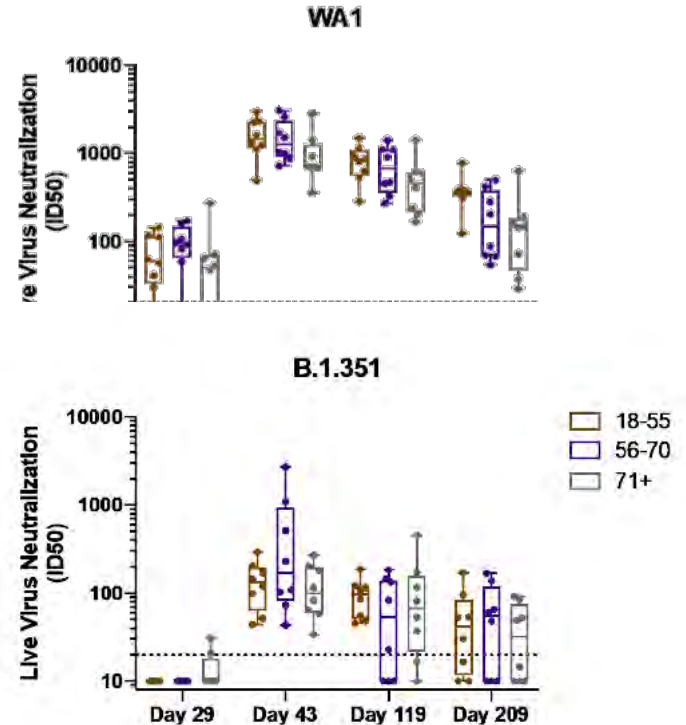
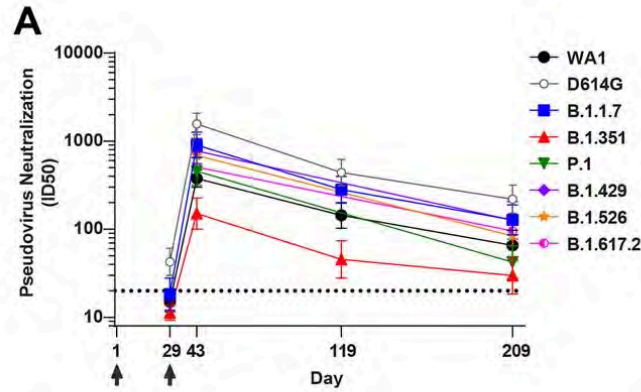
- 1497 soignants
- 39 échecs vaccinaux
- Variant Delta dans 85% des cas
- **Corrélation entre les titres en anticorps neutralisants et l'infectivité**

Corrélation entre les titres en Ac neutralisants et l'infectivité (*N Gene Cycle threshold*)



Efficacité *in vitro* sur les variants et persistance : Vaccin ARNm Moderna

- Faible réponse après une dose (J29)
- Pic 2 semaines après la 2^e dose (J43)
- Décroissance lente jusqu'à 6 mois
- Titres plus faibles sur le variant Beta
- Diminution de la durabilité avec l'âge

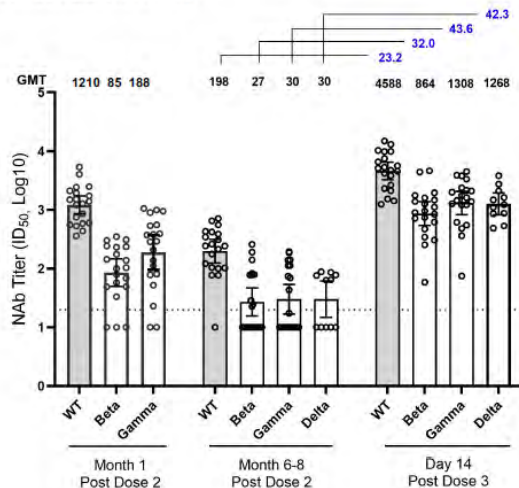


Pegu A, et al. Science. 2021:eabj4176. doi:10.1126/science.abj4176

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

Dose 3 booster of 50 µg of mRNA-1273

Pseudovirus neutralization titers



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

Slide 8

Choi et al, in press

Six months post second dose, neutralizing antibodies against wild-type (D614G) strain remained detectable

