

Actualités sur la vaccination COVID-19

XXXI^e Congrès National de la SF2H, 5 octobre 2021

Dr Maeva Lefebvre

Maladies Infectieuses et Tropicales

Centre de Prévention des Maladies Infectieuses et Transmissibles

CHU de Nantes



Déclaration de conflits d'intérêts

Je n'ai pas de conflit d'intérêt

Depuis Mauricette...

AMM conditionnelles



Currently under rolling review

- NVX-CoV2373
- CVnCoV
- Sputnik V (Gam-COVID-Vac)
- COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated
- Vidprevtyn



Marketing authorisation application submitted

No marketing authorisation applications currently under evaluation



Authorised for use in the European Union

- Comirnaty
- Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna)
- Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca)
- COVID-19 Vaccine Janssen



Où en est la campagne de vaccination en France ?

- Cibles vaccinales
 - Primovaccination : tous les adultes et les enfants de 12 ans et plus
 - Rappel : personnes de 65 ans et plus, personnes à risque de Covid-19 grave et immunodéprimés (DGS-URGENT N° 2021-90, HAS 24 août 2021)

Où en est la campagne de vaccination en France ?

- Cibles vaccinales
 - Primovaccination : tous les adultes et les enfants de 12 ans et plus
 - Rappel : personnes de 65 ans et plus, personnes à risque de Covid-19 grave et immunodéprimés (DGS-URGENT N° 2021-90, HAS 24 août 2021)
- Couvertures vaccinales (Géodes 03/10/2021, Santé publique France)
 - Population totale (1D/vaccination complète) : 75,1%/72,7%
 - Adultes : 87,4 %/84,6 %
 - 12-17 ans : 73,3 %/66 %
 - Résidents Ehpad-USLD : 93,4 %/91,3 %

Efficacité précoce des vaccins dans les essais cliniques « *efficacy* »

- 15-22 000 vaccinés dans chaque essai de phase 3
- Critère d'évaluation principal : Covid-19 symptomatique documenté parmi les personnes sans antécédent d'infection
- Circulation souche originale + VOC Bêta en Afrique du Sud

Efficacité précoce des vaccins dans les essais cliniques « *efficacy* »

- 15-22 000 vaccinés dans chaque essai
- Critère d'évaluation principal : Covid-19 symptomatique documenté parmi les personnes sans antécédent d'infection
- Circulation souche originale + VOC Bêta en Afrique du Sud
- EV = 95 % pour les vaccins ARN après 2 doses
 - 7/14 jours après V2 des vaccins de Pfizer-BioNtech/Moderna
 - Efficacité dès J11/J14

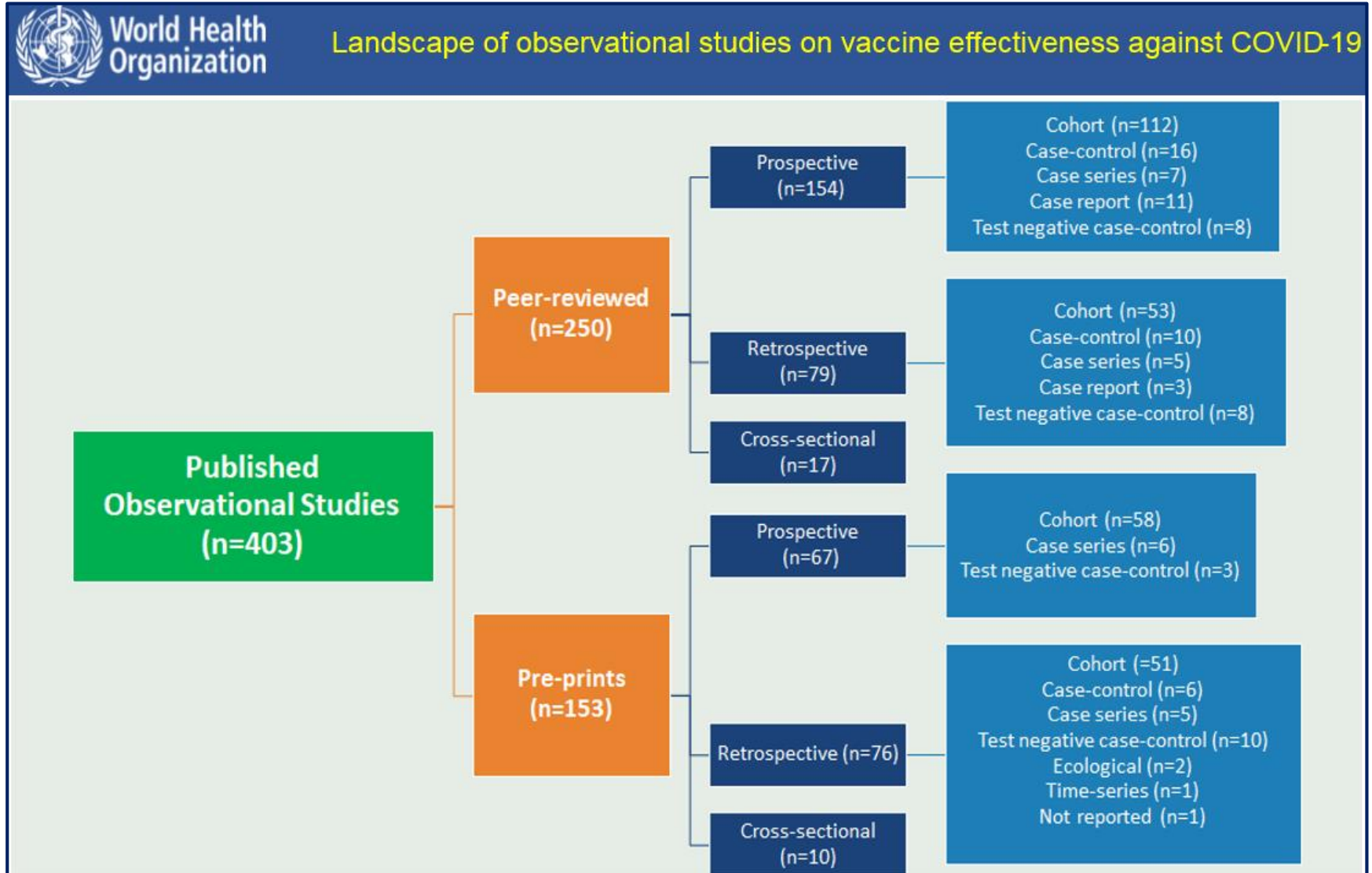
Efficacité précoce des vaccins dans les essais cliniques « *efficacy* »

- 15-22 000 vaccinés dans chaque essai
- Critère d'évaluation principal : Covid-19 symptomatique documenté parmi les personnes sans antécédent d'infection
- Circulation souche originale + VOC Bêta en Afrique du Sud
- EV = 95 % pour les vaccins ARN après 2 doses
 - 7/14 jours après V2 des vaccins de Pfizer-BioNtech/Moderna
 - Efficacité dès J11/J14
- EV = 60-70 % pour les vaccins vectorisés adénovirus
 - 74 % pour le vaccin d'AstraZeneca, 14 jours après V2
 - 67 % pour le vaccin de Janssen, 14 jours après dose unique

