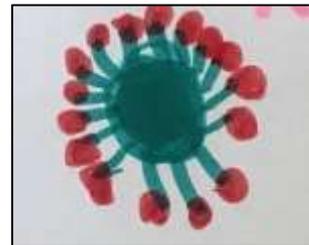


Vaccin contre le COVID: patients à risque

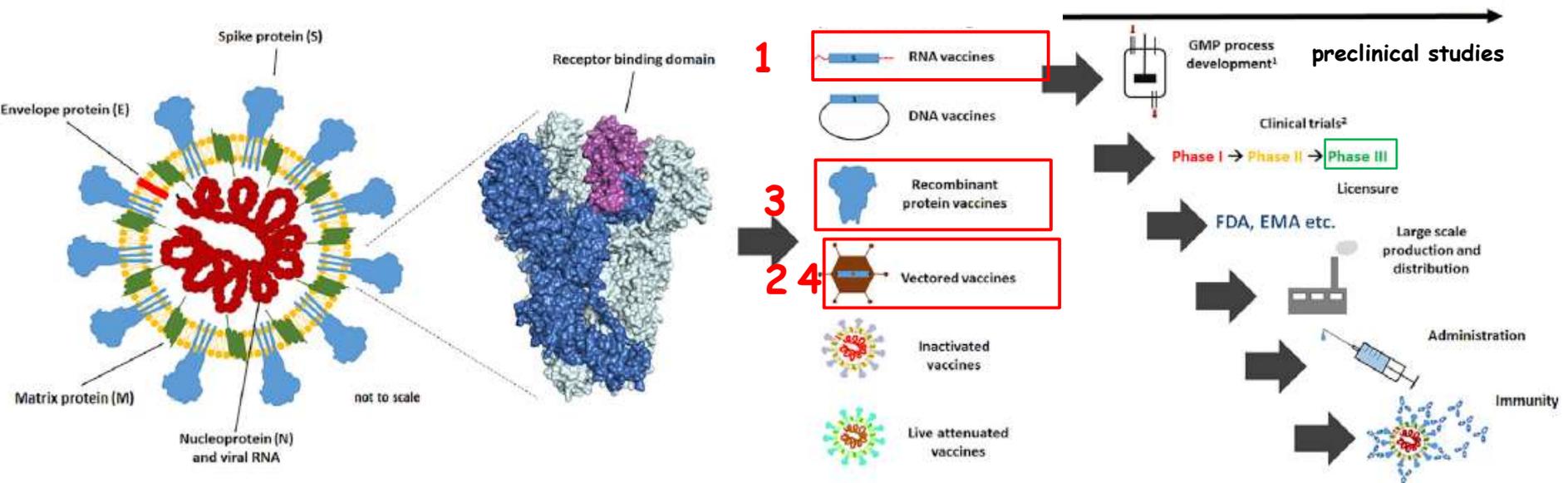
1 Avril 2021

Alain Fischer

Institut Imagine, professeur honoraire au Collège de France,
président du conseil d'orientation de la stratégie vaccinale anti Covid



Vers un vaccin contre le SARS-Cov-2



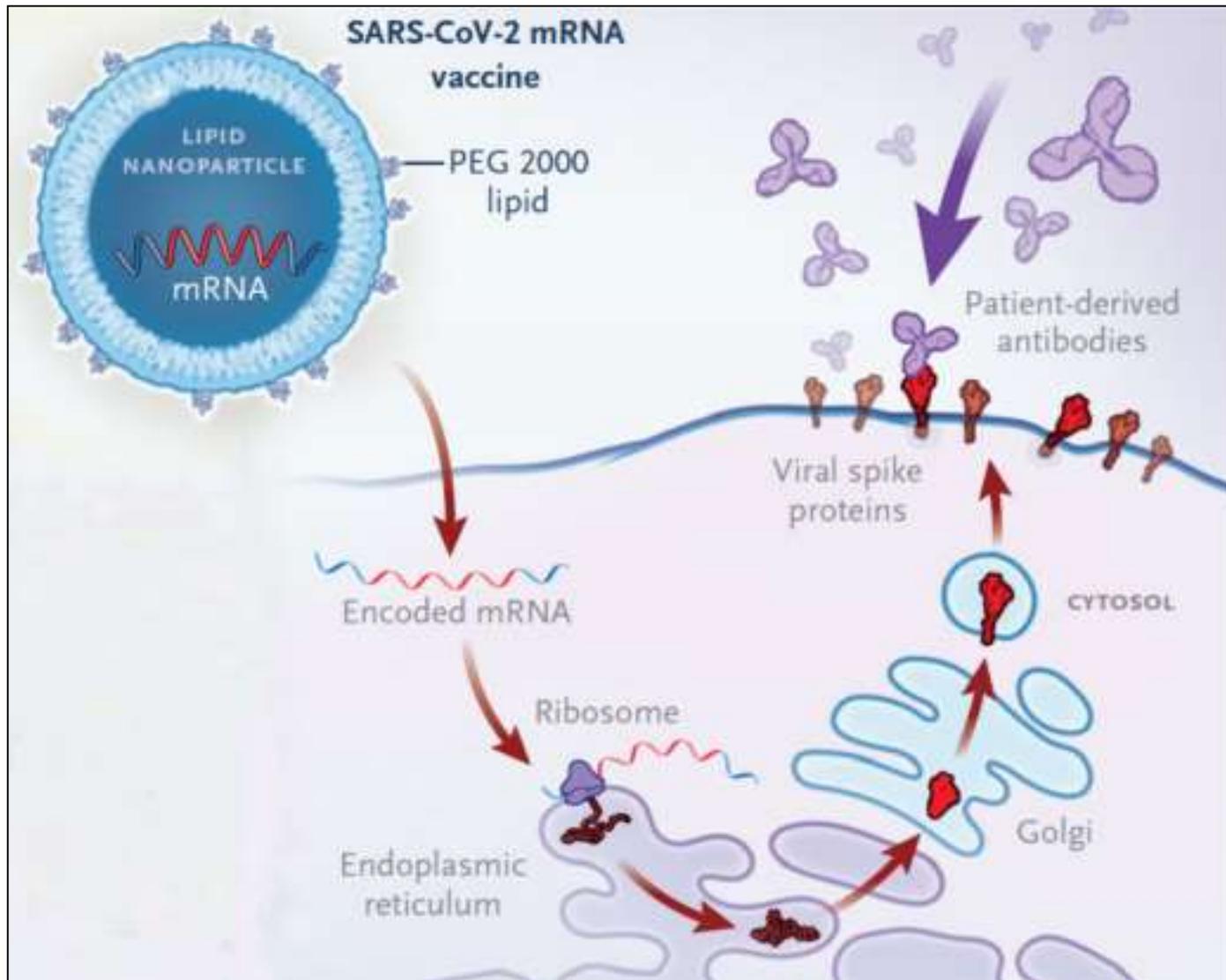
1) Vaccin RNA: **Pfizer**, **Moderna**, Curevac (Mai ?)

