



Vaccination COVID-19 : état des lieux

Pr Odile Launay



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES



Université de Paris



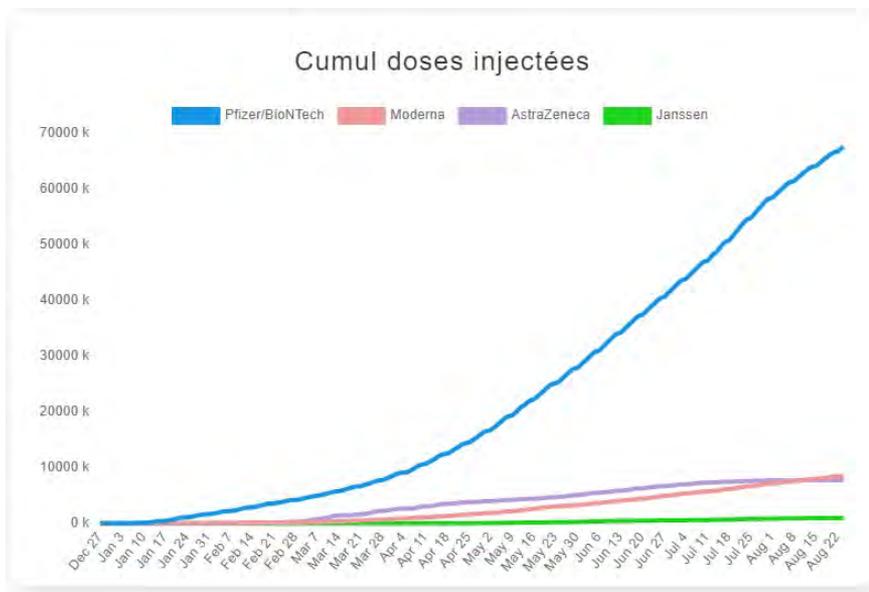
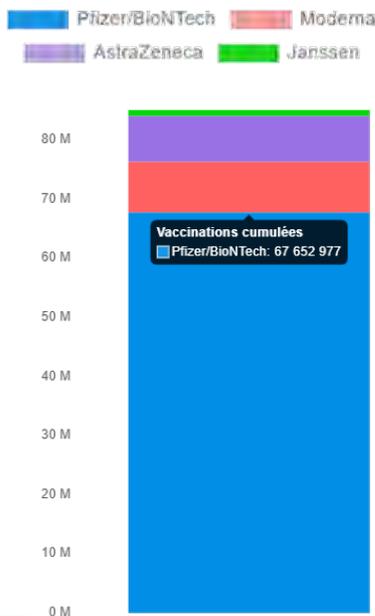
- Déclaration d'intérêts de 2015 à 2021
 - Intérêts financiers : aucun
 - Liens durables ou permanents : aucun
 - Intervention ponctuelles :
 - Recherches/essais cliniques : MSD, GSK bio, SPMSD, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
 - Aides pour des recherches : MSD, GSK bio, SPMSD, Sanofi Pasteur, Janssen,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