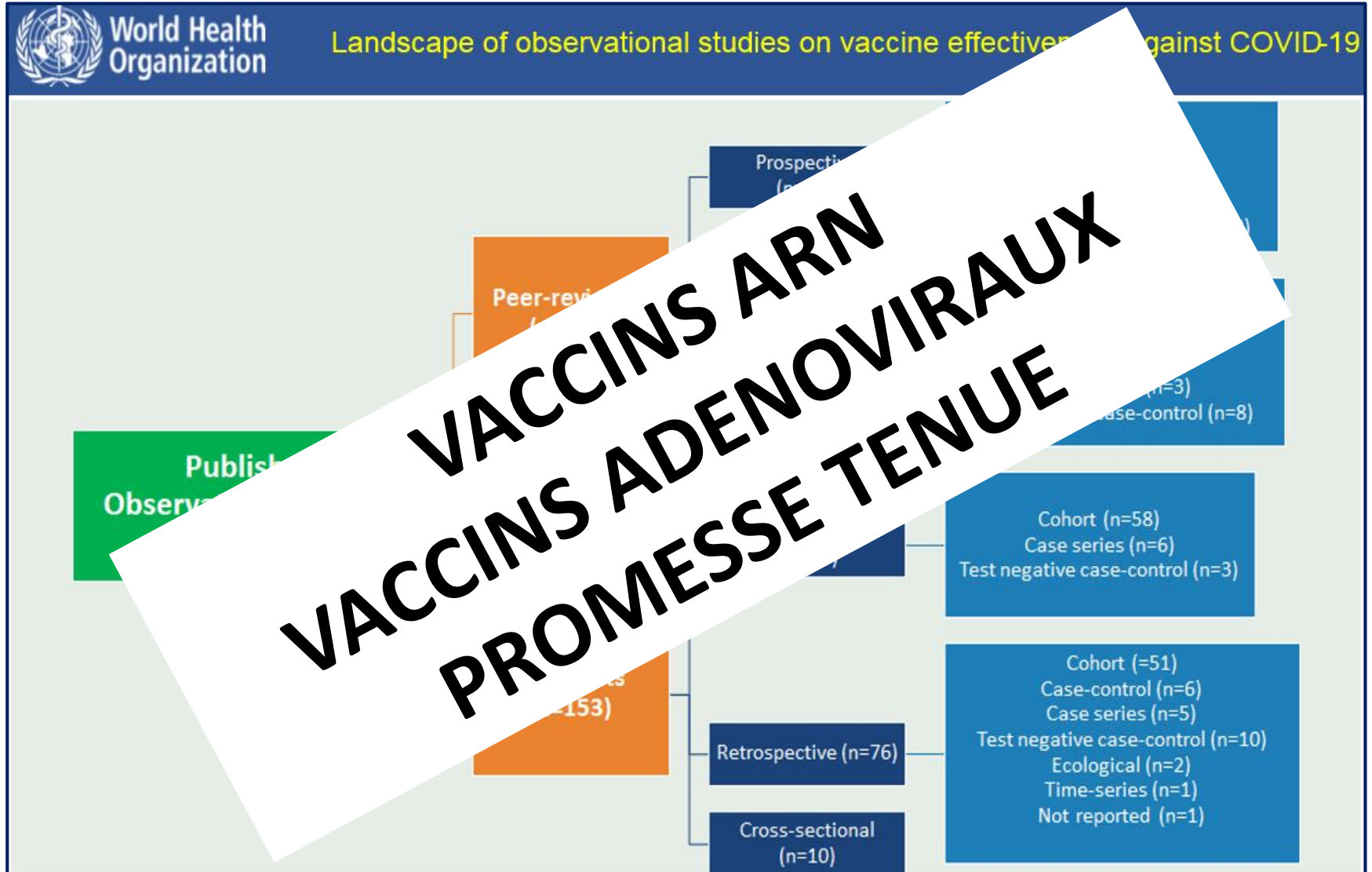
Efficacité précoce des vaccins dans les essais cliniques « efficacy »

- 15-22 000 vaccinés dans chaque essai
- Critère d'évaluation principal : Covid-19 symptomatique documenté parmi les personnes sans antécédent d'infection
- Circulation souche originale + VOC Bêta en Afrique du Sud
- EV = 95 % pour les vaccins ARN après 2 doses
 - 7/14 jours après V2 des vaccins de Pfizer-BioNtech/Moderna
 - Efficacité dès J11/J14
- EV = 60-70 % pour les vaccins vectorisés adénovirus
 - 74 % pour le vaccin d'AstraZeneca, 14 jours après V2
 - 67 % pour le vaccin de Janssen, 14 jours après dose unique
- EV excellente sur les formes sévères
 - 96-98 % pour les vaccins ARN sur les formes sévères
 - 94-95 % pour le vaccin d'AZ sur les admissions aux urgences/hospitalisations
 - 85 % pour le vaccin de Janssen sur les formes sévères/critiques à partir de J28

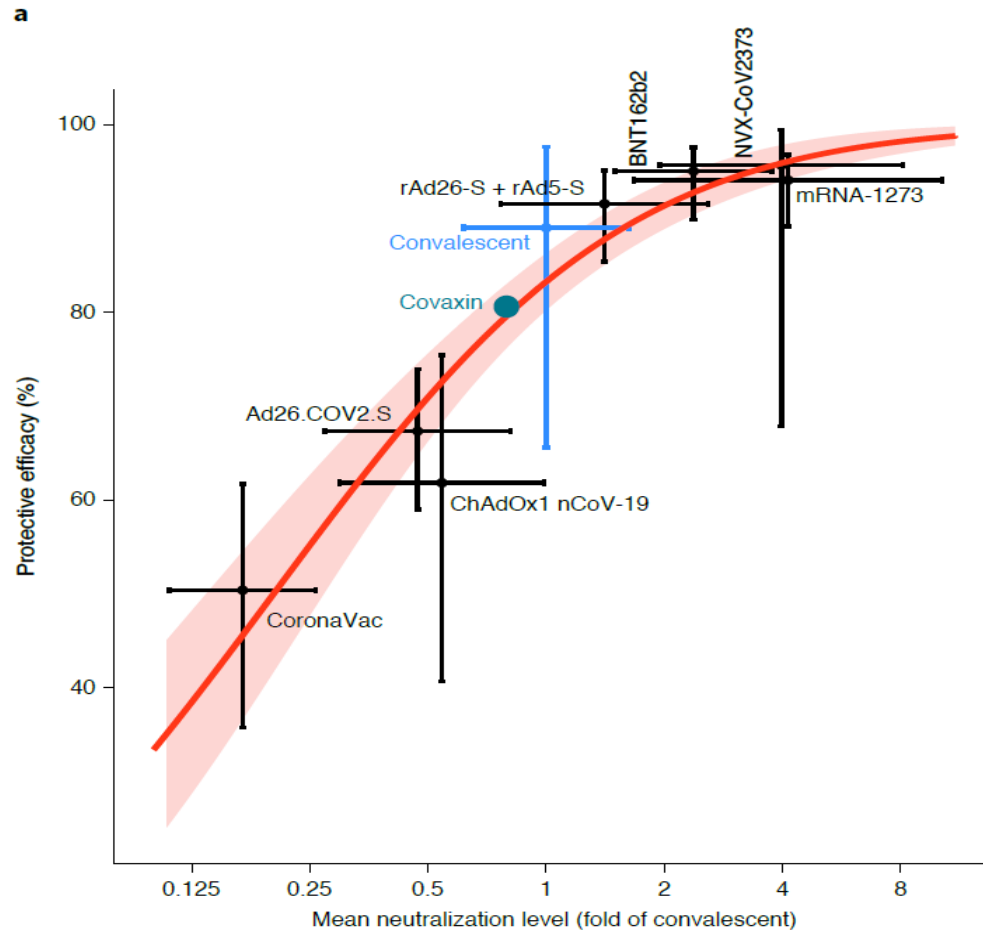
Efficacité des vaccins en vie réelle « *effectiveness* »



Efficacité des vaccins en vie réelle « *effectiveness* »

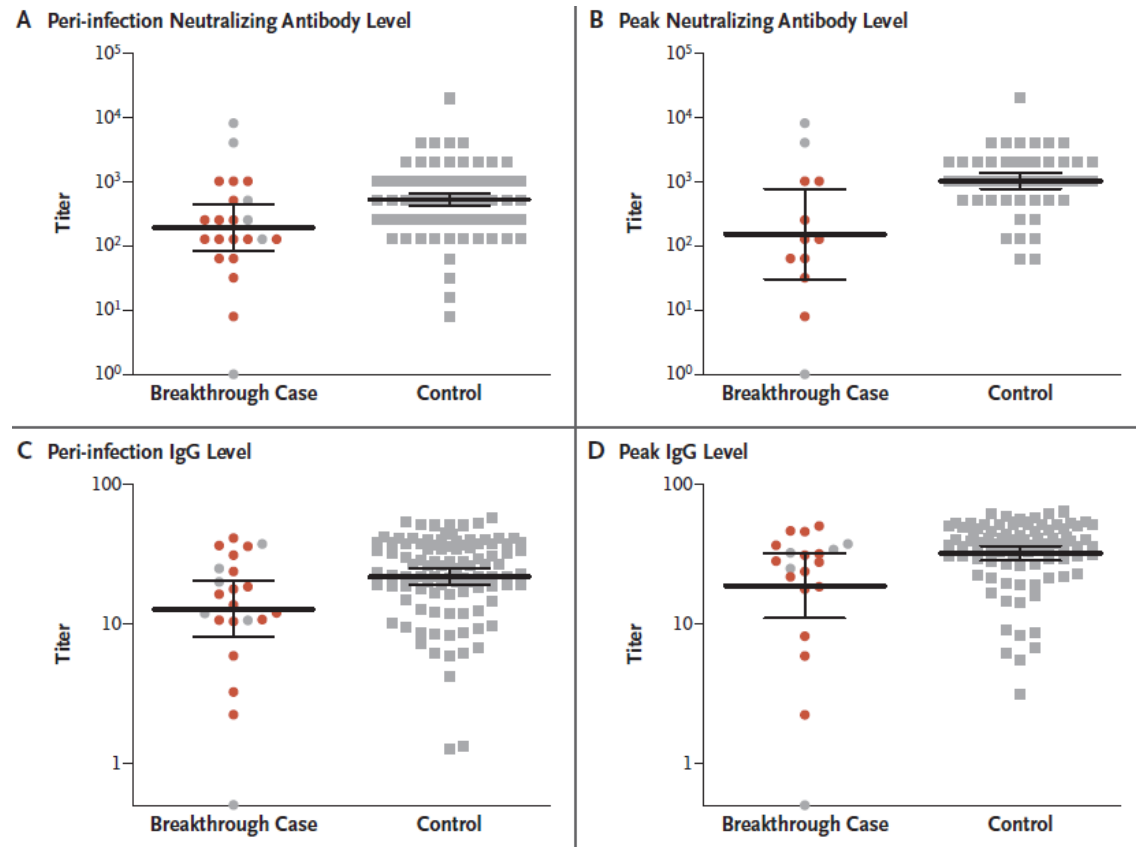


Corrélation titres anticorps neutralisants - efficacité clinique



Corrélation titres anticorps neutralisants - efficacité clinique

- Israël, 1497 soignants
- Suivi PCR et sérologique
- 39 infections malgré vaccination
- Variant Delta, 85 %
- Aucun cas grave
- Sérologie péri-infection disponible dans 22 cas



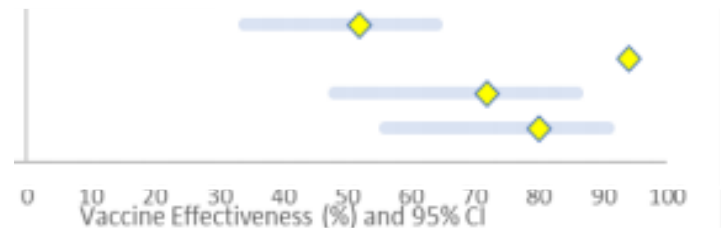
Et le risque de transmission ?