2) Vaccin vecteurs adénoviraux: **Astra Zeneca** (Février), Janssen (Avril ?)

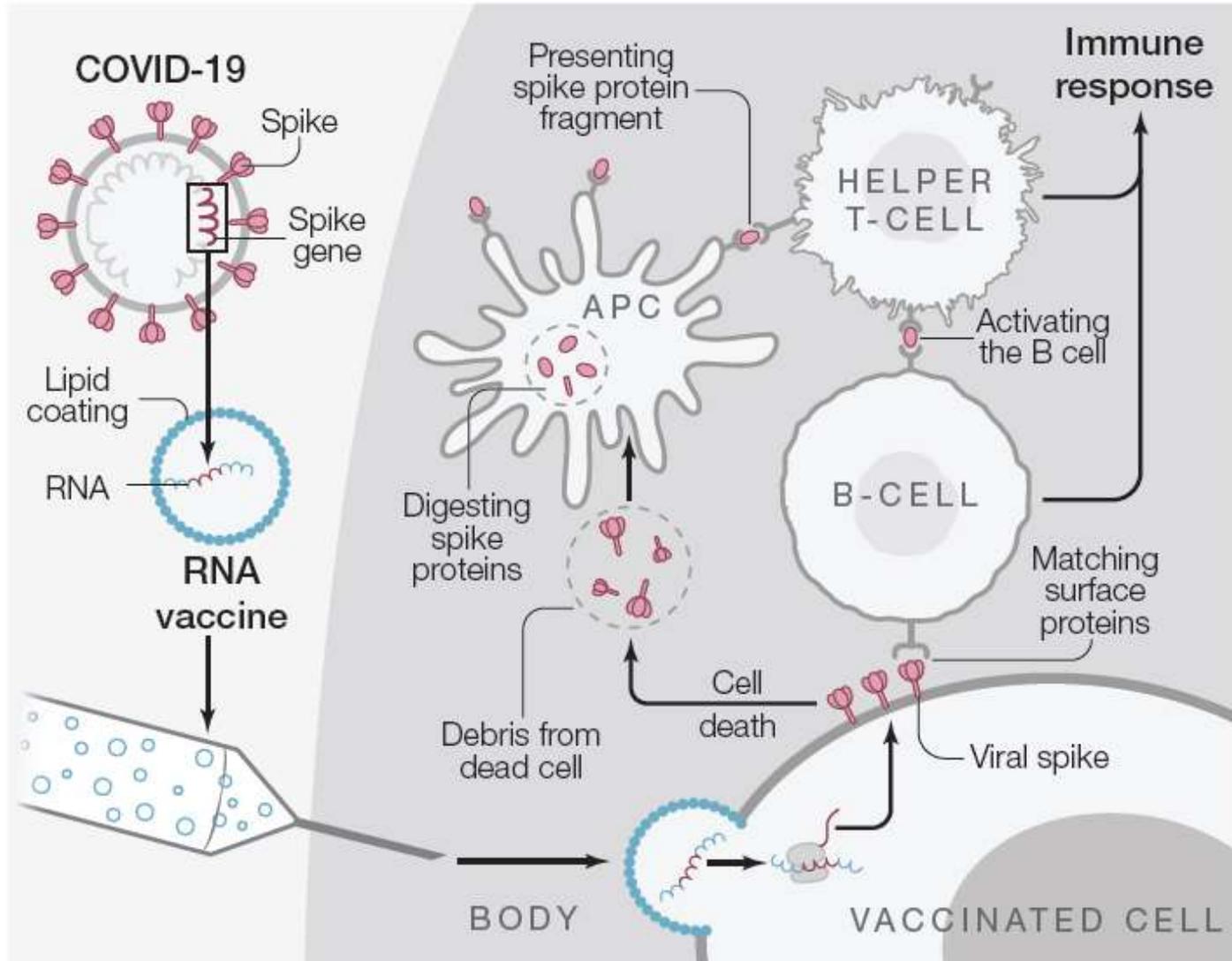
3) Vaccin protéine recombinante: Novavax (Mai ?), Sanofi (2ème semestre)

4) Vaccin vecteurs répliatifs (Rougeole..): Merck. Arrêt !

