

Vaccination contre le Sars-Cov-2

Etat des connaissances actuelles

Groupe de travail :

Mr Sébastien GONZALEZ (Ordre des infirmiers) ; Dr François MARCHÉ (ARS) ; Dr Éric RENOUX (ARS) ; Dr Pascal REVOLAT (Ordre des médecins) ; Dr Christine SALAVERT-GRIZET (URPS pharmaciens) ; Dr François THISSE (Ordre des médecins)

Réf. Partie vaccin: New England Journal of Medicine, Dec.10,2020 ; HAS ; FDA ; MHRA ; Santé Publique France ; INSERM.

14/12/2020

I. Objectifs et principes de la vaccination

Les objectifs:

- Réduire la morbi-mortalité attribuable à la maladie (hospitalisations, admissions en soins intensifs et décès)
- Maintenir les activités essentielles du pays et particulièrement le maintien du système de santé en période d'épidémie

Les principes:

- Priorisation par différentes phases en fonction de **l'approvisionnement en vaccin**
- Répondre à 3 impératifs : **sécurité, transparence et proximité**
- Vaccination **gratuite** et **non obligatoire**

Des publics prioritaires pour une arrivée progressive des vaccins. Quels sont les publics à risque ?

Priorité 1 (HAS)

- Personnes âgées résidant en établissements : En Charente-Maritime : 107 EHPAD (8588 personnes), 4 Unités de Soins de Longue Durée (237), 6 SSR gériatrie (185), Petites Unités de Vie non médicalisées, 21 Résidences Autonomie(1051), 23 Résidences Séniors, Services (1708), 5 Maisons de retraite spécialisées (80 personnes), 9 Maisons d'accueil spécialisées, 9 Foyers d'accueil médicalisés, 15 Foyers d'hébergement, 23 Foyers de vie
- Professionnels exerçant dans ces établissements et présentant un risque accru de forme graves / de décès (âge>65 ans ou présentant des comorbidités)

Priorité 2 (HAS)

- Personnes âgées de plus de 75 ans en priorisant celles présentant une ou des comorbidités,
- Puis les personnes âgées de 65 à 74 ans en priorisant celles présentant une ou des comorbidités
- Puis les professionnels des secteurs de la santé et du médico-social âgés de 50 ans et plus et/ou présentant une ou des comorbidités

Une campagne de vaccination en 3 étapes (sous réserve de la livraison des doses selon le calendrier prévu)

Etape 1 (priorité 1 HAS): Les personnes les plus à risque (1 million de personnes) :

- Janvier- Février 2021
- Vaccin disponible: Pfizer - BioNTech

Etape 2 (priorité 2 HAS): Lancement de la vaccination grand public (14 millions de personnes) :

- à partir de mars 2021
- Vaccins disponibles : Pfizer - BioNTech, Moderna, AstraZeneca, Janssen, CureVac

Etape 3: Elargissement aux autres tranches de la population susceptibles d'être infectées et non ciblées antérieurement

- Priorisation par différentes phases en fonction de l'approvisionnement en vaccin

Vaccins disponibles susceptibles d'évoluer en fonction des dates effectives d'AMM et de livraison

Cadre opérationnel de la 1^{ère} étape du déploiement de la stratégie vaccinale contre la Covid dans les territoires

Deux circuits logistiques de livraisons prévus :

Un flux A partant de plateformes de pharma-logisticiens alimentant directement les officines référentes ou les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des établissements

Un flux B qui passe par une centaine d'établissements de santé alimentant les établissements qu'ils approvisionnent habituellement .

Tous les établissements qui n'auront pas été identifiés comme faisant partie du flux B relèveront du flux A .