- « Efficacy » sur les infections asymptomatiques # immunité stérilisante ?
 - Vaccin de Pfizer : non évaluée
 - Vaccin de Moderna : 63 % (El Sahly HM. NEJM 2021)
 - Vaccin d'AZ
 - EV 27 % sur les infections asymptomatiques (NS) (UK, Voysey M. Lancet 2021)
 - EV 64 % sur les séroconversions (USA, Amérique du Sud, Falsey AR. NEJM 2021)
 - Vaccin de Janssen : 65 %

Et le risque de transmission ?

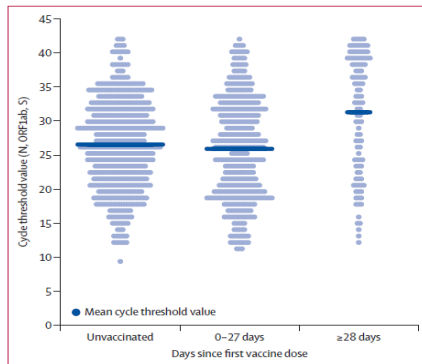
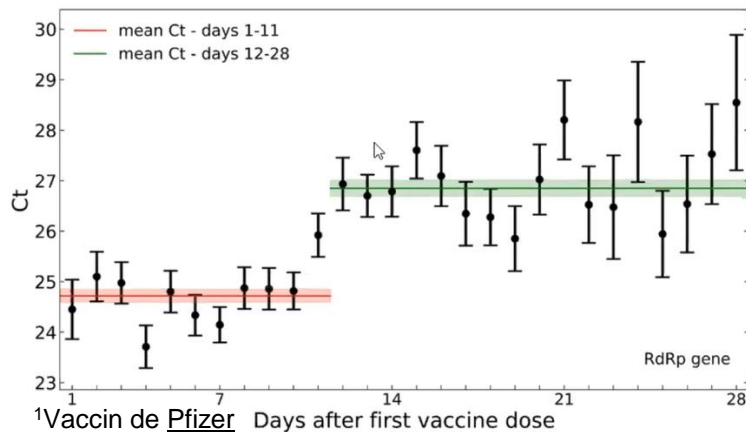
- « Efficacy » sur les infections asymptomatiques # immunité stérilisante ?
 - Vaccin de Pfizer : non évaluée
 - Vaccin de Moderna : 63 % (El Sahly HM. NEJM 2021)
 - Vaccin d'AZ
 - EV 27 % sur les infections asymptomatiques (NS) (UK, Voysey M. Lancet 2021)
 - EV 64 % sur les séroconversions (USA, Amérique du Sud, Falsey AR. NEJM 2021)
 - Vaccin de Janssen : 65 %

- « Effectiveness » sur les infections asymptomatiques (Pfizer)
 - Pritchard (UK) general population, Dose # 2 0+days
 - Haas (Israel) general population, Dose # 2 14+days
 - Regev-Yochay (Israel) HCW, Dose # 2 11+days
 - Tande (USA) general population, Dose # 2 0+days



Et le risque de transmission ?

- Charges virales basses parmi les infectés vaccinés
 - Fort corrélat de transmission (Al Bayat S. *Can the cycle threshold (Ct) value of RT-PCR test for SARS CoV2 predict infectivity among close contacts?* J Infect Public Health 2021



¹Levine-Tiefenbrun M. *Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine.* Nat Med. 2021

²Shrotri M. *Vaccine effectiveness of the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 against SARS-CoV-2 infection in residents of long-term care facilities in England (VIVALDI): a prospective cohort study.* Lancet Infect Dis. 2021

³Thompson MG. *Prevention and attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines.* NEJM 2021

⁴Emery KRW. *Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial.* Lancet 2021

- Protection contre la transmission : études de cohortes prospectives (UK)
 - Comparaison du risque d'infection chez les contacts sous le même toit non vaccinés de cas index PCR+ vaccinés *versus* non vaccinés
 - Ajustement sur semaine calendaire, région, âge, sexe, facteurs socio-économiques et « occupationnels » et comorbidités
 - Soignants : risque de transmission sous le même toit diminué de 54 % 15 j après V2
 - Shah ASV. *Effect of vaccination on transmission of SARS-CoV-2*. NEJM 2021
 - Possible sous-estimation

Et le risque de transmission ?

- Protection contre la transmission : études de cohortes prospectives (UK)
 - Comparaison du risque d'infection chez les contacts sous le même toit non vaccinés de cas index PCR+ vaccinés *versus* non vaccinés
 - Ajustement sur semaine calendaire, région, âge, sexe, facteurs socio-économiques et « occupationnels » et comorbidités
 - Soignants : risque de transmission sous le même toit diminué de 54 % 15 j après V2
 - Shah ASV. *Effect of vaccination on transmission of SARS-CoV-2*. NEJM 2021
 - Possible sous-estimation
 - Population générale : risque de transmission diminué à partir des cas index vaccinés ≥ 21 j avant l'infection
 - Harris RJ. *Impact of vaccination on household transmission of SARS-COV-2 in England*. NEJM 2021
 - Nombre de contacts et de cas secondaires en fonction du statut vacciné/non vacciné des cas index :

Vaccination Status of Index Patient	Household Contacts	Secondary Cases	Adjusted Odds Ratio (95% CI)
	<i>no.</i>	<i>no. (%)</i>	
Not vaccinated before testing positive	960,765	96,898 (10.1)	Reference
Vaccinated with ChAdOx1 nCoV-19 vaccine ≥21 days before testing positive	3,424	196 (5.7)	0.52 (0.43–0.62)
Vaccinated with BNT162b2 vaccine ≥21 days before testing positive	5,939	371 (6.2)	0.54 (0.47–0.62)

Prevention of host-to-host transmission by SARS-CoV-2 vaccines



Darius Mostaghimi, Caroline N Valdez, Haleigh T Larson, Chaney C Kalinich, Akiko Iwasaki