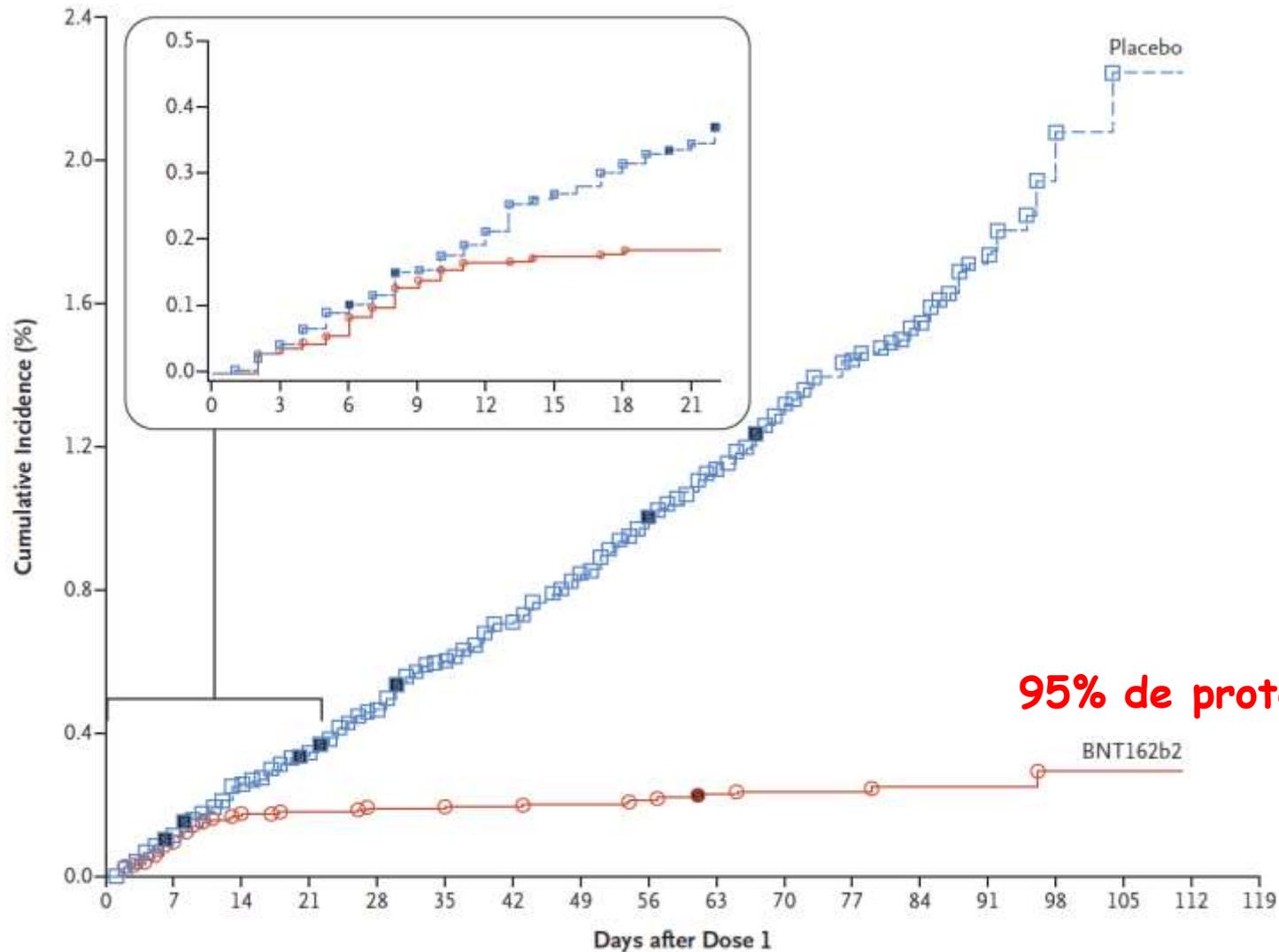
Vaccin ARNm , principe d'action



Principe d'action



Protection en fonction du temps



95% de protection !

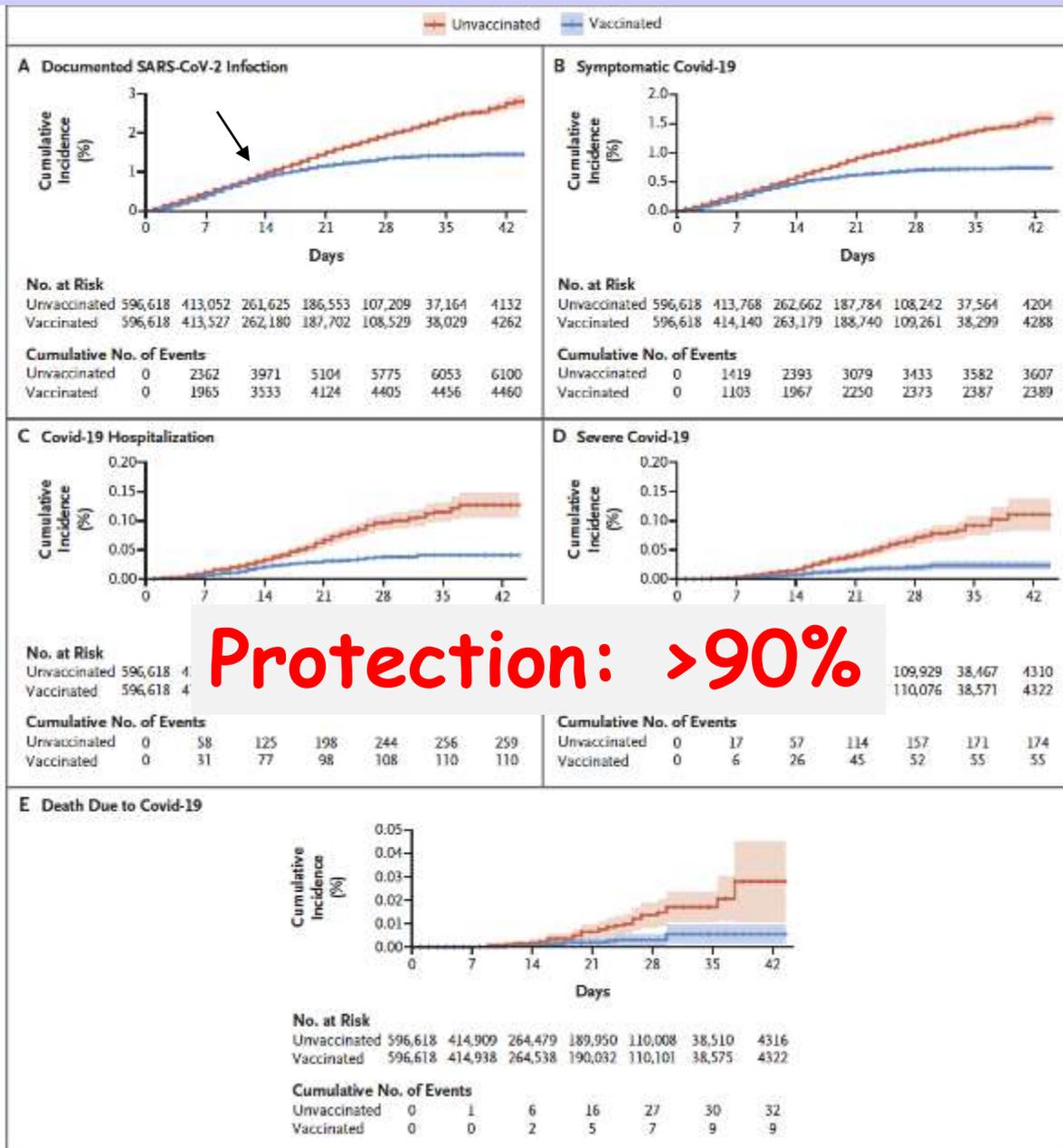
BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting

Noa Dagan, M.D., Noam Barda, M.D., Eldad Kepten, Ph.D., Oren Miron, M.A.,
Shay Perchik, M.A., Mark A. Katz, M.D., Miguel A. Hernán, M.D.,
Marc Lipsitch, D.Phil., Ben Reis, Ph.D., and Ran D. Balicer, M.D.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

**Données israéliennes
20 Déc-1^{er} Février 2021
600 000 personnes**

Prévention du Covid 19 par la vaccination



*N Dagan et al,
NEJM 2021*

Vaccin ARN messenger

- Réaction immédiate (48 heures) détectable (céphalées, ...)
- Tolérance bonne, très rares effets secondaires
1/ 100 000 accident anaphylactique (hypersensibilité au PEG 2000)
chez des sujets à très haut risque (antécédents)
- Pas de maladies autoimmunes

Risques ???

- L'ARNm ne pénètre pas dans le noyau, donc pas de modification du génome cellulaire
- Risque théorique d'induire une réponse autoimmune ?
point de surveillance mais non observée lors des essais de phase III
- déjà utilisé comme immunothérapie des cancers sans effets secondaires notables
- Thérapie par ARN de maladies génétiques rares (+ petits ARN)
doses beaucoup plus fortes (x 5000 !) et répétées y compris dans les méninges sans effets secondaires significatifs

Balance bénéfique/risques très favorable !

**Mais logistique complexe liée à la fragilité des ARNm
(agitation, T°)**

Vecteurs adénoviraux (AdV) non répliatifs

Preuve de principe: Ebola

Inclue le gène de la spike (modifié ou non)

Différents AdV: chimpanzé (Astra Zeneca-U Oxford)

AdV 26 homme (Janssen) 72% (1dose)

AdV 5+26 (Gamaleya) 91.6 % !!

Le + avancé:

AZ/Oxford

2 injections à 4-12 semaines d'intervalle

efficacité: 62% (82%),

prévention des hospitalisations >90% (phase 3)

Données confirmées « en vie réelle » en Ecosse

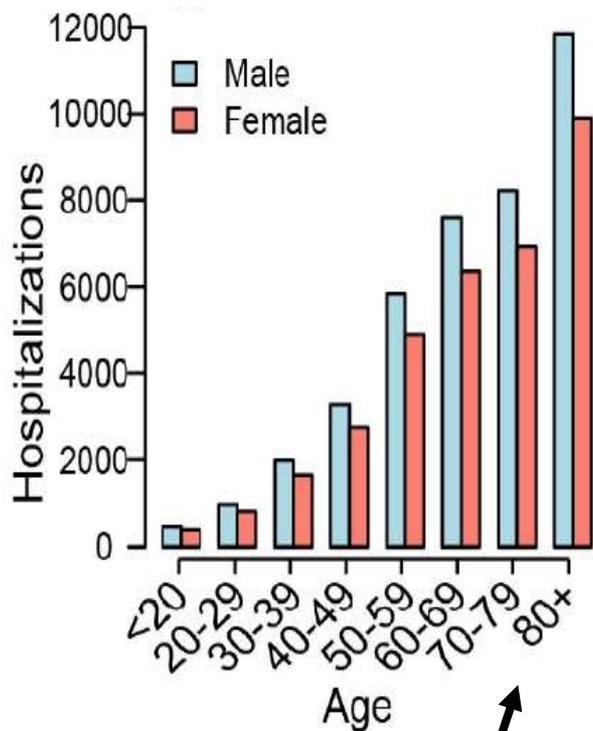
stable à 4° C

importantes commandes de la communauté européenne

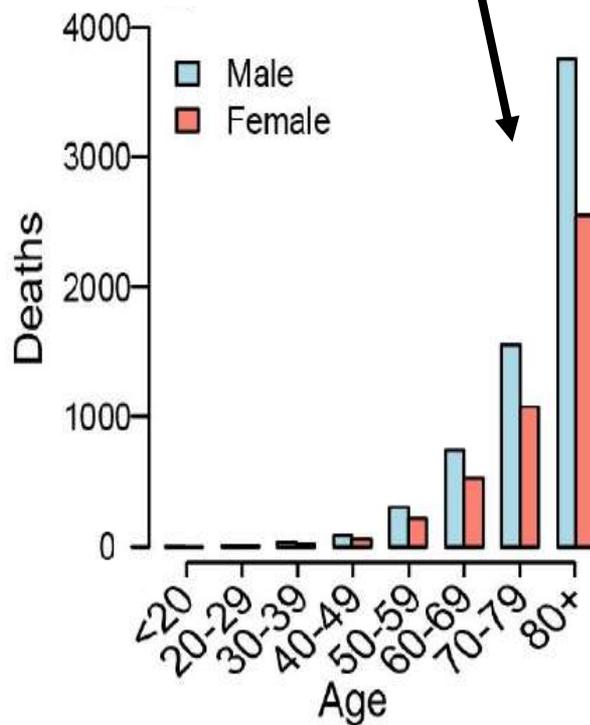
Thromboses veineuses et Vaccin Astra Zeneca