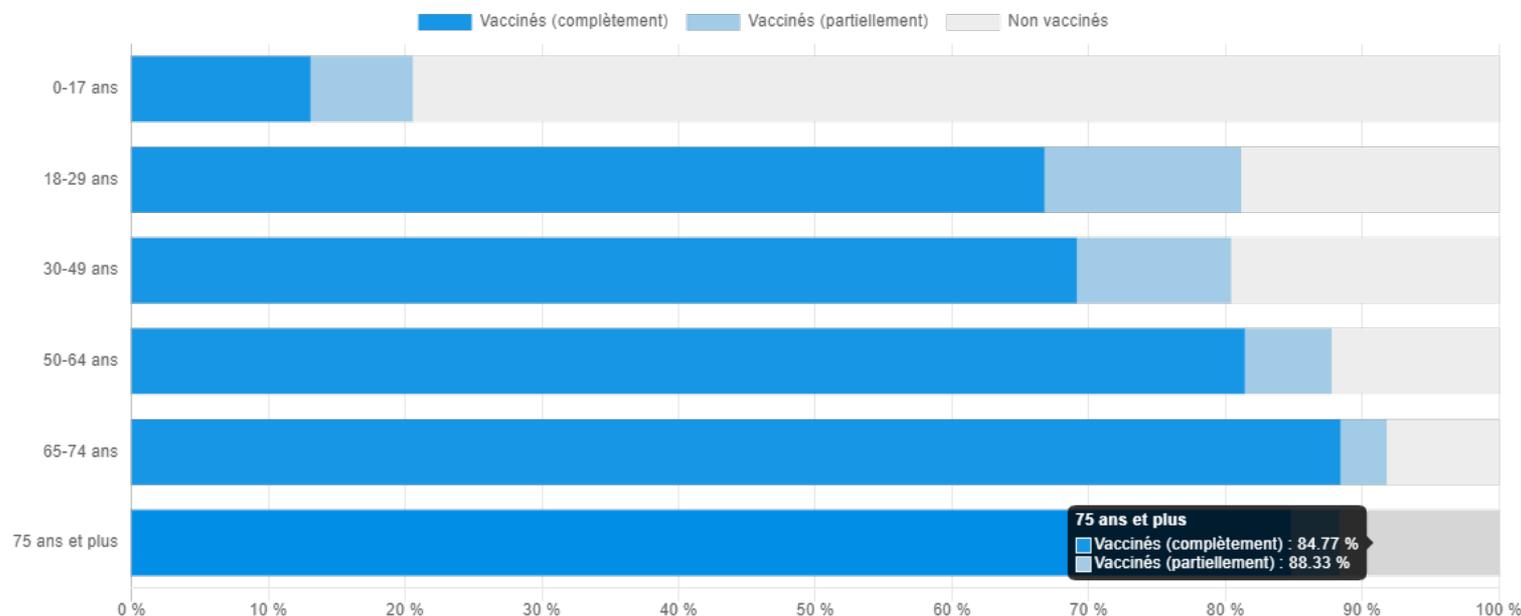
96 288 350

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

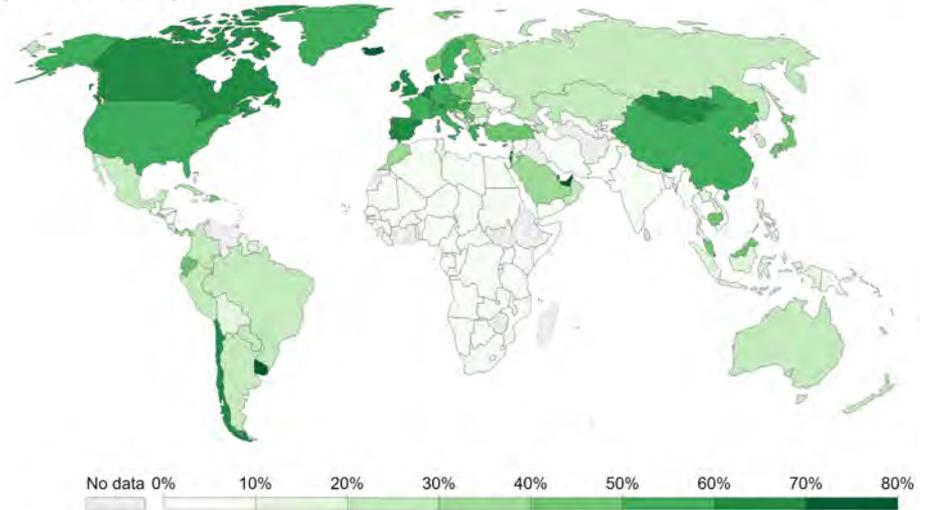


Vaccination COVID-19 dans le monde (au 26 août 2021)

- 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 v	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 v	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

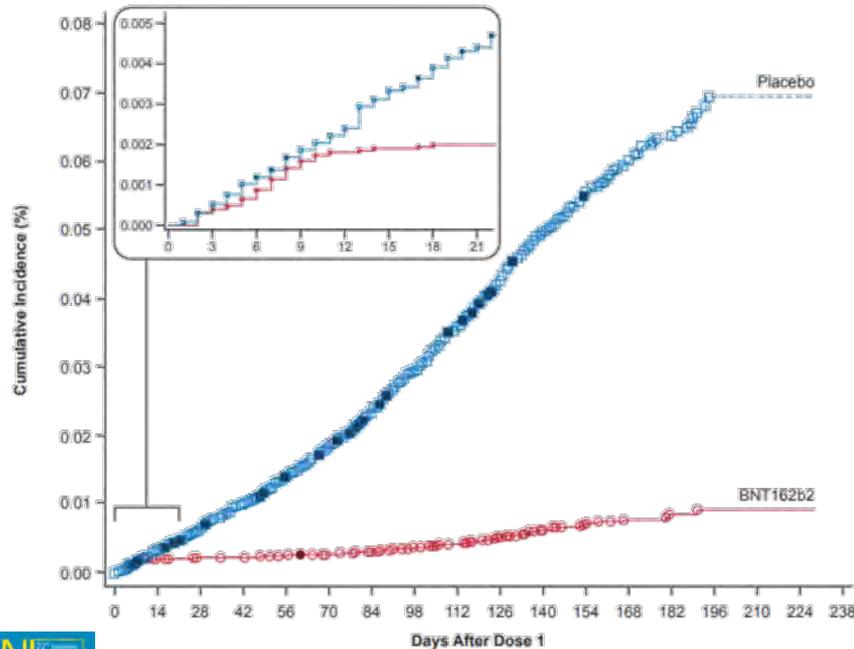
Vaccins COVID-19 : Données des essais de phase 3

- 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

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.