Implication opérationnelle:

- Pas d'équipement de protection individuelle spécifique nécessaire en dehors des préconisations formulées par la Société Française d'Hygiène Hospitalière
- Les dispositifs médicaux stériles nécessaires(seringues, aiguilles...), achetés par Santé Publique France, seront livrés aux pharmacies et aux établissements concomitamment à la livraison des doses
- Nécessité de s'assurer que les doses pourront être administrées au plus tard en 3 jours après leur livraison au sein de l'établissement accueillant des personnes âgées

Les contraintes logistiques liés à l'utilisation du vaccin Pfizer-BioNTech : le cheminement des doses de vaccin

Etape 1: stockage à – 80 °

- Livraison Pfizer à – 80°
- Transporteurs frigorifiques

Etape 2: décongélation

- Sortie du – 80° et reconditionnement dans des cartons
- Environ 30 minutes

Etape 3: transport à 2-8°

- Transport en camion frigorifique (2° à 8°)
- Maximum 8-12h

Etape 4: Stockage à 2° à 8°

- Stockage en réfrigérateur classique
- Maximum 3 jours

Etape 5: Reconstitution des doses

- Reconstitution des doses
- Vaccination : maximum sur une demi-journée après reconstitution (6h) en sortant les doses du réfrigérateur à la demande

L'organisation vaccinale en EHPAD

En cours de finalisation et validation

Les vaccins

Les résultats des essais de phase 1 et 2 publiés au 12 novembre 2020 selon la liste OMS:

- 48 candidats vaccins en phase clinique de développement dont 11 candidats en phase 3.

Les candidats en phase 3 de développement:

- 4 vaccins à vecteurs viraux non réplicatifs : AstraZeneca, Janssen, 1 vaccin russe (Gamaleya), 1 vaccin chinois (Cansino)
- 4 vaccins inactivés : 3 vaccins chinois et un vaccin indien
- 2 vaccins à ARN messenger : Pfizer-BioNTech, Moderna
- 1 vaccin protéique : Novavax

Les vaccins contre le SARS-CoV2 : un espoir pour sortir de la crise

Principe :

Les spicules de la surface des coronavirus (protéine S ou Spike) sont celles par lesquelles les virus s'attachent aux récepteurs des cellules pour entrer dans la cellule.

Ces protéines sont reconnues par le système immunitaire humain qui réagit en induisant:

- Des lymphocytes B producteurs d'anticorps contre la protéine Spike (réponse immunitaire humorale)
- Des lymphocytes T capables de détruire les cellules infectées (réponse immunitaire cellulaire)

Vaccin à ARN messenger :

- ARNm imite l'infection virale et potentialise la réponse immunitaire contre l'antigène viral exprimé.
- ARNm encapsulée dans des nanoparticules lipidiques pour mieux pénétrer dans les cellules musculaires lors de l'injection.
- L'ARNm active la machinerie enzymatique du ribosome pour synthétiser de la protéine Spike par les cellules ayant absorbé les nanoparticules.
- ARNm est détruit et éliminé comme l'ensemble des ARN messagers produits par nos cellules (durée de vie très limitée à l'intérieur de la cellule : 2 jours)

Les vaccins à ARN messagers

Vaccins les moins avancées en termes d'ancienneté de développement néanmoins :

- « Profil de sécurité optimal du fait de leur traduction dans le cytoplasme des cellules ... Le risque de voir leur matériel génétique incorporé au génome de l'hôte est écarté. » (HAS)
- La rapidité de conception est liée au fait qu'il y a eu beaucoup de recherches et que les technologies développées ces dernières années contre Ebola sont désormais utilisables. (Pr Fischer)
- Vaccins à ARN « utilisés depuis plusieurs années » en termes « de matériel reçu par les patients » dans le traitement des cancers et des maladies rares « sans évènements secondaires graves » (Pr Fischer)

Types de candidats : vaccins à ARNm (nouvelle technologie)



Pfizer et BioNtech

- 43 448 participants en phase III
- Conservation 6 mois à -80°C et 5 jours entre 2 et 8°C
- Population étudiée : 16-55 ans et > 55 ans (42,6% des participants)
- 2 doses à J1 et J21

- AMM en Angleterre depuis le 2 décembre 2020
- Avis de l'Agence européenne du médicament prévu le 21 décembre 2020



Moderna

- 30 000 participants en phase III
- Conservation 6 mois à -20°C et 30 jours entre 2 et 8°C
- Population étudiée : < 65 ans non à risque, < 65 ans à risque de complications et ≥ 65 ans
- 2 doses à J1 et J29

- AMM aux USA (FDA) depuis le 18 décembre 2020

Types de candidats : vaccins à adénovirus



AstraZeneca

- 40 051 participants en phase III dont 100 (Russie) + 1 600 (Inde) + 2 000 (Brésil)
→ 70% d'efficacité estimée contre une infection
- Vaccin à vecteur d'adénovirus
- Conservation entre 2°C et 8°C
- Population étudiée : 18-55 ans, 56-69 ans et ≥ 70ans
- 2 doses

II. Données générales Infection SARS-CoV2

depuis le début de la pandémie

- Affection COVID-19 (déclarée pandémie par l'OMS le 11 mars 2020) a affecté plus de 70 millions de personnes.