- Sujets entre 24 et 55 ans, plutôt des femmes environ 1/100 000. risque x5, donc lien plausible
- Mortalité proche de 50%
- Présence d'anticorps anti plaquettes qui activent la coagulation
- Prédisposition ??
- Suspension de l'utilisation de ce vaccin chez les moins de 55 ans (utilisation des vaccins à ARNm)

Priorité de vaccination: les sujets âgés



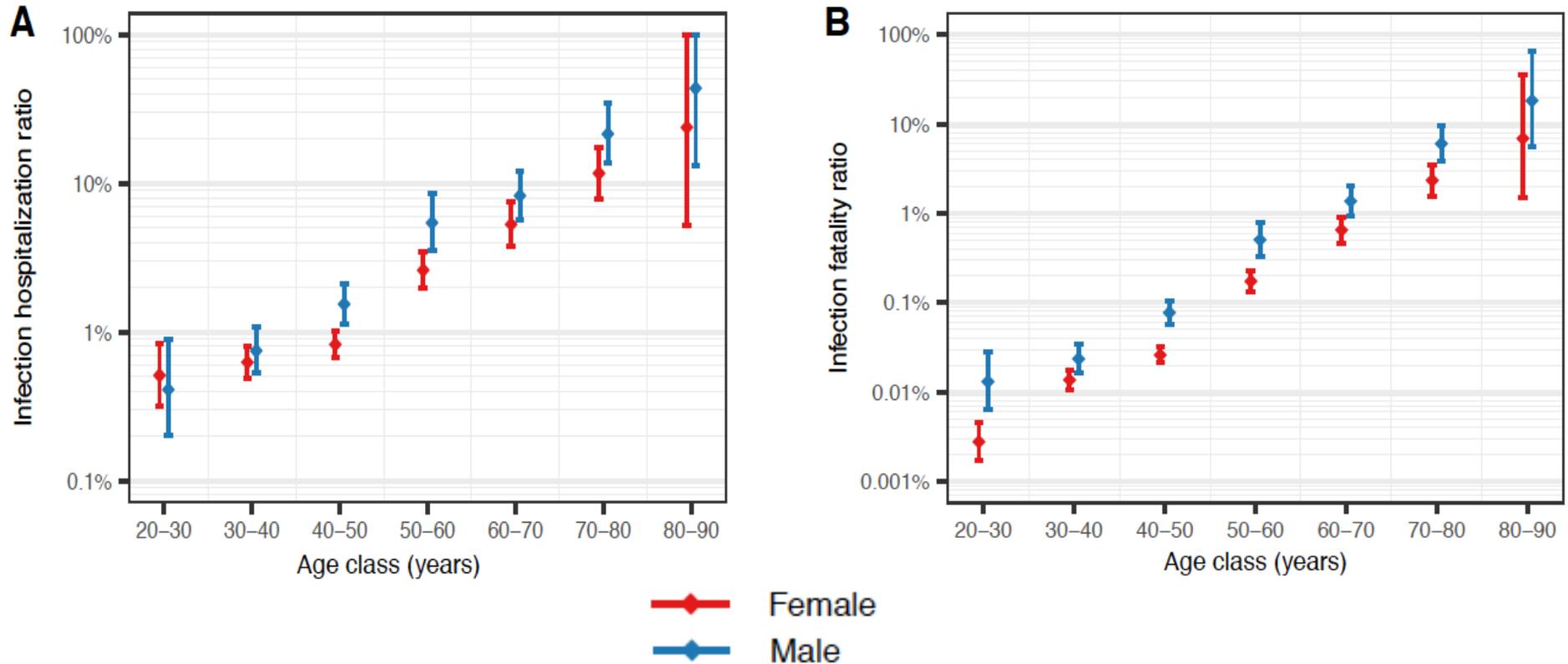
cible prioritaire



0.001% → 8.3%

H. Salje et al, Science 2020

Hospitalisations et décès en fonction de l'âge et du sexe



Ile de France + Grand Est

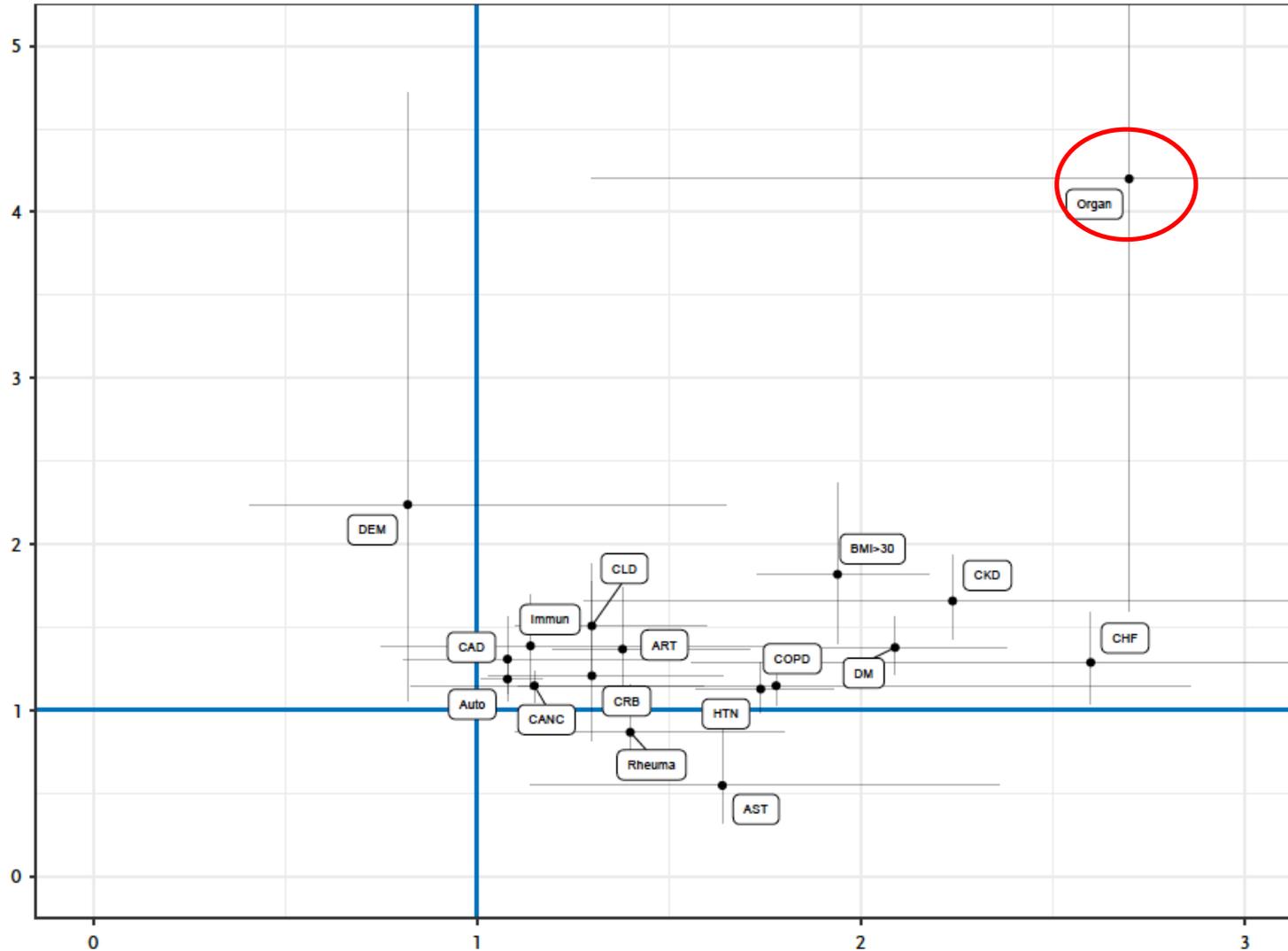
En France: plan de vaccination

- Personnes âgées de plus de 75 ans (EHPAD 90%, 51 %)
- Professionnels de santé (52%)
- Patients atteints de maladies chroniques à très haut risque de Covid sévère
- Patients atteints de maladies chroniques à risque de Covid sévère > 50 ans
- Personnes âgées de 70-74 ans
- *Personnes âgées de 50-69 ans*
- *Personnes avec comorbidités >18 ans*
- *Personnes à haut risque d'exposition*

Objectif: vacciner les personnes vulnérables (20 M.) d'ici Mai puis le reste de la population adulte