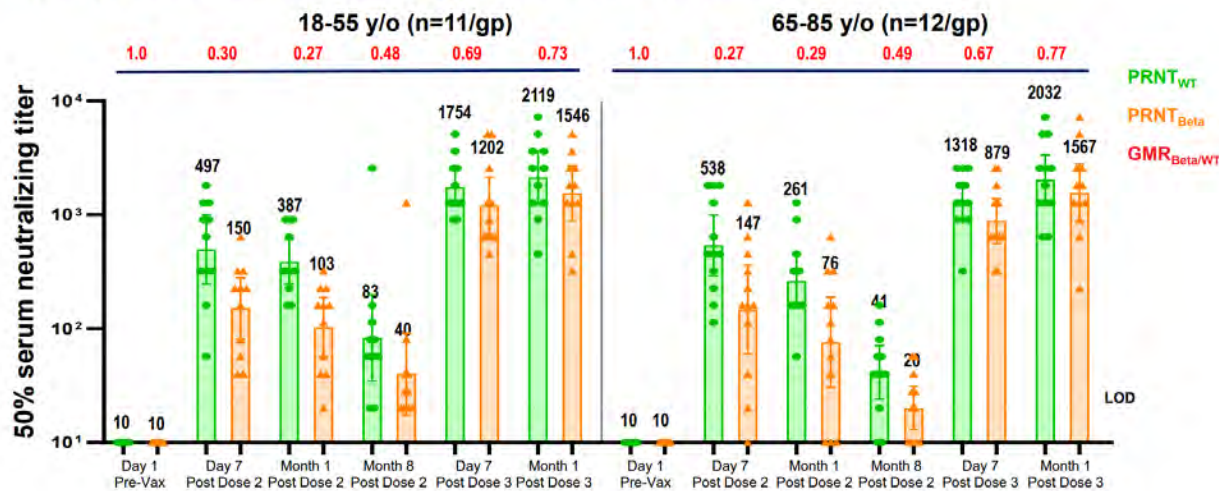
Neutralizing antibodies against VOC started lower, and waned substantially by six months after the second dose

Dose 3 (50 µg) booster of mRNA-1273 significantly increased GMT for all VOC Beta (B.1.351) by 32-fold, Gamma (P.1) by 43.6-fold and Delta (B.1.617.2) by 42.3-fold

D'après Hyer RN.moderna-who : https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/who-vax-research-forum-13-aug-2021-hyer-moderna.pdf?sfvrsn=6144ceb8_9

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

Vaccin COVID-19 : des titres en Ac neutralisants plus élevés après la dose de rappel qu'après 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

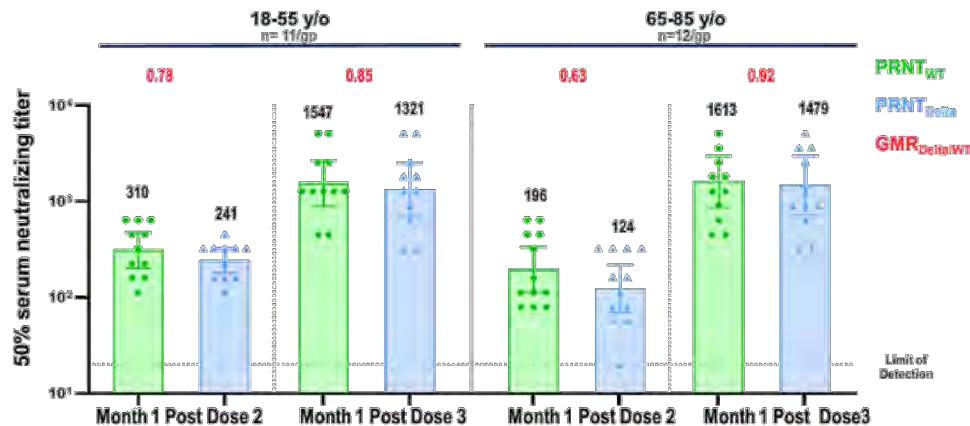
Data submitted for publication

26

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

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

Vaccin COVID-19 : la dose de rappel booste fortement les titres en Ac neutralisants contre le variant Delta