Lancet Infect Dis 2021

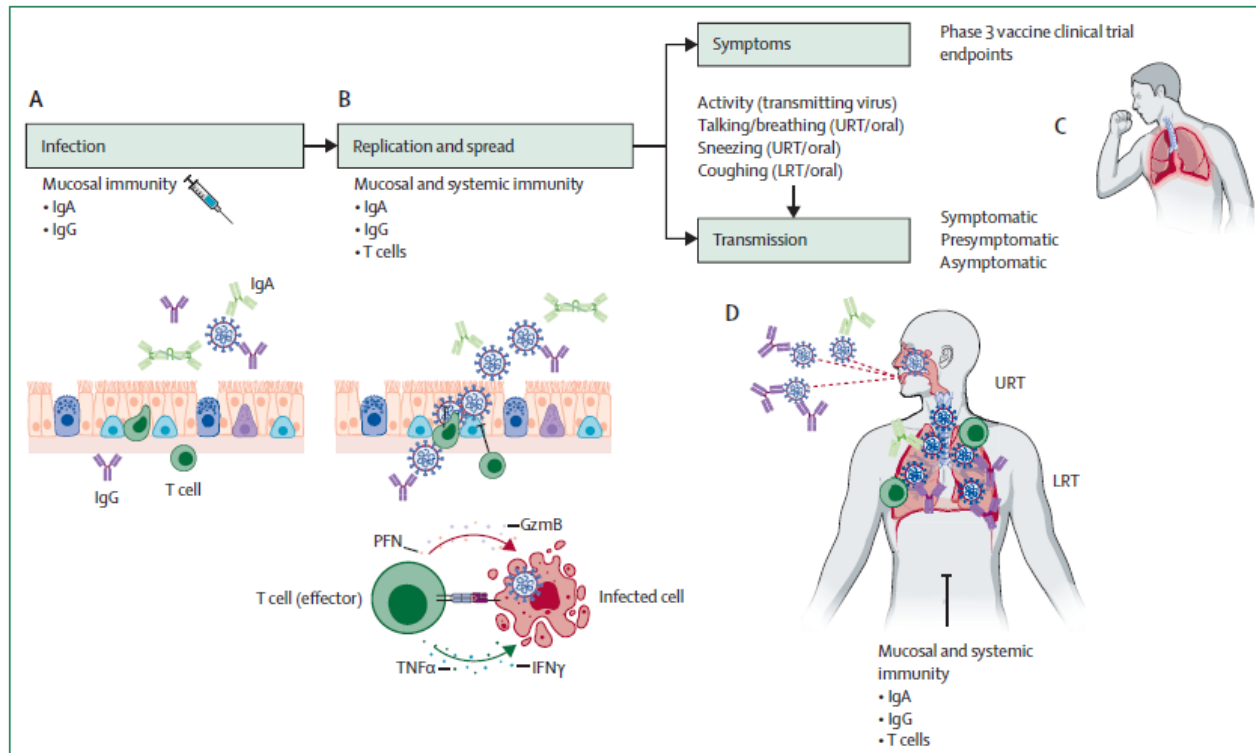
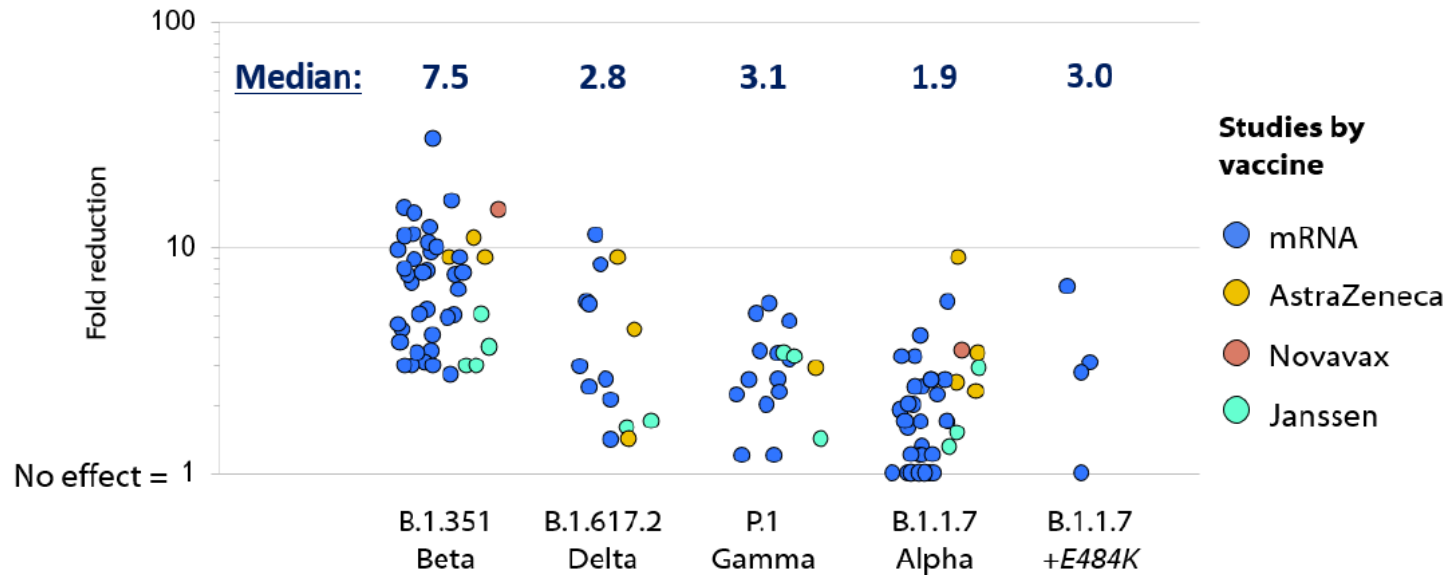


Figure: Parenteral vaccine-mediated immunity and possible mechanisms of transmission reduction

Effacité des vaccins sur les variants préoccupants

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



Efficacité des vaccins sur les variants préoccupants

- Un antécédent d'infection par un variant « historique » protège incomplètement contre les variants β et γ

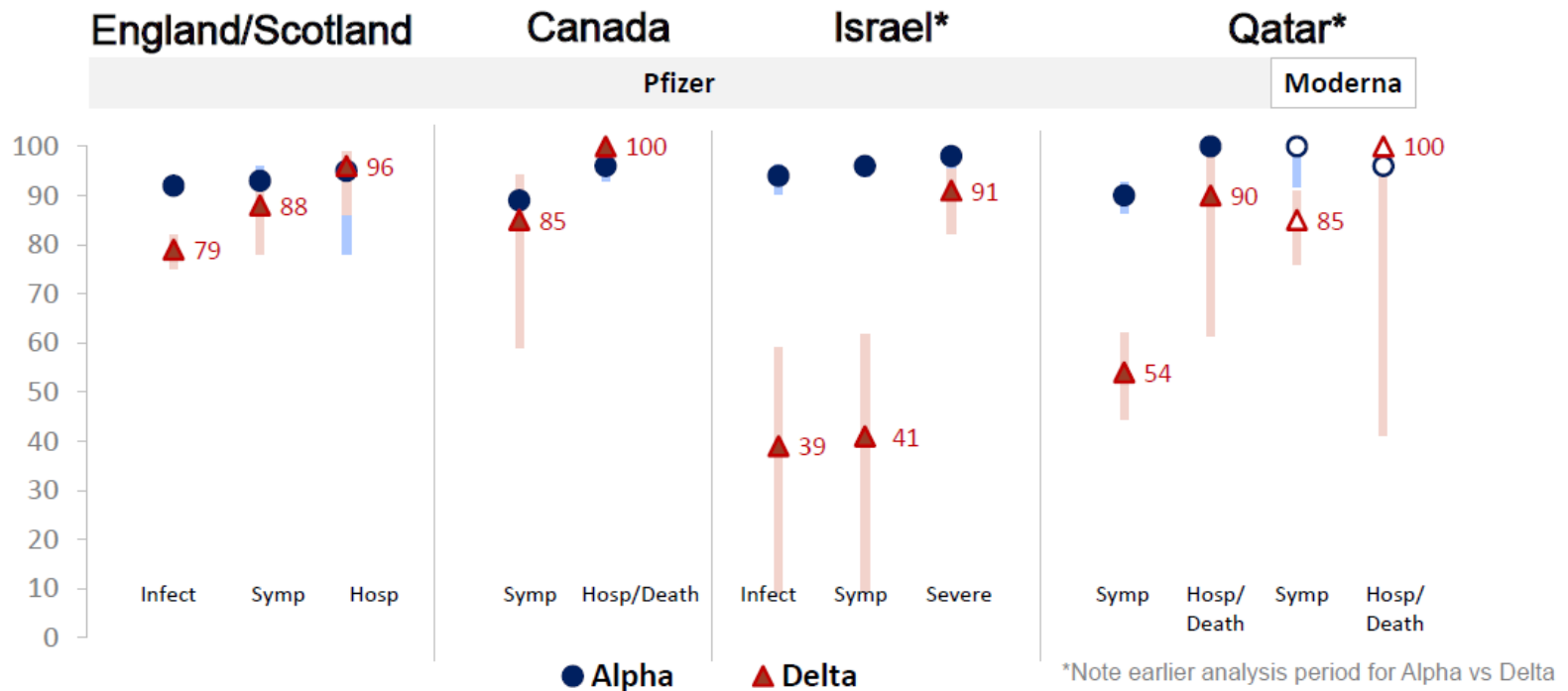
Efficacité des vaccins sur les variants préoccupants

- Un antécédent d'infection par un variant « historique » protège incomplètement contre les variants β et γ
- Protection vaccinale contre les variants β et γ
 - Vaccin de Janssen et Novavax : baisse modérée d'EV dans les essais cliniques en Afrique du Sud (Janssen et Novavax) et au Brésil (Janssen)
 - Vaccin de Pfizer (essais de phase 2 et 3 en Afrique du Sud et expérience du Qatar¹)
 - EV sur les infections 14 jours après V2 : 75 % (70,5–78,9) vs 89,5 %
 - EV sur les Covid-19 symptomatiques : 100 % (53-100)
 - EV sur le Covid-19 sévère/critique/fatal : 97,4 % (92,2–99,5) avec les 2 variants
 - Vaccin d'AZ : absence d'EV sur les Covid-19 bénins en Afrique du Sud

¹Abu-Raddad LJ. *Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants.* NEJM 2021