Comorbidités

Hospital mortality

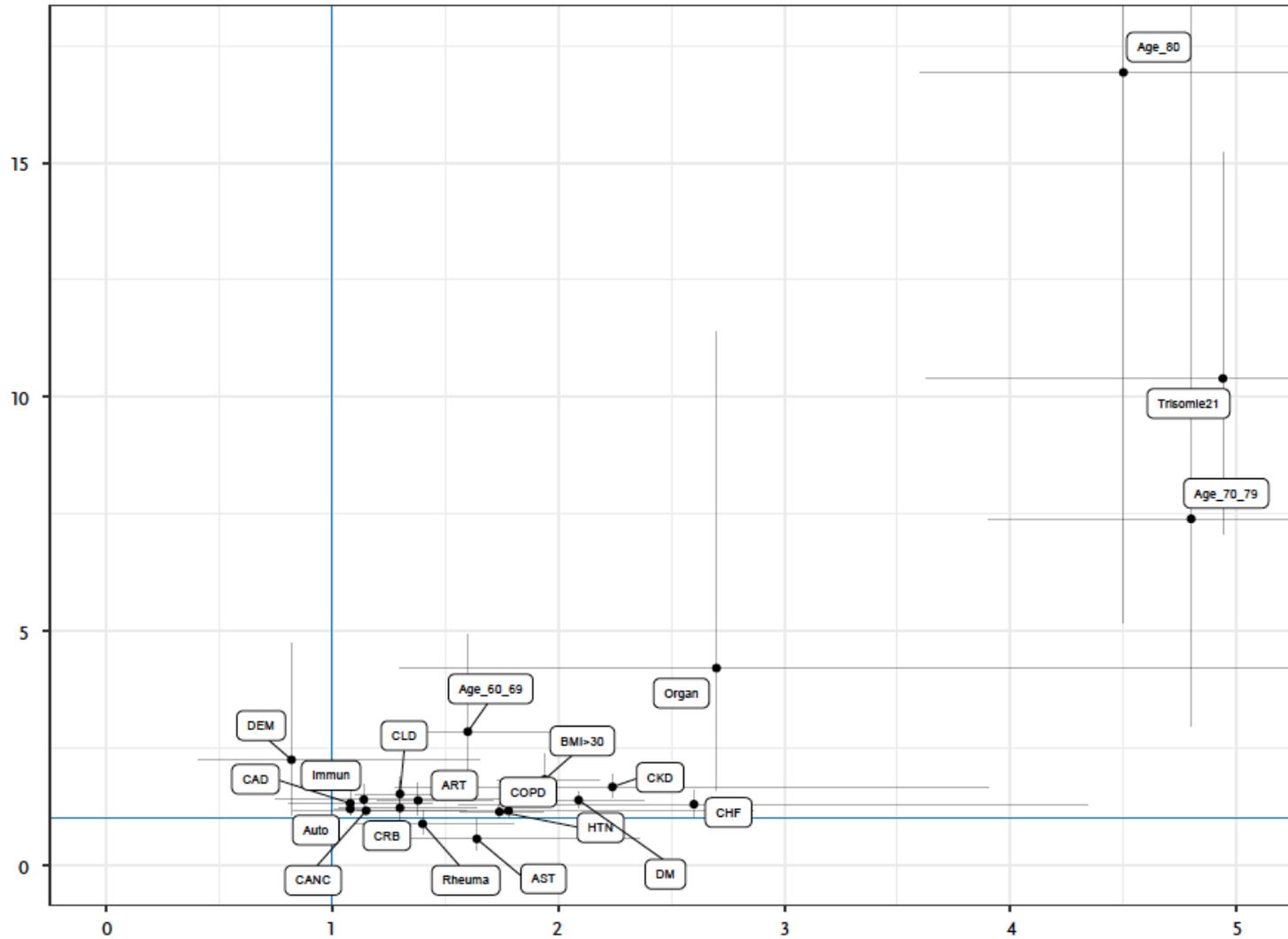


Hospitalization

STIKO

Age et comorbidités

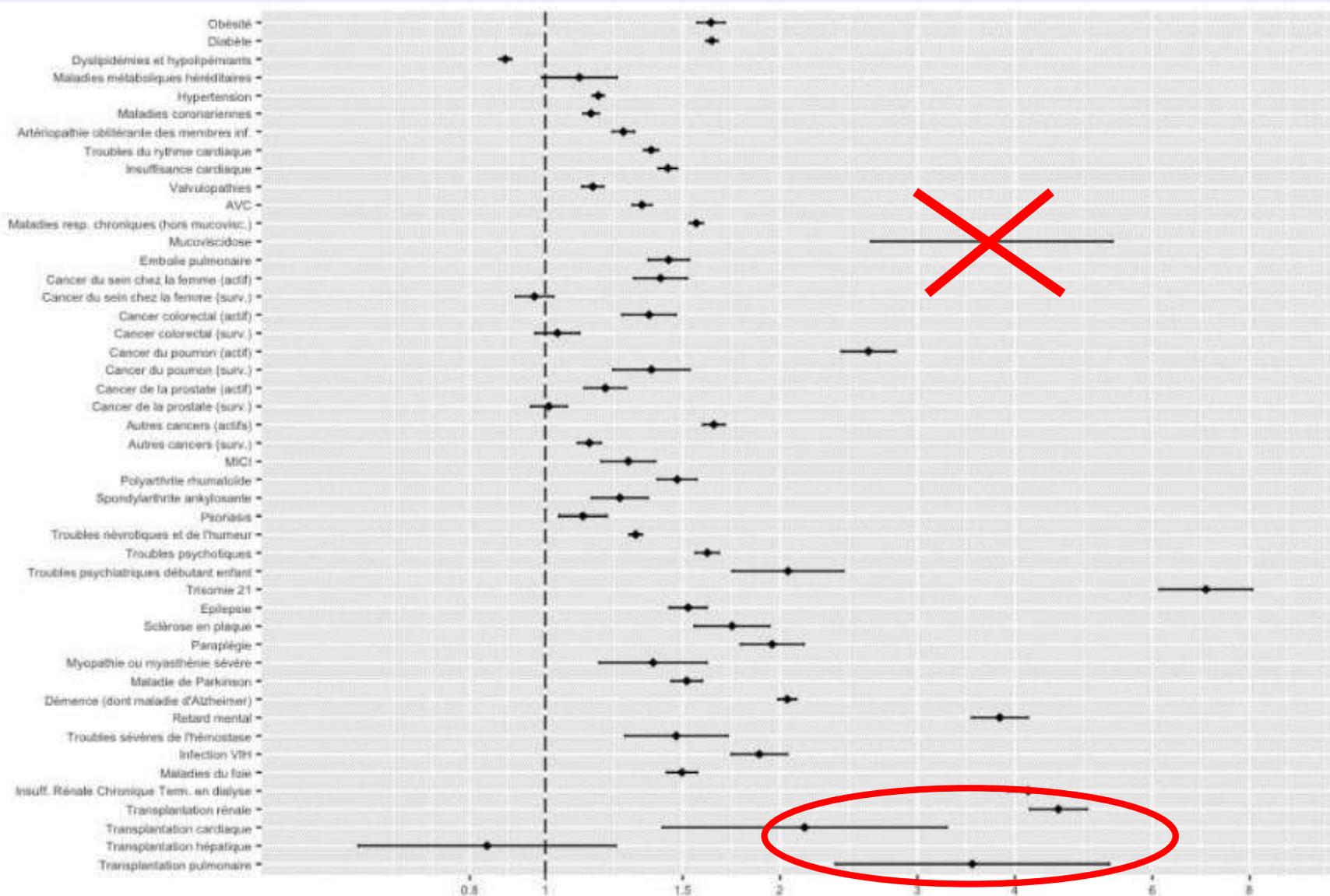
Hospital mortality



Hospitalization

STIKO

Risques relatifs d'hospitalisation



Comorbidités identifiées par l'HAS

- l'obésité (IMC >30), particulièrement chez les plus jeunes,
- la BPCO et l'insuffisance respiratoire,
- l'hypertension artérielle compliquée,
- l'insuffisance cardiaque,
- le diabète (de type 1 et de type 2),
- l'insuffisance rénale chronique,
- les cancers et maladies hématologiques malignes actifs et de moins de 3 ans,
- le fait d'avoir une transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques,
- la trisomie 21.

27 Nov. 2020

Très haute priorité

Indication	Effectif estimé*
Patients atteints de cancer et de maladies hématologiques malignes en cours de traitement par chimiothérapie	Environ 100 000 pour les 3 mois à venir
Patients atteints de maladies rénales chroniques sévères, dont patients dialysés	Environ 250 000 (dont 200 000 insuffisants rénaux de stade 4 et 50 000 dialysés)
Patients transplantés d'organes solides	Environ 80 000
Patients transplantés par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	Environ 5 000
Patients atteints de poly-pathologies chroniques, selon le critère suivant : au moins deux insuffisances d'organes chroniques	100 000 - 200 000
Patients atteints de maladies rares et particulièrement à risque en cas d'infection (<i>Voir liste établie avec les FSMR</i>)	100 000 - 120 000
Patients atteints de trisomie 21	Environ 65 000
Total estimé	700 000 – 850 000

*A l'exclusion des personnes de plus de 75 ans pour lesquelles la vaccination est déjà prévue dès le 18 janvier.