On déplore plus de 1 600 000 décès dans le monde.

- En France : plus de 2 350 000 cas confirmés
(Dans la réalité beaucoup plus au regard des formes asymptomatiques...).
- Plus de 60 000 décès à ce jour, dont plus de 15 000 au cours des 2 mois d'octobre et novembre, durant la seconde vague.
- Les personnes âgées (en particulier en EHPAD) et/ou porteuses de comorbidités, les travailleurs de 1^{ère} ligne (en particulier les professionnels de santé) sont les plus à risque d'infection COVID-19 sévère.

Toutefois plusieurs notions importantes :

- *REANIMATION : 40% des patients hospitalisés en réanimation ont moins de 60 ans (taux croissant)*
- *DECES HOSPITALIERS : Près de 2 000 patients de moins de 60 ans, à la date du 04/12.*
- *Cas de COVID « long » (?) chez des patients jeunes : Fréquence ? Gravité ?*

Données récentes semblent montrer un taux croissant d'infections sévères, en particulier chez les adultes jeunes aux USA. (Center for Disease Control)

II. Données générales Infection SARS-CoV2 depuis le début de la pandémie

- Comparaison des admissions à l'hôpital pour Covid 19 entre le 1er mars et le 30 avril 2020 avec les admissions à l'hôpital pour grippe entre le 1^{er} décembre 2018 et le 28 février 2019 (INSERM, 17 décembre 2020) :
 - Un taux de mortalité parmi les patients hospitalisés pour Covid 19 (16,9 %) 3 fois plus élevé que pour la grippe saisonnière (5,8%)
 - Près de 2 fois plus de patients ont été hospitalisés pour Covid 19 au plus fort de la pandémie par rapport aux hospitalisés au plus fort de la saison grippale 2018/2019
 - Un plus grand nombre de patients atteints de Covid 19 a du être hospitalisé en soins intensifs avec un séjour moyen presque 2 fois plus long (15 jours contre 8 jours)
 - Patients admis pour Covid 19: HTA (33,1%), Surpoids-obésité (11,3%), diabète (19%)

II. Données générales Infection SARS-CoV2 depuis le début de la pandémie

- Comparaison des admissions à l'hôpital pour Covid 19 entre le 1er mars et le 30 avril 2020 avec les admissions à l'hôpital pour grippe entre le 1^{er} décembre 2018 et le 28 février 2019 (Communiqué de presse INSERM du 17 décembre 2020) :

➤ *« Cette étude est la plus importante à ce jour, permettant de comparer les deux maladies et confirmant que la Covid-19 est beaucoup plus grave que la grippe.*

Le constat selon lequel le taux de décès par Covid-19 était trois fois plus élevé que pour la grippe saisonnière est particulièrement frappant lorsqu'on rappelle que la saison grippale 2018/2019 avait été la pire des cinq dernières années en France en termes de nombre de décès »

(Pr Catherine Quantin, chercheuse à l'INSERM et Pr au CHU de Dijon)

II. Données générales Infection SARS-CoV2 depuis le début de la pandémie

- Comparaison des admissions à l'hôpital pour Covid 19 entre le 1er mars et le 30 avril 2020 avec les admissions à l'hôpital pour grippe entre le 1^{er} décembre 2018 et le 28 février 2019 (Communiqué de presse INSERM du 17 décembre 2020) :

➤ *« Pris ensemble, ces résultats indiquent clairement que la Covid-19 est beaucoup plus grave que la grippe saisonnière.*