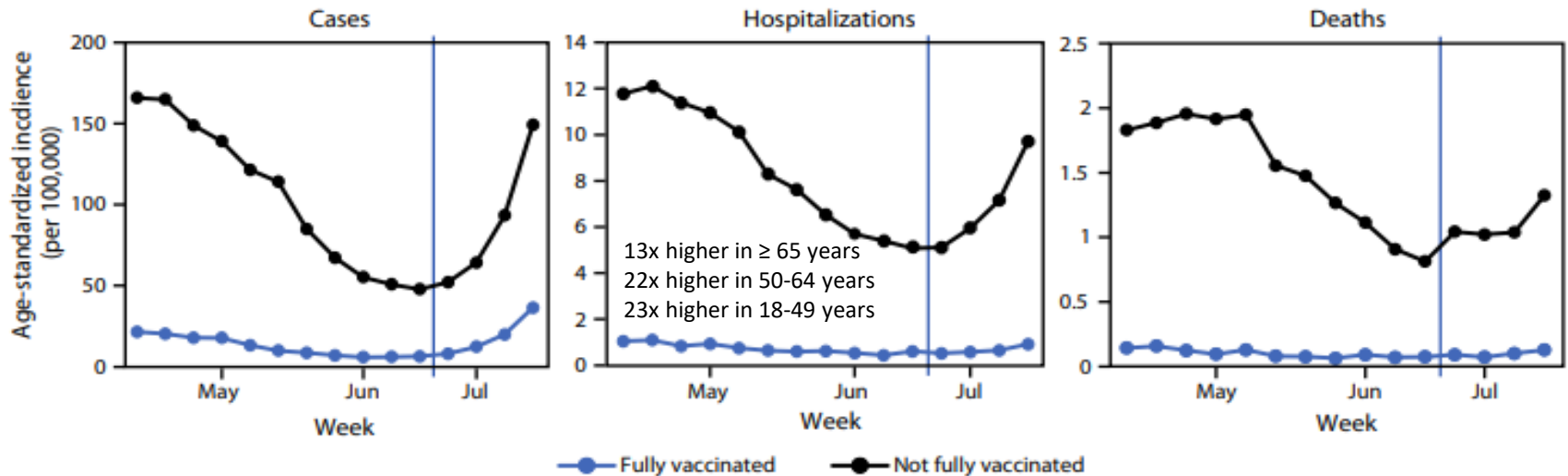
Efficacité des vaccins sur les variants préoccupants

- Protection vaccinale contre le variant δ comparée à celle contre le variant α
 - EV sur le Covid-19 avec 1 dose des vaccins de Pfizer et AZ, très diminuée ; 1D Moderna, maintenue
 - EV sur le Covid-19 avec 2 doses d'AZ : 59,8 % *versus* 66,1 %
 - EV sur infection/Covid-19/hospitalisation avec 2 doses de vaccin ARN



Impact du variant Delta et du temps sur l'efficacité vaccinale

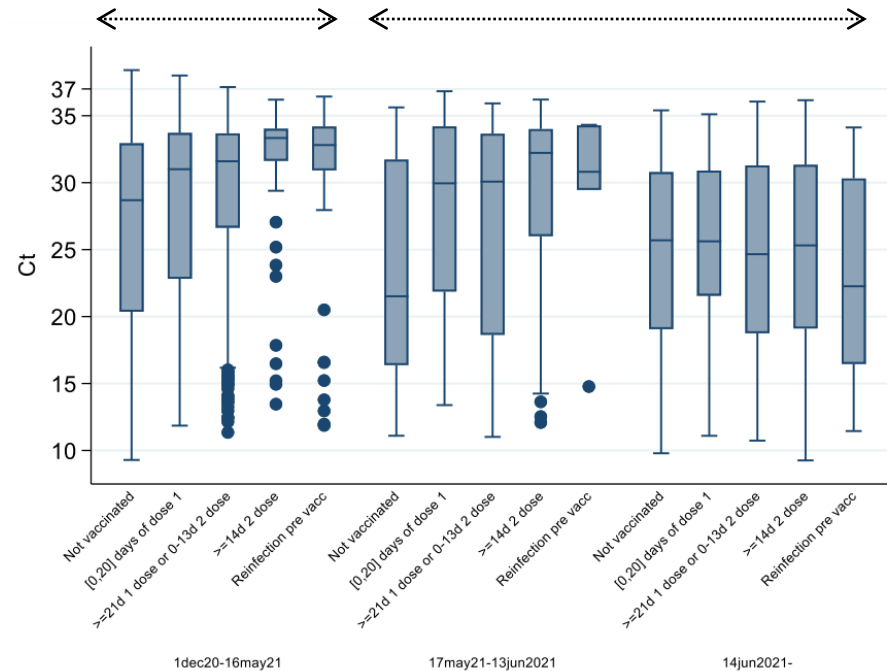
FIGURE 2. Weekly trends in age-standardized incidence* of COVID-19 cases, hospitalizations,[†] and deaths,[§] by vaccination status[¶] — 13 U.S. jurisdictions,** April 4–July 17, 2021



* Rates are standardized by age, according to the enumerated 2000 U.S. Census age distribution. Blue vertical lines indicate when the B.1.617.2 (Delta) variant reached a threshold of >50%, using weighted estimates for 13 jurisdictions combined.

Impact du variant Delta et du temps sur l'efficacité vaccinale

- UK, PCR systématiques dans des foyers tirés au sort
- 2 périodes en fonction de la prédominance des variants Alpha/Delta
- Global maintien de l'EV sur les infections avec 2 doses (idem antécédent d'infection)
 - Baisse de l'EV avec 1 dose
 - Chez les plus âgés
 - Et avec le temps
- Mêmes charges virales chez vaccinés/non vaccinés en période Delta



Impact du variant Delta et de la vaccination sur la transmission

- CV lors d'infections par le SARS-CoV-2 VOC Delta identiques chez les vaccinés / non vaccinés
- Mais moins de symptômes et augmentation plus rapide des Ct

Chia PY. *Virological and serological kinetics of SARS-CoV-2 Delta variant vaccine-breakthrough infections: a multi-center cohort study*. Préprint (Singapour)

- Infectiosité maximale à J-2 du début des symptômes et augmentation des CV avec VOC Delta/Alpha
- Mais 2 à 6 fois moins de cas secondaires à partir de cas index vaccinés *versus* non vaccinés

Kang M. *Transmission dynamics and epidemiological characteristics of Delta variant infections in China*. Préprint

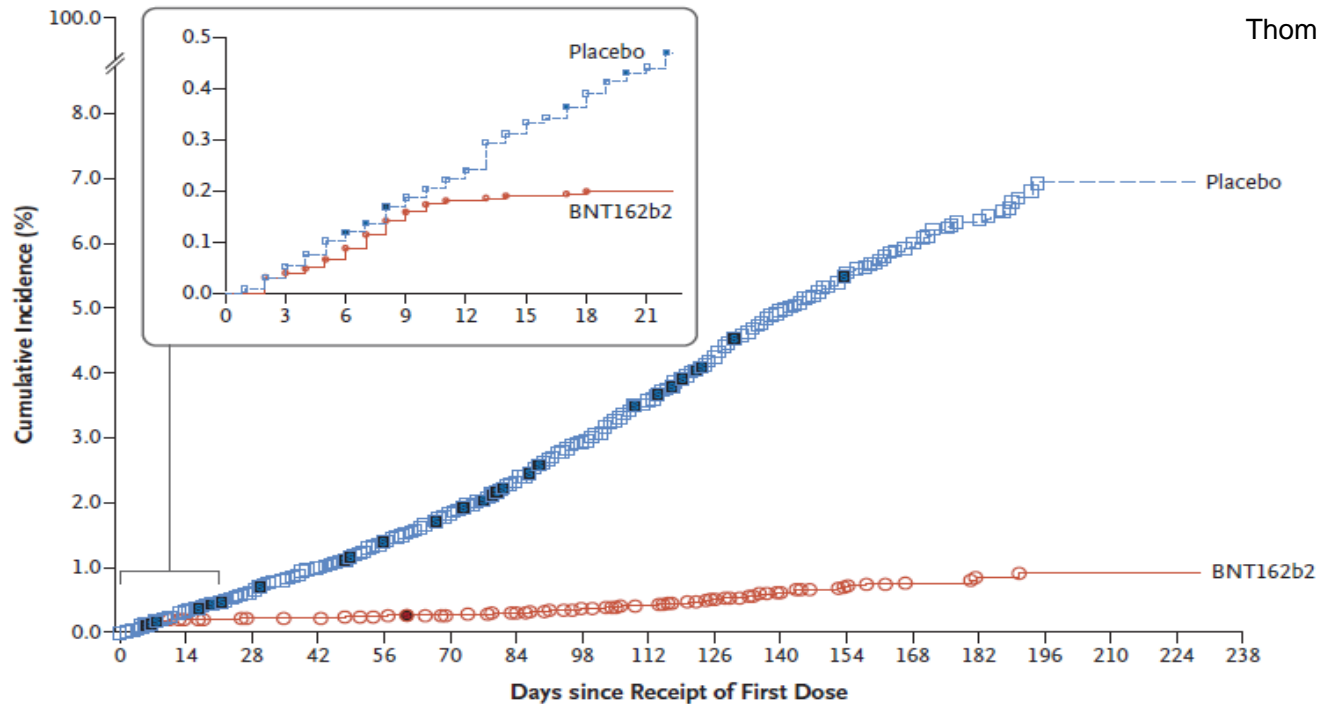
- Réduction du risque d'infection chez les sujets contacts à partir de cas index complètement vaccinés *versus* cas index non vaccinés