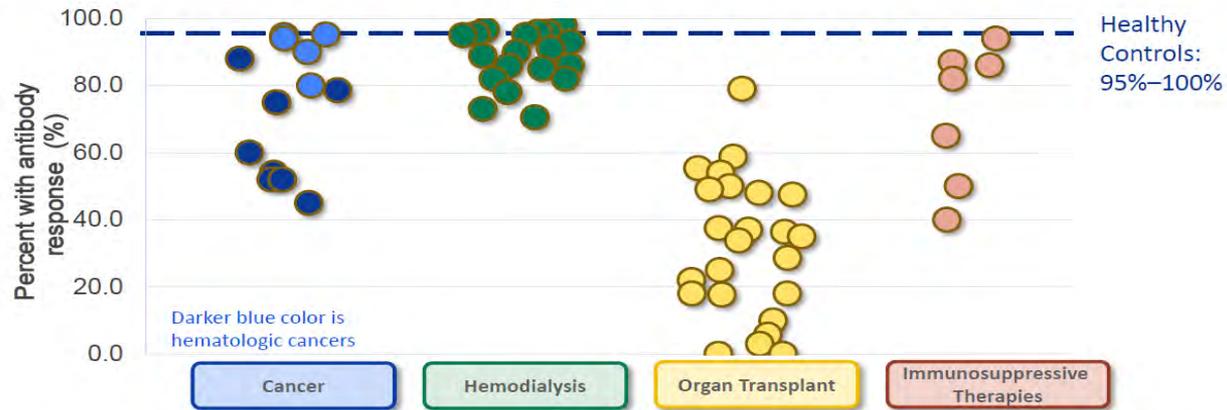
* Subjects who were not at risk (cases or censored at prior time period(s)) are excluded from the analysis of this time period

** 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*

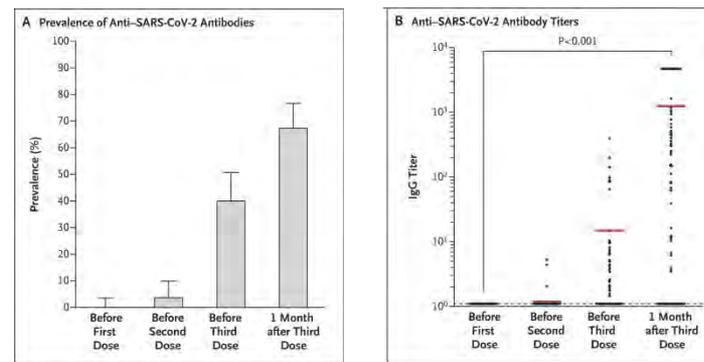
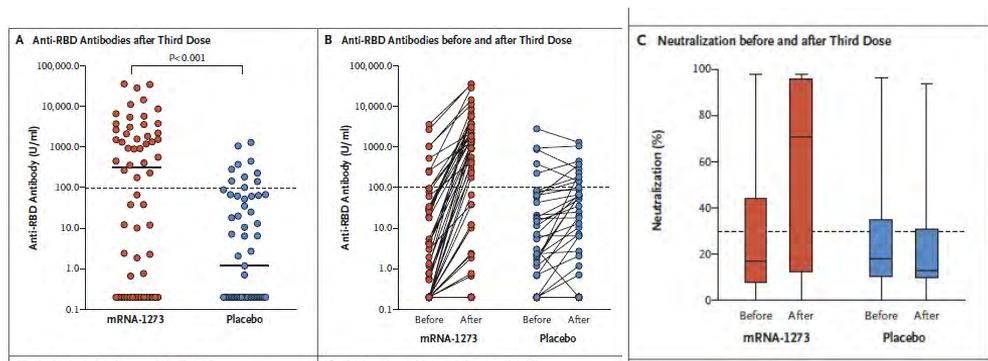
Immunogénicité d'une 3^e dose de vaccin ARNm

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

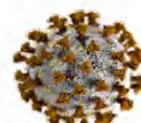
- Augmentation de la réponse après chaque dose :
 - 40% post-dose 2
 - 68% post-dose 3
- Augmentation des titres en Ac après chaque dose
- Pas d'EIG et pas d'épisode de rejet



101 patients transplantés

Efficacité/Immunogénicité des vaccins sur les variants viraux

Variants of Concern

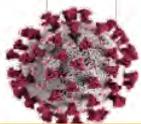
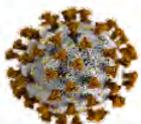


WHO label	Alpha	Beta	Gamma	Delta
PANGO Lineage	B.1.1.7	B.1.351	P.1	B.1.617.2
First detected	United Kingdom	South Africa	Japan / Brazil	India
No. of spike mutations	10-13	10	11	11-15
Receptor binding domain mutations	N501Y	K417N E484K N501Y	K417T E484K N501Y	(K417N*) L452R T478K
Attributes	<ul style="list-style-type: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

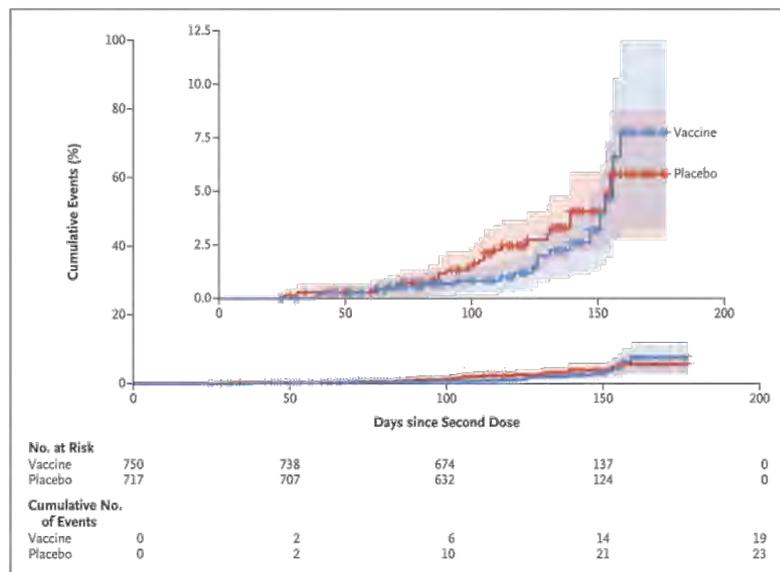
Variants of Concern

				
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)