Alors qu'à l'heure actuelle, aucun traitement ne s'est encore avéré efficace pour prévenir la maladie grave chez les patients atteints de Covid-19, cette étude souligne l'importance de toutes les mesures de prévention (mesures barrières) et met en évidence la nécessité d'avoir accès à des vaccins efficaces »

(Pascale Tubert-Bitter, directrice de recherche à l'INSERM)

III. Efficacité du Vaccin PFIZER

1. Vaccin PFIZER : Etude phase 1 :

- Vaccin = BNT162b2
- On retient le protocole de 2 doses de 30 µg (0,3 ml), injectées en intramusculaire (IM), à 21 jours
- Protocole => Apparition d'un titre élevé d'Anticorps neutralisants et une réponse forte de lymphocytes T (CD8+ contre l'antigène spécifique virus et CD4+ type Th1)
- **Le titre d'Anticorps neutralisants est plus élevé chez les adultes vaccinés (y compris les sujets âgés) que dans un panel de sérum de patients convalescents.** (New England Journal of Medicine du 10/12/2020)

III. Efficacité du Vaccin PFIZER

2. Vaccin PFIZER : Etude phase 3 :

- Etude multinationale, en double aveugle, contre placebo
- Sujets de 16 ans ou +
(caractéristiques démographiques similaires entre groupes vaccin et placebo)
- Inclus = pathologie chronique stable, dont VIH – HVB – HVC
Exclus = état d'immunodépression, grossesse, allaitement
- Population randomisée = 43 448 patients
21 720 = injections BNT162b2 / 21 728 injections Placébo
- Sexe : Homme = 51,1% Femme = 48,9%
- Âge médian de la population randomisée = 52 ans
42,6% > 55 ans – 21,8% ≥ 65 ans
- Obésité (IMC ≥ 30) = 35%
- Au moins 1 comorbidité (diabète, obésité, HTA, maladie respiratoire chronique) = 21%

Les volontaires ont reçu 2 injections à 21 jours d'intervalle :

Placebo (solution saline) / Vaccin (BNT162b2 – 30µg par injection)

III. Efficacité du Vaccin PFIZER

3. Vaccin PFIZER – Résultats Etude phase 3 :

- **Les évaluations sont réalisées 7 jours après la seconde dose**

➤ Efficacité optimale nécessite 2 injections :

- Après Dose1 et avant Dose2 = 52%

- Après Dose2 : Si < 7J = 90% Si ≥ 7J = 95%

- **Efficacité du vaccin en prévention de l'infection COVID-19 :**

➤ Groupe sans antécédent de COVID-19 (36 523) = 95% (IC 90,3 – 97,6)

➤ Groupe avec/sans antécédents de COVID-19 (40 137) = 94,6% (IC 89,9 – 97,3)

➤ Efficacité similaire selon le sexe :

H = 96,4% (IC 88,9 – 99,3)

F = 93,7% (IC 84,7 – 98)

➤ Pas de baisse significative d'efficacité avec l'âge :

> 55 ans = 93,7% (IC 80,6 – 98,8)

≥ 65 ans = 94,7% (IC 66,7 – 99,9)

➤ Efficacité similaire dans les sous-groupes à risque :

IMC ≥ 30 = 95,4% (IC 86 – 99,1)

Comorbidité = 95,3% (IC 87,7 – 98,8)

III. Efficacité du Vaccin PFIZER

4. Vaccin PFIZER et Formes graves COVID-19 (Etude phase 3) :

- **Rappel sur les situations identifiées et considérées comme à risque de forme grave de Covid 19 (Avis HCSP du 29 octobre 2020):**

- Âge \geq 65 ans
- Obésité (IMC \geq 30)
- Pathologies cardiovasculaires: HTA compliquée, antécédents, d'AVC, coronaropathie, chirurgie cardiaque, IC stade III ou IV
- Pathologies respiratoires chroniques susceptibles de décompenser lors d'une infection virale: BPCO, asthme sévère,
- Immunodépression congénitale ou acquise
- Maladies du moto neurone : myasthénie grave, SEP, Parkinson, ...
- Femme au 3^{ème} trimestre de la grossesse
- Diabète non équilibré ou compliqué
- Cancer évolutif sous traitement (hors hormonothérapie)
- Cirrhose stade B du score de Child Pugh au moins
- Insuffisance rénale chronique dialysée
- Syndrome drépanocytaire majeur ou antécédent de splénectomie