Eyre DW. *The impact of SARS-CoV-2 vaccination on Alpha & Delta variant transmission*. Préprint

- Pour le variant Delta : aOR=0,35 (Pfizer) et 0,64 (AZ)
- Pour le variant Alpha : aOR=0.18 (Pfizer) et 0,37 (AZ)
- Réduction moindre à partir de vaccinés depuis plus de 3 mois

Baisse de l'efficacité vaccinale dans le temps (*efficacy, Pfizer*)

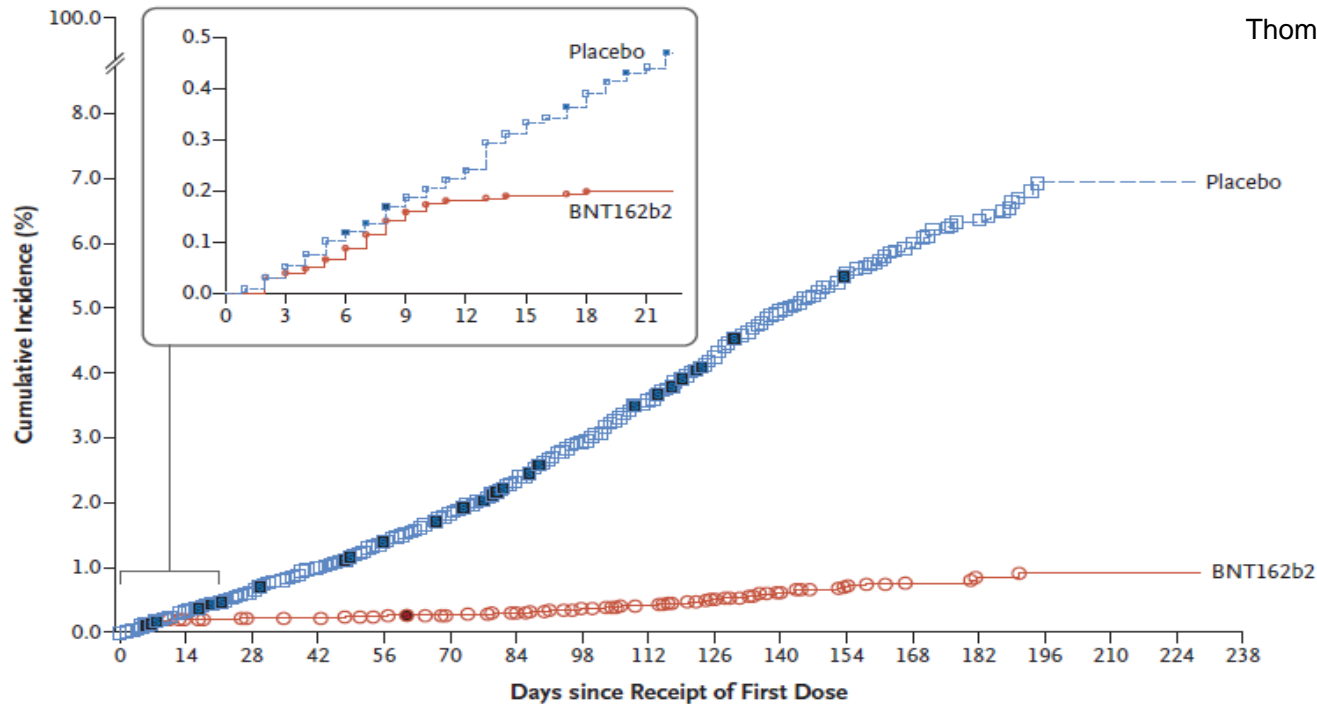
Thomas. NEJM 2021



Efficacy End Point	BNT162b2 (N=23,040)			Placebo (N=23,037)			Vaccine Efficacy % (95% CI)
	No. of cases	Surveillance time 1000 person-yr	No. at risk	No. of cases	Surveillance time 1000 person-yr	No. at risk	
Overall: first occurrence of Covid-19 after receipt of first dose	131	8.412	22,505	1034	8.124	22,434	87.8 (85.3 to 89.9)
After receipt of first dose up to receipt of second dose	46	1.339	22,505	110	1.331	22,434	58.4 (40.8 to 71.2)
<11 Days after receipt of first dose	41	0.677	22,505	50	0.675	22,434	18.2 (-26.1 to 47.3)
≥11 Days after receipt of first dose up to receipt of second dose	5	0.662	22,399	60	0.656	22,369	91.7 (79.6 to 97.4)
After receipt of second dose to <7 days after	3	0.424	22,163	35	0.422	22,057	91.5 (72.9 to 98.3)
≥7 Days after receipt of second dose	82	6.649	22,132	889	6.371	22,001	91.2 (88.9 to 93.0)
≥7 Days after receipt of second dose to <2 mo after	12	2.923	22,132	312	2.884	22,001	96.2 (93.3 to 98.1)
≥2 Mo after receipt of second dose to <4 mo after	46	2.696	20,814	449	2.593	20,344	90.1 (86.6 to 92.9)
≥4 Mo after receipt of second dose	24	1.030	12,670	128	0.895	11,802	83.7 (74.7 to 89.9)

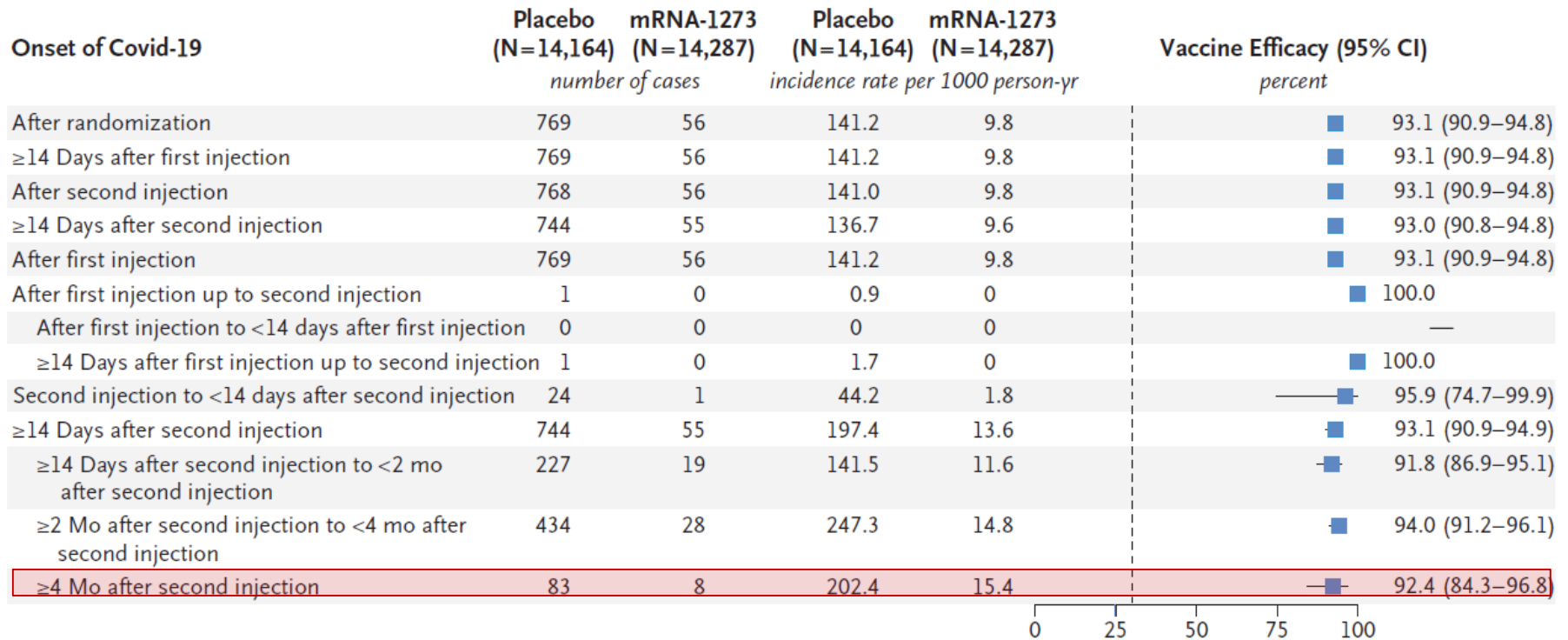
Baisse de l'efficacité vaccinale dans le temps (*efficacy, Pfizer*)