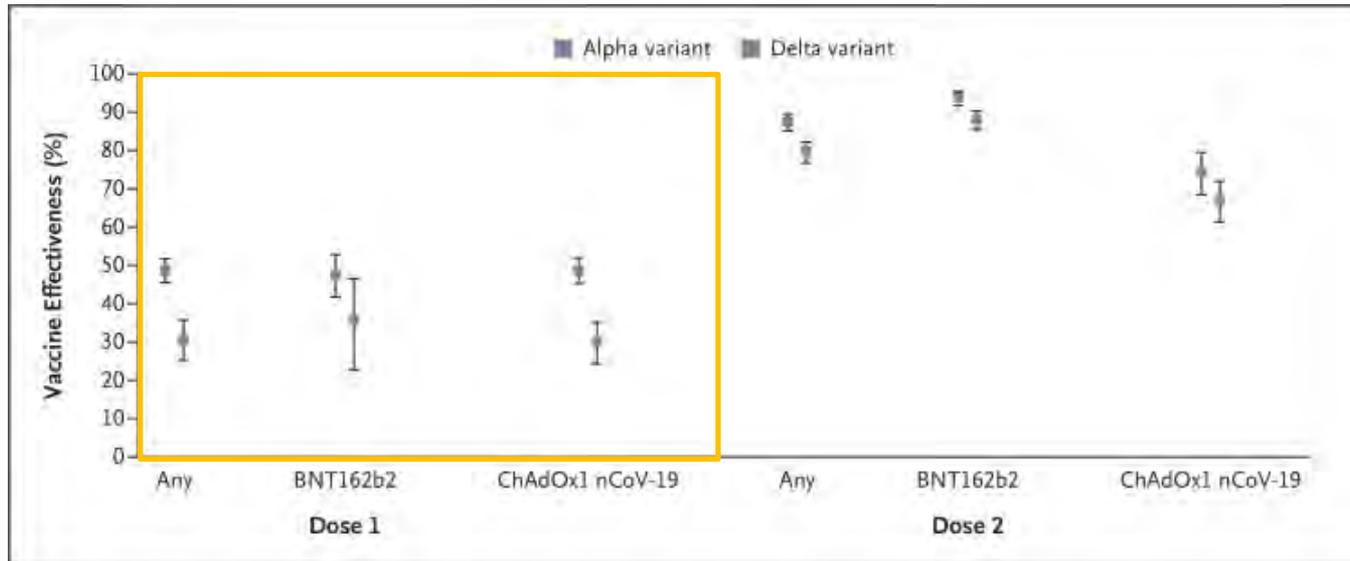
Variant Beta (B.1.351)

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)

1. Madhi SA, et al. N Engl J Med. 2021;384(20):1885-1898. doi:10.1056/NEJMoa2102214

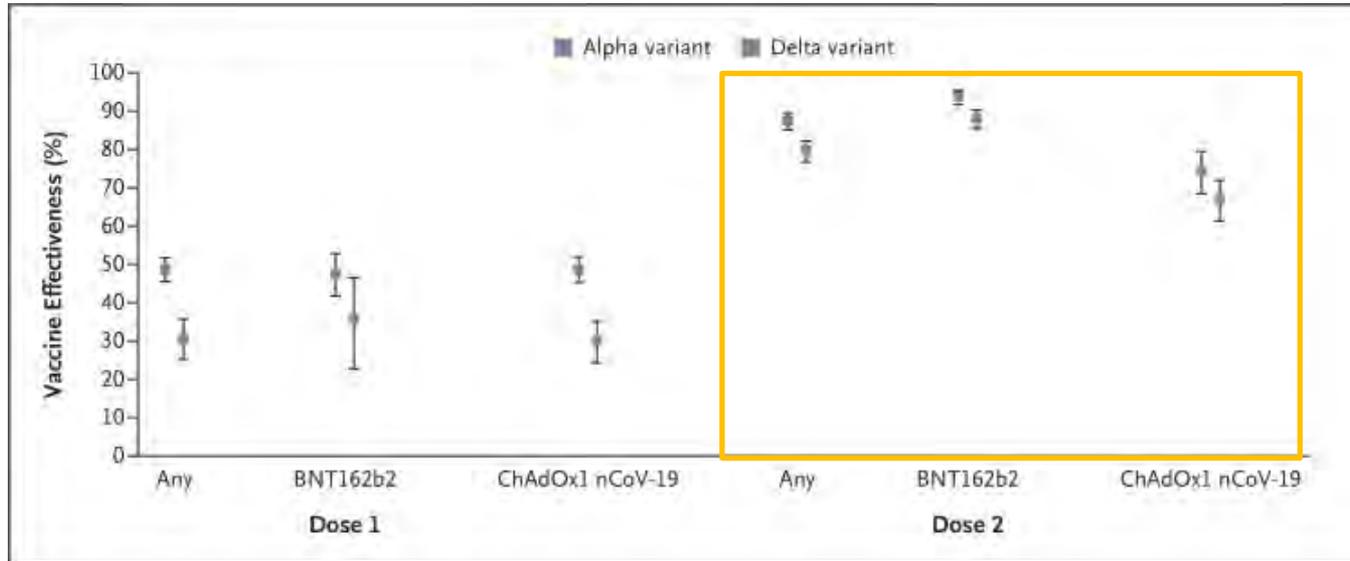
Données d'efficacité en vie réelle (*effectiveness*) sur les variants Alpha et Delta selon le nombre de doses reçues et le vaccin : Vaccin ARNm PfizerBNT ou Vaccin Adenovirus AZ