• Post dose 3 titers vs. the Delta variant are >5-fold post dose 2 titers in 18-55 y/o & >11-fold post dose 2 titers in 65-85 y/o

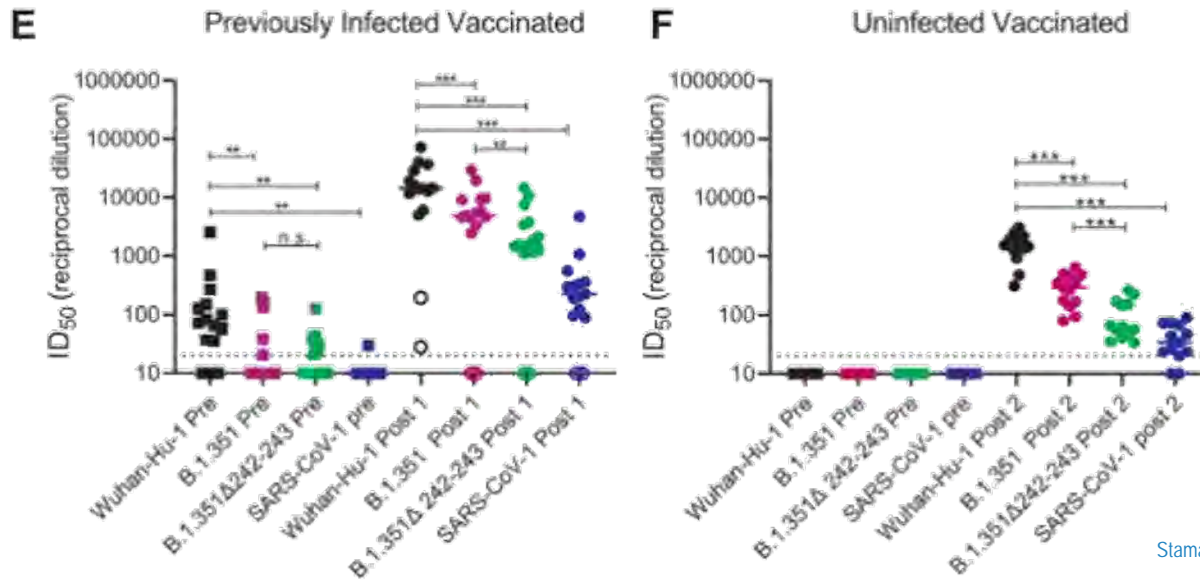
†. Initial data; 2. Samples were tested against each variant separately; PRNT: Plaque Reduction Neutralizing Test; Wt: Wild Type; GMR: Geometric Mean Ratio

Data submitted for publication

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

Boost avec un vaccin à ARNm après infection

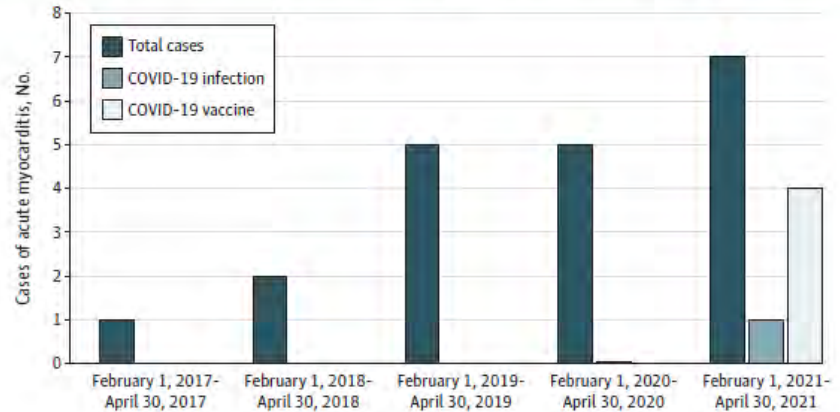
1 dose de vaccin ARNm chez les individus avec un historique de COVID-19 entraîne une augmentation des taux d'Ac neutralisants croisés y compris pour le variant sud-africain