III. Efficacité du Vaccin PFIZER

4. Vaccin PFIZER et Formes graves COVID-19 (suite) :

- **Analyse complémentaire d'efficacité sur l'apparition de formes graves d'infection à COVID-19 :**

	<u>Groupe BNT162b2</u> (Nbre cas / Participants)	<u>Groupe Placebo</u> (Nbre cas / Participants)
➤ Après la dose 1 / Avant dose 2	1 (21 314)	13 (21 259)
➤ Après la dose 2 / Moins de 7J	0	1
➤ ≥ 7 jours après dose 2	1 (17 411)	4 (17 511)

L'étude n'est pas assez puissante pour affirmer la protection contre les formes graves de COVID-19 ; mais ces premiers résultats rendent cette protection probable.

III. Efficacité du Vaccin PFIZER

5. Comparaison en matière d'efficacité et de pertinence avec le Vaccin Antigrippal (VAG) :

(comparable sur le tropisme respiratoire / la population cible)

- **Efficacité VAG entre 20 et 60%**, variable selon les années
 - *Efficacité variable due à l'écart antigénique entre la souche prédominante circulante et la souche vaccinale retenue*
 - *Etude européenne saison 2016 – 2017 (European Center for Prevention and Disease Control)*
Efficacité Population générale = 38% *Sujets ≥ 65 ans = 23%*
- **Pertinence du VAG retenue malgré cette efficacité limitée et un taux de couverture vaccinale ≤ 50% :**
 - *Mortalité de la grippe saisonnière (France) : entre 3 000 et 10 000 décès par an*
– 3 700 décès en 2019/2020 *– 8 100 décès en 2018/2019*
 - *VAG évite 2 000 décès par an chez les ≥ 65 ans*
- **Pertinence d'un vaccin qui présente, lui, une efficacité de 95%, face au COVID-19 responsable de plus de 60 000 décès en France**
(> 15 000 en octobre et novembre durant la 2^{nde} vague)

III. Efficacité du Vaccin PFIZER

6. Efficacité du vaccin sur le contrôle de la pandémie (*transmission du virus par les personnes vaccinées*) :

- **Ce que l'on sait :**

- Protection très efficace du vaccin contre une infection COVID-19
(= stoppe la maladie au niveau des voies respiratoires inférieures)
- Contagiosité dépend de la charge virale au niveau de l'ensemble des voies respiratoires : inférieures **et** supérieures

- **Ce que l'on ne sait pas :**

- Efficacité du vaccin sur la pénétration (persistance) du virus au niveau des voies respiratoires supérieures (VRS)
- Durée et niveau de la charge virale dans VRS chez le sujet vacciné

- **Efficacité du vaccin :**

- Dite directe (Personne vaccinée) : réponse immunitaire rapide (*même si certaines cellules des VRS sont infectées, limitation rapide de l'infection et de la charge virale*)
- Dite indirecte (populationnelle) : Plus de personnes vaccinées => Risque de transmission plus faible (*moins de risque de rencontre d'un sujet non protégé...*)

III. Efficacité du Vaccin PFIZER

Ce que l'on sait :

- Le vaccin, selon un protocole de 2 doses de 30µg à 21 jours d'intervalle, a démontré une efficacité de 95% contre la survenue d'une infection COVID-19.
- L'efficacité reste élevée chez les sujets à haut risque de forme grave : âge ≥ 65 ans ; obésité ; présence d'une ou plusieurs comorbidités (diabète, HTA, insuffisance respiratoire...)
- L'étude procure des preuves préliminaires de protection vaccinale contre les formes graves de la maladie. (New England Journal of Medicine)

Ce que l'on ne sait pas :

- La persistance dans le temps de la protection obtenue avec la vaccin
- Efficacité sur la transmission virale
- Efficacité du vaccin contre les formes asymptomatiques
- Efficacité vaccin chez sujets ≥ 75 ans (100% ; mais seulement 1617 sujets inclus)
- Efficacité sur les populations non incluses dans l'étude de phase 3 :
sujets < 16 ans ; grossesse ou allaitement ; immunodéprimés