- 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

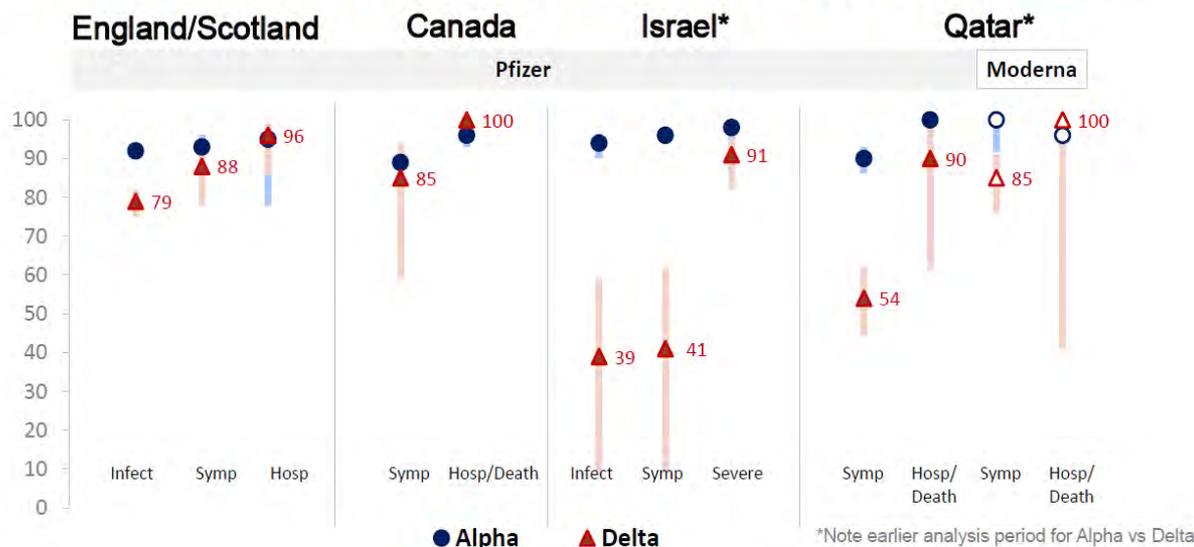
- Après 2 doses
 - Vaccin ARNm PfizerBNT : 88,0% (Delta) vs 93,7% (Alpha)
 - Vaccin Adenovirus AZ : 67,0% (Delta) vs 74,5 (Alpha)