Thomas. NEJM 2021



Efficacy End Point	BNT162b2 (N=23,040)			Placebo (N=23,037)			Vaccine Efficacy % (95% CI)
	No. of cases	Surveillance time 1000 person-yr	No. at risk	No. of cases	Surveillance time 1000 person-yr	No. at risk	
Overall: first occurrence of Covid-19 after receipt of first dose	131	8.412	22,505	1034	8.124	22,434	87.8 (85.3 to 89.9)
After receipt of first dose up to receipt of second dose	46	1.339	22,505	110	1.331	22,434	58.4 (40.8 to 71.2)
<11 Days after receipt of first dose	41	0.677	22,505	50	0.675	22,434	18.2 (-26.1 to 47.3)
≥11 Days after receipt of first dose up to receipt of second dose	5	0.662	22,399	60	0.656	22,369	91.7 (79.6 to 97.4)
After receipt of second dose to <7 days after	3	0.424	22,163	35	0.422	22,057	91.5 (72.9 to 98.3)
≥7 Days after receipt of second dose	82	6.649	22,132	889	6.371	22,001	91.2 (88.9 to 93.0)
≥7 Days after receipt of second dose to <2 mo after	12	2.923	22,132	312	2.884	22,001	96.2 (93.3 to 98.1)
≥2 Mo after receipt of second dose to <4 mo after	46	2.696	20,814	449	2.593	20,344	90.1 (86.6 to 92.9)
≥4 Mo after receipt of second dose	24	1.030	12,670	128	0.895	11,802	83.7 (74.7 to 89.9)

Baisse de l'efficacité vaccinale dans le temps (*efficacy*, Moderna)



Baisse de l'efficacité vaccinale dans le temps (*efficacy*, Moderna)

Nombre de cas et taux d'incidence de Covid-19 survenus entre le 01/07 et le 27/08/2021

(prédominance du variant Delta)

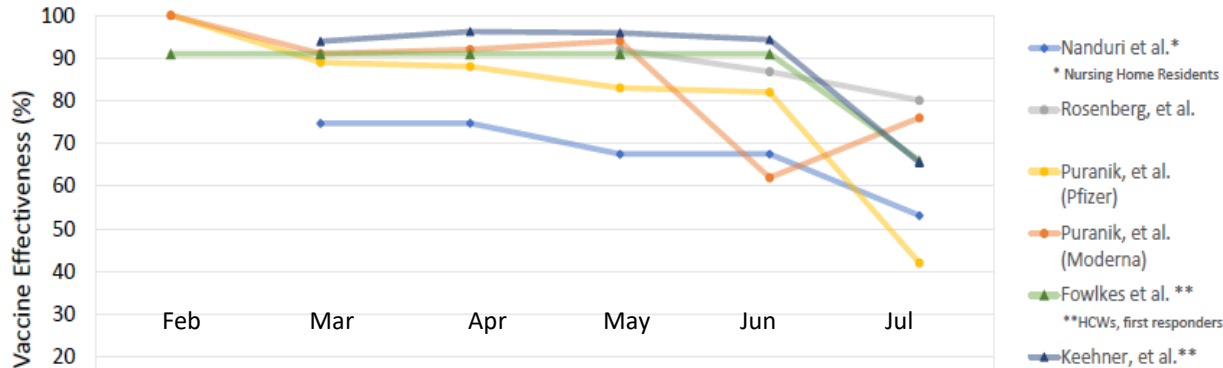
mRNA-e1273 = early, vaccinés entre juillet et déc 2020

mRNA-1273p = placebo puis vaccinés entre déc 2020 et avril 2021

Covid-19 Cases†	mRNA-1273e N=14746			mRNA-1273p* N=11431			mRNA-1273p vs mRNA-1273e
	Cases n	Person- yr	Rate/1000 Person-yr	Cases n	Person- yr	Rate/1000 Person-yr	Reduction of observed incidence rate % (95% CI)
All cases	162	2102	77.1	88	1796	49.0	38.4 (17.1-51.5)
≥18-<65 yr	136	1558	87.3	68	1289	52.8	39.6 (18.6-55.5)
≥65 yr	26	544	47.8	20	507	39.5	17.4 (-53.9-56.3)
Severe	13	2102	6.2	6	1796	3.3	46.0 (-52.4-83.2)
≥18-<65 yr	7	1558	4.5	4	1289	3.1	30.9 (-171.7- 85.2)
≥65 yr	6	544	11.0	2	507	3.9	64.2 (-100.2-96.5)

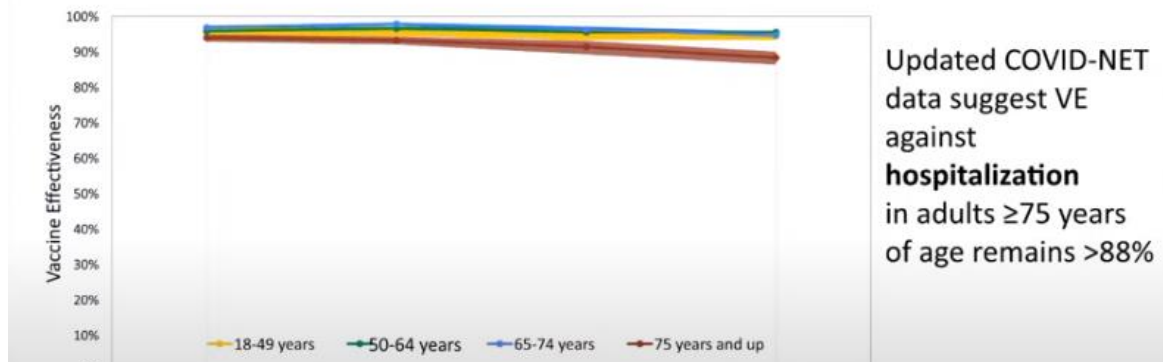
Baisse de l'efficacité vaccinale dans le temps (*effectiveness*)

Vaccine effectiveness against infection over time Adults ≥18 years of age

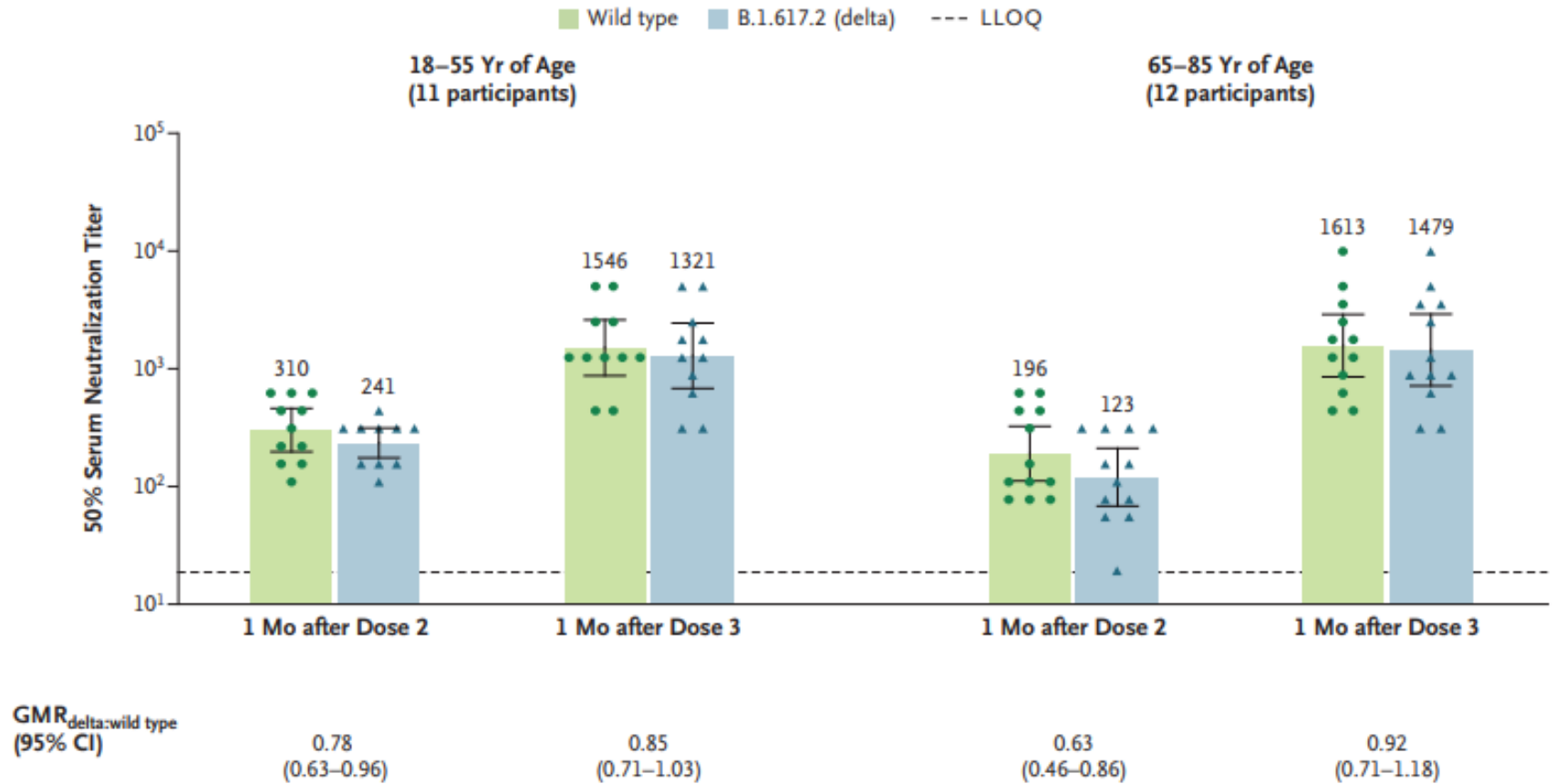


- Baisse d'EV globale (temps/VOC Delta)
- Baisse d'EV intrinsèque sur les infections, tous âges et sur les formes sévères chez les > 60 ans
 - Goldberg et al. Israël
 - Chemaitelly et al. Israël
 - Pouwels et al. UK
 - Puranik et al. USA
 - Tenforde et al. USA
 - ...