IV. Sécurité du Vaccin PFIZER

1. Délai de mise sur le marché très court :

- **Processus habituel des études avant mise sur le marché a été respecté :**
 - Phase 1 (dizaines de volontaires) :
 - *Déterminer la meilleure dose efficace de vaccin*
 - *Observer les effets secondaires les plus fréquents*
 - Phase 2 (centaines, voire des milliers de volontaires) :
 - *Observer l'évolution des taux d'anticorps, de lymphocytes B et T*
 - *identifier les effets secondaires fréquents*
 - Phase 3 (dizaines de milliers de volontaires) :
 - *Observer la protection vaccinale*
 - *Déterminer dans quelles classes d'âge / de population le vaccin est efficace*
 - *Détecter les effets secondaires rares*
- **Les délais ont pu être réduits car :**
 - **Volume de volontaires nécessaire rapidement obtenu / Maladie fréquente**
 - **Toutes les étapes cliniques et administratives ont été respectées, mais accélérées (Pandémie)**
 - **Financements exceptionnels pour cette recherche**

IV. Sécurité du Vaccin PFIZER

1. Délai de mise sur le marché très court (suite) :

- **Autorisation de mise sur le marché par les Autorités Sanitaires respectée :**
 - Sur la base de l'ensemble des données des études :
 - *Point important : Les différentes Autorités Sanitaires ont reçu transmission des données à chacune des phases des études = validation au fur et à mesure*
 - *Cette procédure inhabituelle explique aussi la réduction des délais*
 - Les Autorités Sanitaires :
 - *MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) en GB*
 - *FDA (Food and Drug Administration) aux USA*
 - *EMA (European Medicines Agency) pour l'Europe*
 - *ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) et CTV (Commission Technique des Vaccinations) pour la France*
- **Publications New England Journal of Medicine (Dernière 10.12.2020)**

IV. Sécurité du Vaccin PFIZER

2. Populations de l'étude de phase 3 pour l'analyse des événements indésirables (EI) :

- **Sous-groupe 1** : « Recueil EI attendus, durant les 7 jours après chaque injection, à l'aide d'un journal électronique »

Ce type de recueil est intéressant, mais il introduit un biais de surestimation des EI en raison de la sollicitation quotidienne

- **8 183 personnes incluses dans ce sous-groupe**
- 4 040 sujets ont reçu le vaccin (2 238 de 18 – 55 ans / 1 802 > 55 ans)
- 4 143 sujets ont reçu le placebo

- **Sous-groupe 2** : « Recueil de tout EI, sans journal quotidien, survenu depuis l'injection de la dose 1 jusqu'à 1 mois après la seconde dose »

- **37 586 personnes incluses dans ce sous-groupe**
- 18 801 sujets ont reçu le vaccin (4 058 ≥ 65 ans)
- 18 785 sujets ont reçu le placebo (4 043 ≥ 65 ans)

IV. Sécurité du Vaccin PFIZER

3. Classes de sévérité des effets indésirables (EI) :

- Grade 1 = Léger (aucune limitation d'activité quotidienne)
- Grade 2 = Modéré (interfère avec l'activité quotidienne)
- Grade 3 = Sévère (empêche l'activité quotidienne)
- Grade 4 = Grave (mise en jeu du pronostic vital ; nécessite prise en charge urgente ; hospitalisation ou prolongation hospitalisation)
- Grade 5 = Décès lié à un effet indésirable

4. Absence de différence significative Groupe Vaccin / Groupe Placébo pour les EI graves :

	<u>Gr. Vaccin</u>	<u>Gr. Placebo</u>
• Retrait de l'étude dû à un EI	37 (0,6%)	30 (0,5%)
• Evénement indésirable grade 4	126 (0,6%)	111 (0,5%)
• Décès (<i>sans relation avec vaccin</i>)	2	4

IV. Sécurité du Vaccin PFIZER

5. Sous-groupe 1 – Réactions locales au point d'injection :

	<u>18 à 55 ans</u>	<u>> 55 ans</u>
• Douleur au site d'injection		
➤ Dose 1	83%	71%
➤ Dose 2	78%	66%
➤ Réaction sévère (grade 3)	< 1%	< 0,5%
• Rougeur	6%	7%
• Gonflement	6%	7%