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

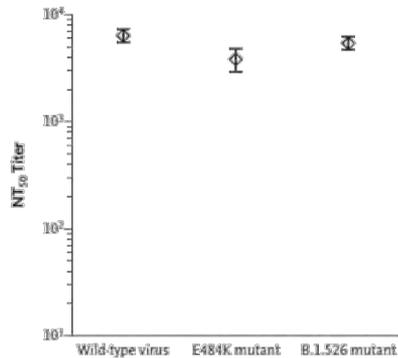
- Impact modéré sur les formes graves

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



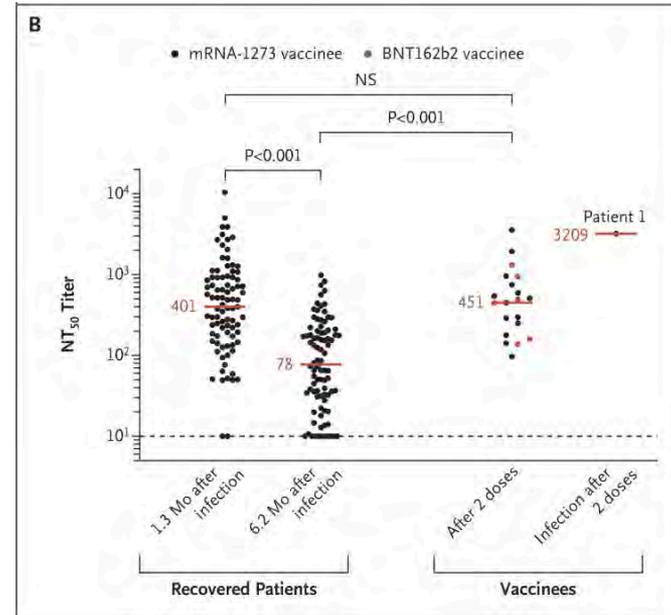
Echecs vaccinaux et variants

- 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

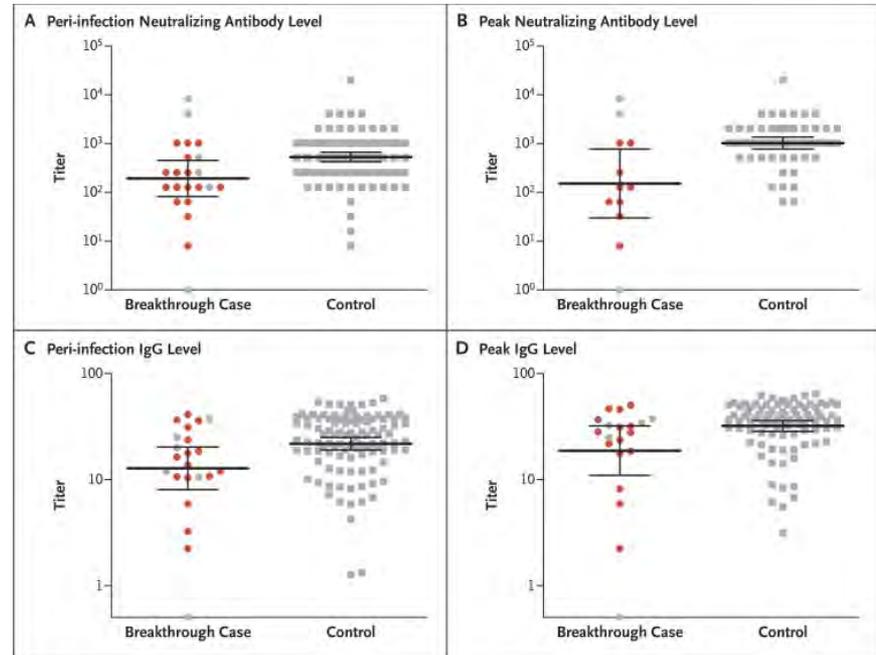


Hacisuleyman E, et al. N Engl J Med. 2021;384(23):2212-2218. doi:10.1056/NEJMoa2105000

Echecs vaccinaux et réponse vaccinale humorale

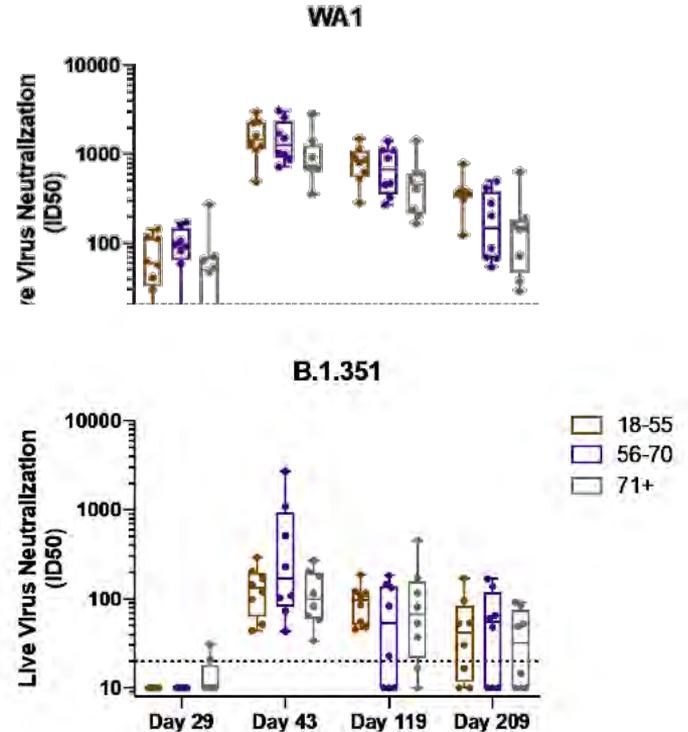
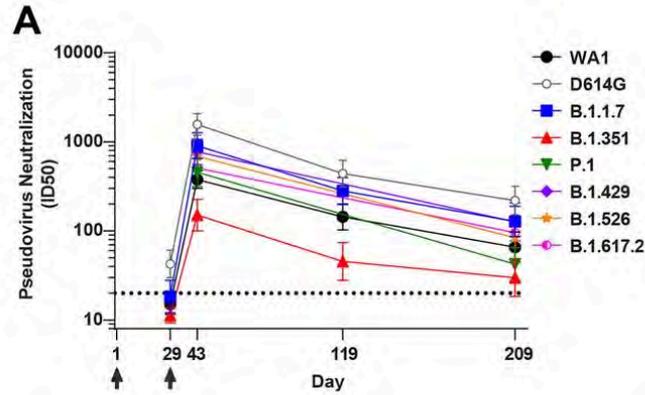
- 1497 soignants
- 39 échecs vaccinaux
- Variant Delta dans 85% des cas
- Pas de forme grave
- Titres en Ac neutralisants plus faibles chez les individus en échec que chez les contrôles 1 mois après la 2^e dose et en péri-infection