Vaccine effectiveness against hospitalization, by month and age Adults ≥18 years, U.S. (COVID-NET)



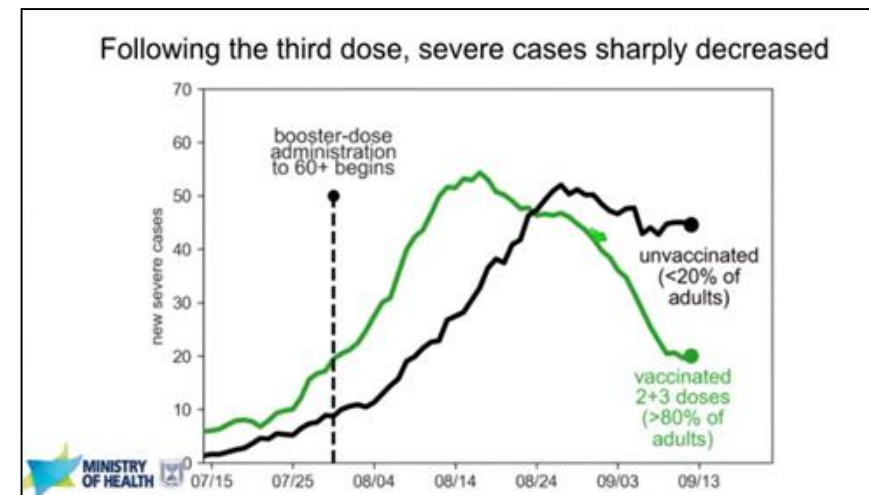
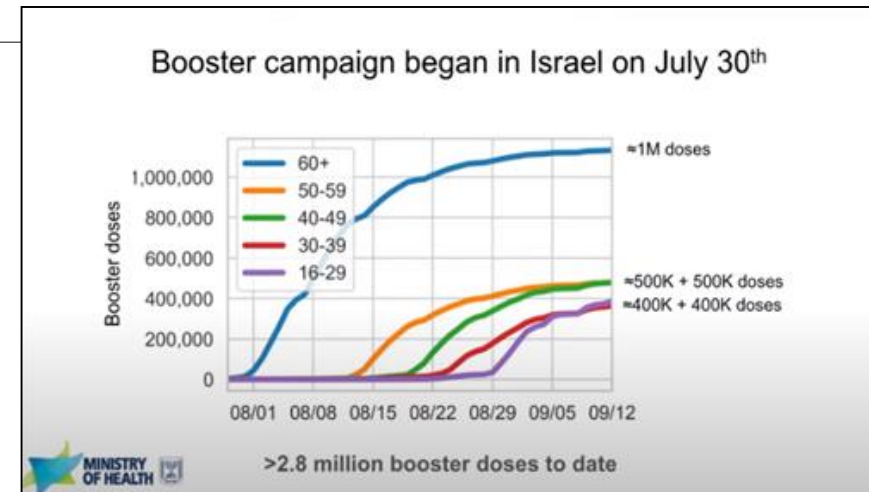
B Neutralization of Wild-Type Virus and the Delta Variant



Falsey AR. SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose . NEJM 2021

Effectiveness du rappel (Pfizer)

- Comparaison des taux d'infection/Covid sévère
 - Sur 1 mois (30/07-02/09/2021)
 - Entre les > 60 ans ayant reçu un rappel à M5
 - Et les > 60 ans seulement primovaccinés (avant le 1/3/2021)



Effectiveness du rappel (Pfizer)

Table 2. Primary Outcomes of Confirmed Infection and Severe Illness.*

Outcome	Nonbooster Group	Booster Group	Adjusted Rate Ratio (95% CI)†
Confirmed infection			11.3 (10.4 to 12.3)
No. of cases	4439	934	
No. of person-days at risk	5,193,825	10,603,410	
Severe illness			19.5 (12.9 to 29.5)
No. of cases	294	29	
No. of person-days at risk	4,574,439	6,265,361	

* Listed are the results of the Poisson regression analysis in participants who received a booster vaccine and in those who did not receive a booster. The booster group includes data that were obtained at least 12 days after receipt of the booster dose.

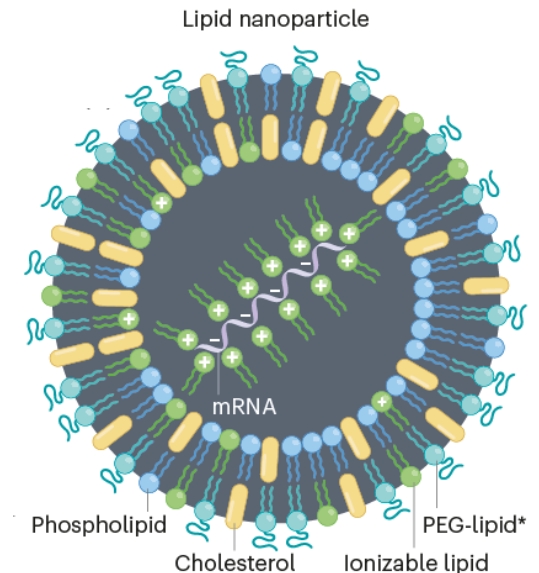
† The rate ratio is the estimated factor reduction in the rate in the booster group as compared with the rate in the non-booster group.

Tolérance du rappel (Pfizer)

- Safety de la dose de rappel, essai de phase 3, 18-55 ans
 - Moindre réactogénicité systémique qu'après V2
 - Réactogénicité locale idem / V2
 - Excès d'adénopathies axillaires : 5,2 *versus* 0,4 % après V2
- Pharmacovigilance d'une dose additionnelle chez 20 000 ID aux USA : RAS
- Pharmacovigilance de la dose de rappel en Israël (> 2,8 M doses)
 - 1328 EI, 19 EIG
 - Parmi les 2 M de vaccinés 12-64 ans : 2 allergies, 1 myocardite, 1 SGB, 3 TDR sans lien de causalité retenu

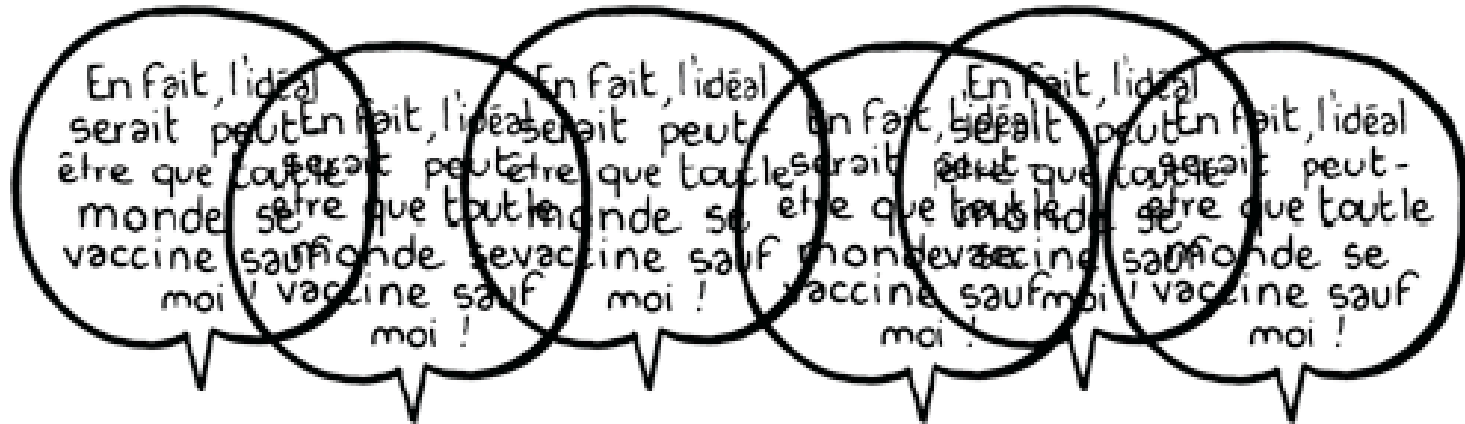
Conclusion

- Dose de rappel validée par l'EMA hier
- En attente de la recommandation de la HAS pour la dose de rappel des professionnels de santé
- Nécessité de vaccins VOC-spécifiques ?
- En attente des résultats des essais sur la vaccination des < 12 ans
- Un avenir pour les vaccins nasaux/oraux ?



Merci pour votre attention !

- ist-vaccin-voyage@chu-nantes.fr
- maeva.lefebvre@chu-nantes.fr
- Newsletter hebdomadaire vaccins Covid-19 : inscription sur le site du CHU



Vidberg