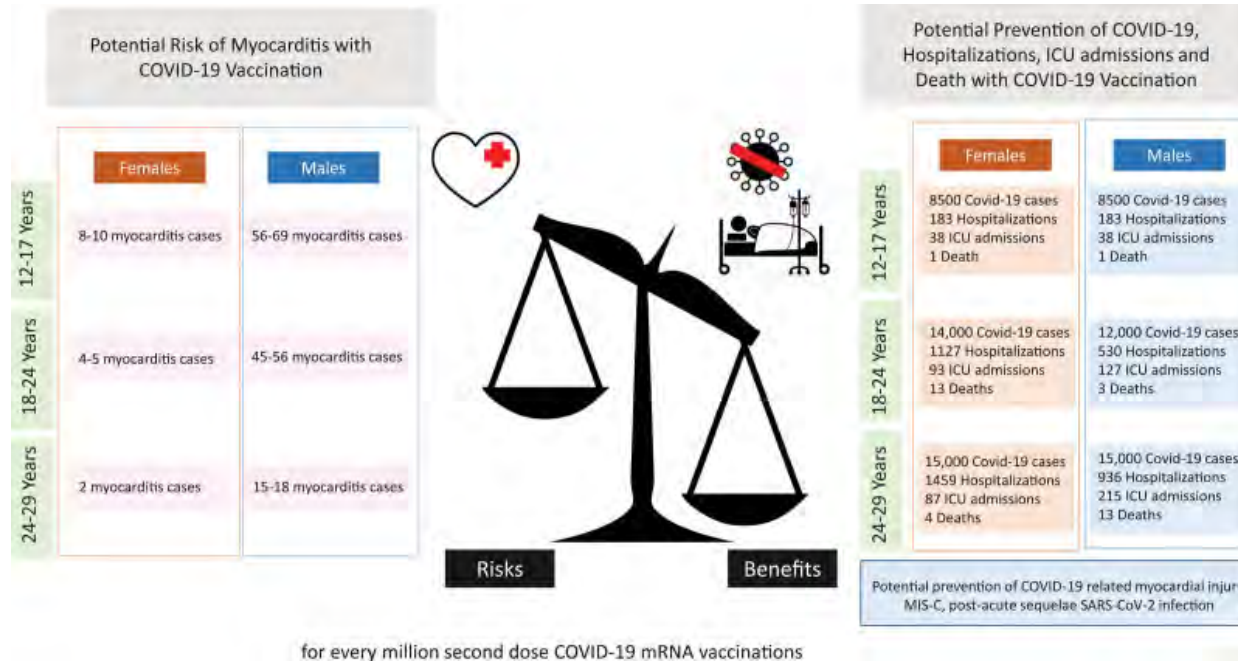
Sécurité des vaccins contre le SARS-CoV-2

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

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



Sécurité des vaccins contre le SARS-CoV-2



Perspective vaccinale à court terme

- 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 »

Conclusion

- Mise au point de vaccins très efficaces, dans un temps record, faisant appel à des technologies vaccinales nouvelles
- Une campagne de vaccination inédite face à une crise sanitaire majeure
- L'apparition des variants potentiellement résistants nécessitant une surveillance soigneuse et une adaptation des recommandations
- Pas de signal majeur de sécurité jusqu'à présent
- Enjeux de la vaccination mondiale sur un plan éthique, logistique, et sanitaire



Merci pour votre attention