Titres en Ac neutralisants et en IgG



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

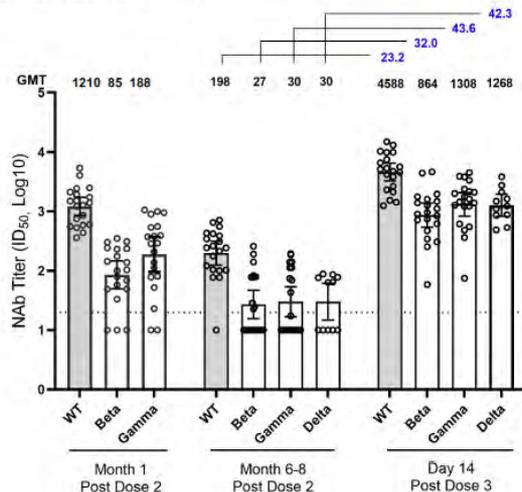


Pegu A, et al. Science. 2021:eabj4176. doi:10.1126/science.abj4176

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

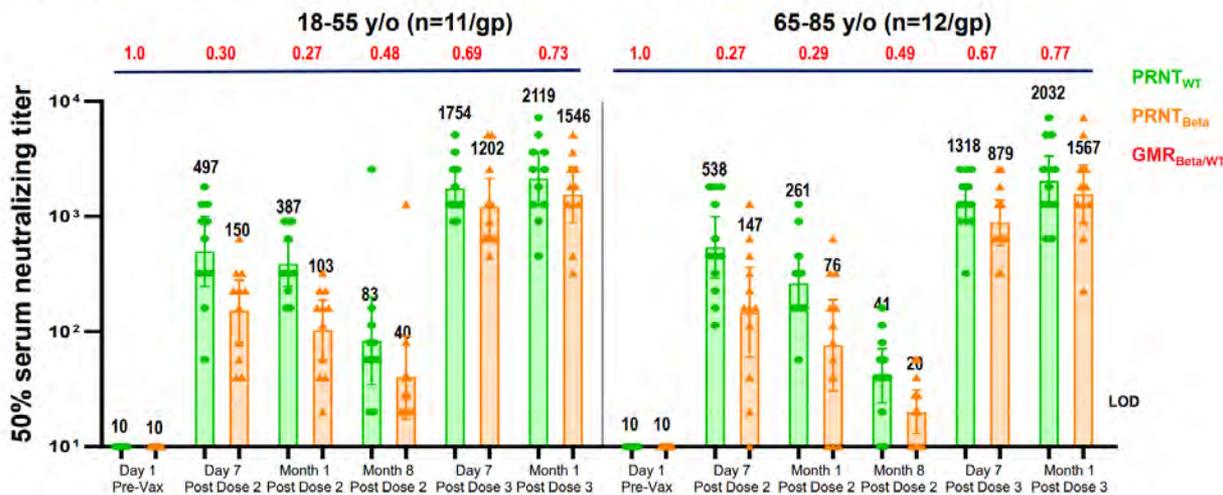
Neutralizing antibodies against VOC started lower, and waned substantially by six months after the second dose

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

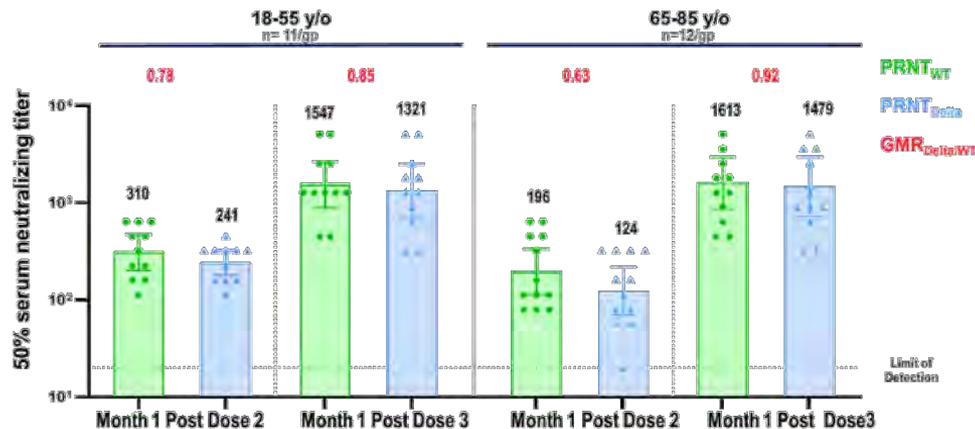
Data submitted for publication

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

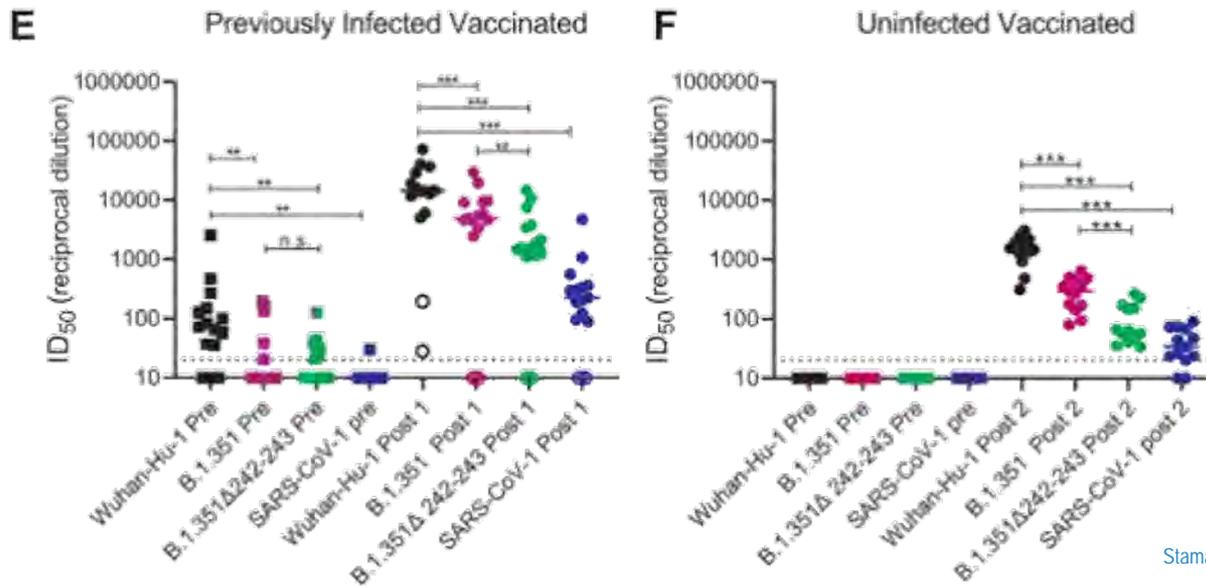
†. Initial data; 2. Samples were tested against each variant separately; PRNT: Plaque Reduction Neutralizing Test; Wt: Wild Type; GMR: Geometric Mean Ratio