Survenue dans les 2 jours suivant l'injection – Résolution en 24 à 48h

Douleur plus fréquente dans la population 18 – 55 ans

Aucune réaction grade 4

IV. Sécurité du Vaccin PFIZER

6. Sous-groupe 1 – Effets indésirables systémiques :

	<u>18 à 55 ans</u>	<u>> 55 ans</u>
• Fatigue	59%	51%
• Céphalées	52%	39%
• Frissons	35%	23%
• Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	16%	11%
$\geq 39^{\circ}\text{C}$	1,2%	0,3%
• Douleurs musculaires	37%	29%
• Douleurs articulaires	22%	19%
• Nausées / Vomissements	2%	1%
• Diarrhée	11%	8%

Survenue 24 à 48h après l'injection – Durée moyenne 24h

El Plus fréquents après 2^{nde} dose – Moins fréquents si > 55 ans

El systémiques grade 3 sont le plus souvent $\leq 1\%$ (Plus rares si > 55 ans)

- *Sauf 18 - 55 ans : fatigue (4,6%) ; céphalées (3,2%) ; myalgies (2,2%) ; frissons (2,1%)*
- *Sauf chez > 55 ans : fatigue (2,8%)*

IV. Sécurité du Vaccin PFIZER

7. Sous-groupe 2 – Effets indésirables attendus :

	<u>16 ans et +</u>	<u>≥ 65 ans</u>	<u>Vaccin Grippe</u> (comparatif)
• Douleur au site d'injection	11%	9%	> 10%
• Fatigue	6%	4%	> 10%
• Céphalées	6%	3%	> 10%
• Frissons	5%	4%	1 à 10%
• Fièvre ≥ 38°C	6%	4%	1 à 10%
• Douleurs musculaires	5%	3%	1 à 10%
• Douleurs articulaires	1%	1%	1 à 10%
• Autres douleurs	2%	2%	
• Nausées	1%	1%	
• Diarrhée	1%	1%	

Evénements indésirables moins fréquents si ≥ 65 ans

IV. Sécurité du Vaccin PFIZER

8. Sous-groupe 2 – Evénements indésirables plus rares :

- **Lymphadénopathie** : 64 cas dont 54 sujets < 56 ans (vs 6 dans groupe Placebo)
 - *Responsabilité du vaccin plausible*
 - *Type d'effet indésirable rapporté également pour le VAG (> 1/10 000 VAG)*
- **Paralysie faciale de Bell** : 4 cas (versus 0 dans groupe Placebo)
 - *Apparition dans un délai de 3 à 48 jours post-injection*
 - *Evolution : 1 guérison avec séquelles ; 3 (suivi à 10, 15 et 21 jours) avec persistance ou en cours de régression*
 - *Taux de survenue comparable avec celui d'une population générale / Pas de conclusion à ce stade sur la responsabilité du vaccin => FDA recommande surveillance de la survenue de nouveaux cas lors du déploiement de la vaccination*
- **Appendicite** : 8 cas (versus 4 cas dans groupe Placebo)
 - *Absence de relation avec la vaccination (FDA)*

IV. Sécurité du Vaccin PFIZER

Ce que l'on sait :

- Procédure de validation d'un produit de santé a été respectée : Etudes de phase 1, 2 et 3 ; Autorisation, après analyse des données, par les Autorités Sanitaires reconnues
- Effets indésirables graves rares et non supérieurs au Groupe Placebo
- Effets indésirables le plus souvent légers ou modérés, comparables en matière de type de réaction, de fréquence et d'intensité aux vaccins déjà autorisés (FDA)
- Effets indésirables plus fréquents après la seconde injection
- Effets indésirables moins fréquents et moins sévères chez sujets plus âgés

Ce que l'on ne sait pas :

- Effets indésirables très rares et éventuelle imputabilité du vaccin : nombre limité de participants inclus dans l'étude (19 000 par groupe Vaccin / Placebo)
- Toxicité à long terme : seulement 2 mois de suivi médian après la 2nde injection