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

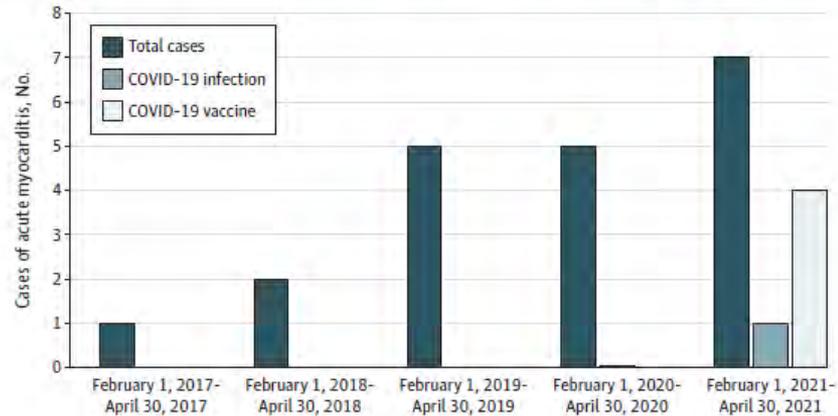
1 dose de vaccin ARNm chez les individus avec un historique de COVID-19 entraîne une augmentation des taux d'Ac neutralisants croisés y compris pour le variant sud-africain



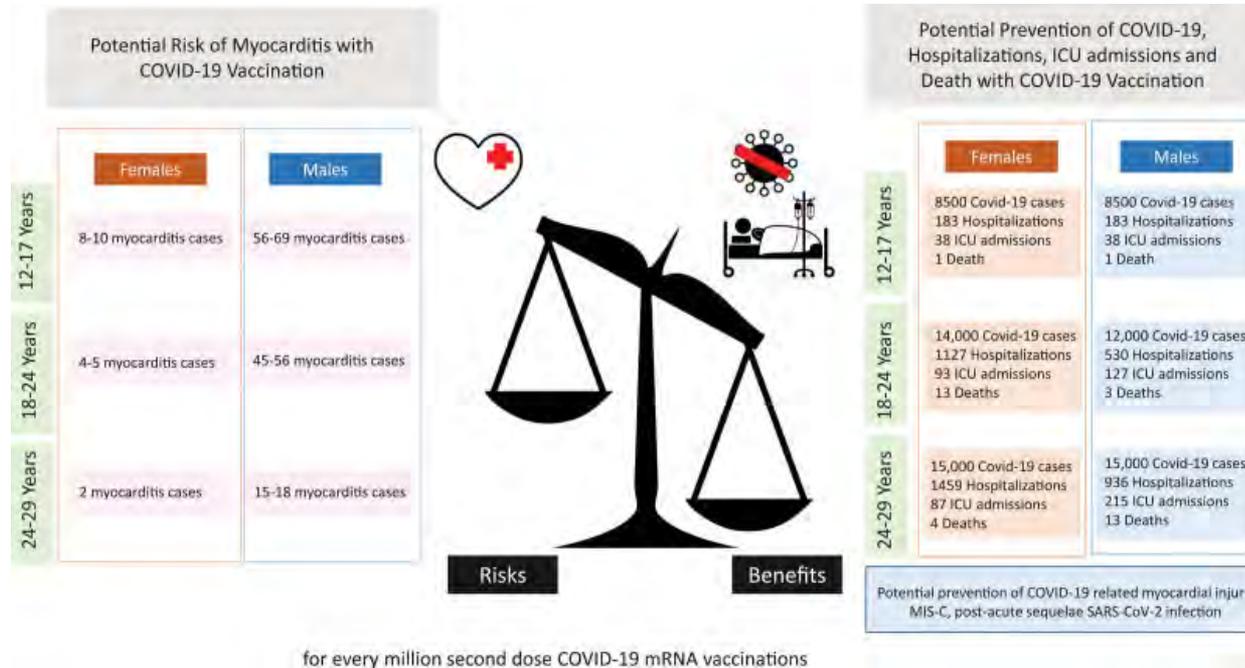
Sécurité des vaccins contre le SARS-CoV-2

- 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