V. Effets indésirables à long terme

1. Risque mutagène :

- **Pas de risque** = Pas d'intégration dans le noyau de la cellule (*ARN transitoire qui n'est pas intégré dans l'ADN du génome*)

2. Sécurité post-commercialisation fait partie du suivi habituel pour un produit de santé :

- Surveillance renforcée du produit durant les 2 premières années (*Centre Régional Pharmacovigilance – Etudes de pharmaco-épidémiologie par ANSM*) – *Portail du Ministère de la Santé accessible aussi aux patients et Associations : signalement-sante.gouv.fr*)
- Etudes de phase 4 :
 - *Préciser l'utilisation du vaccin dans les populations non incluses en phase 3 (ex : grossesse...)*
 - *Détecter d'éventuels effets indésirables très rares parmi les millions de personnes vaccinées*

VI. Forum de questions

1. Peut-on vacciner si antécédent d'infection COVID-19 : **OUI**

- Pas de différence d'efficacité dans le groupe ayant des antécédents d'infection COVID-19
- Pas de notion d'excès d'événements indésirables dans ce groupe
- Intérêt du vaccin : plus protecteur que l'infection car le taux d'anticorps neutralisants est plus élevé que dans le sérum des convalescents

2. Les résidents des EHPAD vont servir de cobaye : **NON**

- Le nombre de vaccin disponible est limité ; on priorise les « plus à risque »
- La réflexion bénéfice / risque (prônée par la HAS) est en faveur de la vaccination prioritaire des personnes âgées en Institution :
 - *Incidence élevée de l'infection / Fréquence des formes graves COVID-19*
 - *Efficacité élevée du vaccin ≥ 65 ans / Effets indésirables moindres > 55 ans*
 - *Importance de soulager les structures de Santé en réduisant les formes graves du COVID-19*

3. Pourquoi ne pas vacciner l'ensemble des personnels des EHPAD ? :

- Le nombre de vaccin disponible est temporairement insuffisant

VI. Forum de questions

4. Vaccin dangereux de type OGM (manipulation du génome) : **NON**
 - Vaccin à ARN et non à ADN (Cf. chapitre composition / fabrication vaccin)
 - ARN ne peut pénétrer le noyau cellulaire / Est rapidement détruit
 - Les cellules peuvent transcrire l'ADN en ARN, mais pas l'inverse
 - Technique n'est pas nouvelle : SANOFI-PASTEUR étudie et met au point un nouveau type d'immunothérapie utilisant l'ARNm ; avec pour cible le traitement du cancer, des maladies infectieuses et des maladies cardiaques

5. Délai de production du vaccin anormalement court : **NON**
 - Les études et les procédures de mise sur le marché ont été respectées
 - Cf. les 2 diapositives : IV-1 (diapositives 25 et 26)

6. Vaccin / Grossesse et allaitement : **Attente de la décision de la Commission Technique des Vaccinations (CTV)**
 - Grossesse : exclusion des études durant les phases 1, 2 et 3
 - Allaitement : passage du vaccin dans le lait maternel
 - Femme en âge de procréer : Nécessité d'information / Conseils d'éviter toute grossesse durant les deux mois suivant la seconde injection

VI. Forum de questions

6. Autres indications / contre-indications à discuter : **Attente des décisions de la Commission Technique des Vaccinations (CTV)**

- Âge < 16 ans : population non incluse dans étude phase 3
- Immunodéprimés : population non incluse dans étude phase 3
- Patient présentant des antécédents d'infection COVID-19 :
 - *Pas de données évidentes contre-indiquant le vaccin (HAS antécédent forme clinique, pas de vaccination)*
 - *Intérêt de vacciner ces patients au regard de la disponibilité des vaccins ?*

7. Vaccin PFIZER et réactions allergiques : *(2 cas sévères en Grande Bretagne)* **Attente avis ANSM/CTV – Réflexion bénéfique/risque)**

- Possibilité de réaction allergique à tout vaccin est connue (*ex. : Vaccin grippe et allergie aux protéines de l'œuf*)
- Les 2 patients sont des allergiques sévères, porteurs de seringues auto-injectantes d'adrénaline = une réflexion bénéfique/risque sur l'intérêt de la vaccination doit être menée dans cette situation.