Très haute priorité (maladies rares)

Liste de pathologies rares justifiant une vaccination en très haute priorité contre la COVID-19

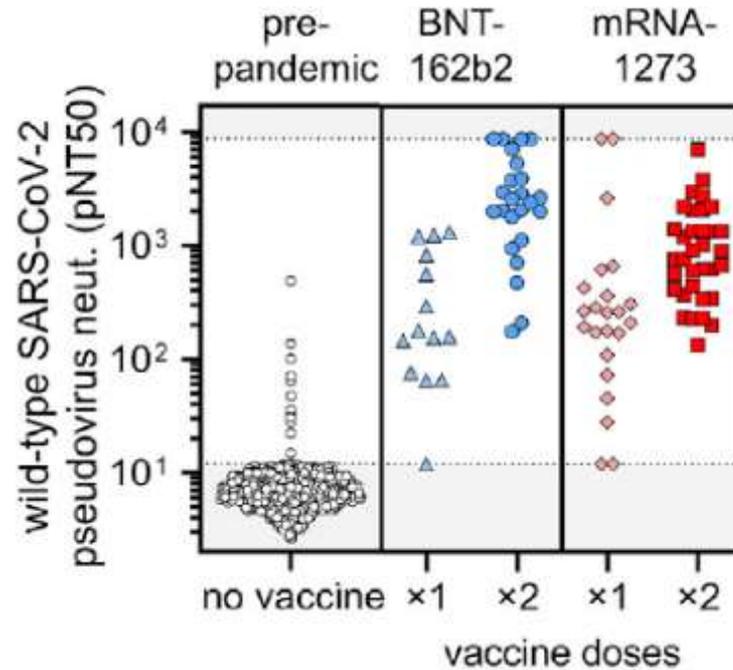
Angiopathie de moyamoya
APECED: ou polyendocrinopathie auto-immune de type 1
CADASIL et leucoencéphalopathies vasculaires familiales apparentées
Cardiopathies congénitales syndromiques cyanogènes avec insuffisance cardiaque instable
Cavernomes cérébraux héréditaires
Déficits du trafic intracellulaire chez les enfants (NBAS : neuroblastoma amplified sequence)
Déficits immunitaires héréditaires : <ul style="list-style-type: none">- Patients avec déficits en AIRE, en NFBK2, et en interféron- Patients avec un défaut de production et/ou de réponse à l'interferon alpha (ce qui inclut les défauts IFNAR, UNC, TLR3)- SASH3 : une forme ultra exceptionnelle qui associe parfois une neutropénie à un déficit lymphocytaire.
Dissections des artères cervicales et cérébrales héréditaires
Epidermolyses bulleuses héréditaires sévères avec atteinte cardiaque ou rénale (formes syndromiques) ou type EBDR (formes multi-systémiques)
Fibrose pulmonaire associée aux connectivites (sclérodémie systémique, polyarthrite rhumatoïde, autres connectivites).
Fibrose pulmonaire idiopathique
Fibrose pulmonaire secondaire aux pneumoconioses (pathologies pulmonaires professionnelles).
Fibroses pulmonaires congénitales syndromiques ventilation dépendantes
Hernie de coupole diaphragmatique (uniquement pour les patients sous oxygène ou avec traitement anti HTAP)
Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP)
Hypertension Pulmonaire associée aux maladies respiratoires chroniques (HTP-MRC)
Hypertension Pulmonaire Thrombo-Embolique Chronique (HTP-TEC)
Incontinentia pigmenti
Maladies à risque de décompensation aiguë en cas de fièvre, uniquement pour les cas très instables : maladies d'intoxication, maladies énergétiques, handicap neurologique lourd.
Maladies auto-immunes systémiques rares : <ul style="list-style-type: none">- Patients sous corticothérapie à forte dose de manière prolongée- Patients recevant ou qui vont recevoir des immunosuppresseurs et du RITUXIMAB

Quelques questions en suspens

- Durée de la protection
nécessité d'une seconde dose

AC neutralisants après vaccination

1 dose versus 2 doses



X 200-400

- pre-pandemic ($n = 1,220$)
- ▲ BNT162b2 - 1 dose ($n = 14$)
- BNT162b2 - 2 dose ($n = 30$)
- ◆ mRNA-1273 - 1 dose ($n = 27$)
- mRNA-1273 - 2 dose ($n = 35$)

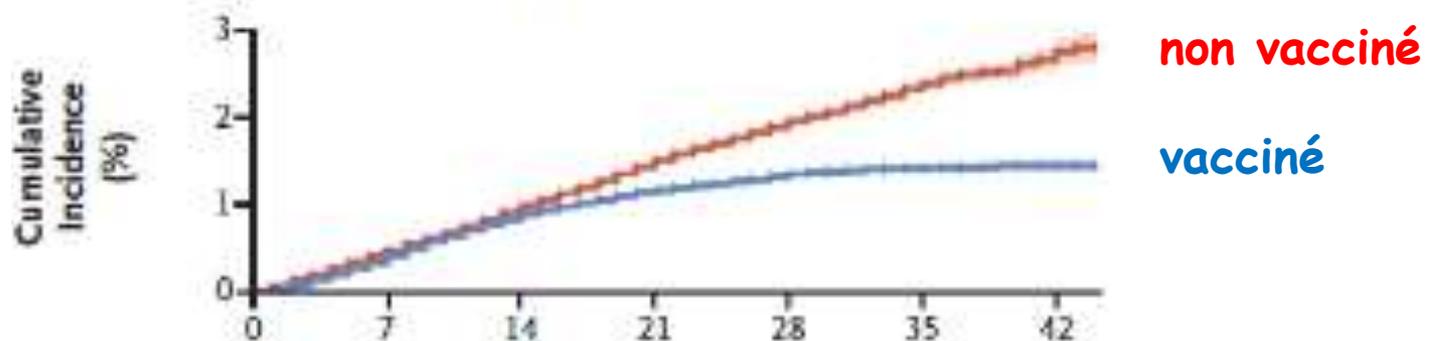
Efficacité de la vaccination chez les immunodéprimés

- Transplantés d'organes et de moelle osseuse, hémodialysés Production d'AC faible, des cas de Covid dont certains sévères
 - Tests immunologiques ?
Corrélat de protection dans ce contexte ?
- Nécessité d'une 3^{ème} dose probable
 - Vaccination de l'entourage
 - Maintien des gestes barrières ++
- **Recommandation en préparation**

Quelques questions en suspens

- Durée de la protection
- Prévention de la transmission

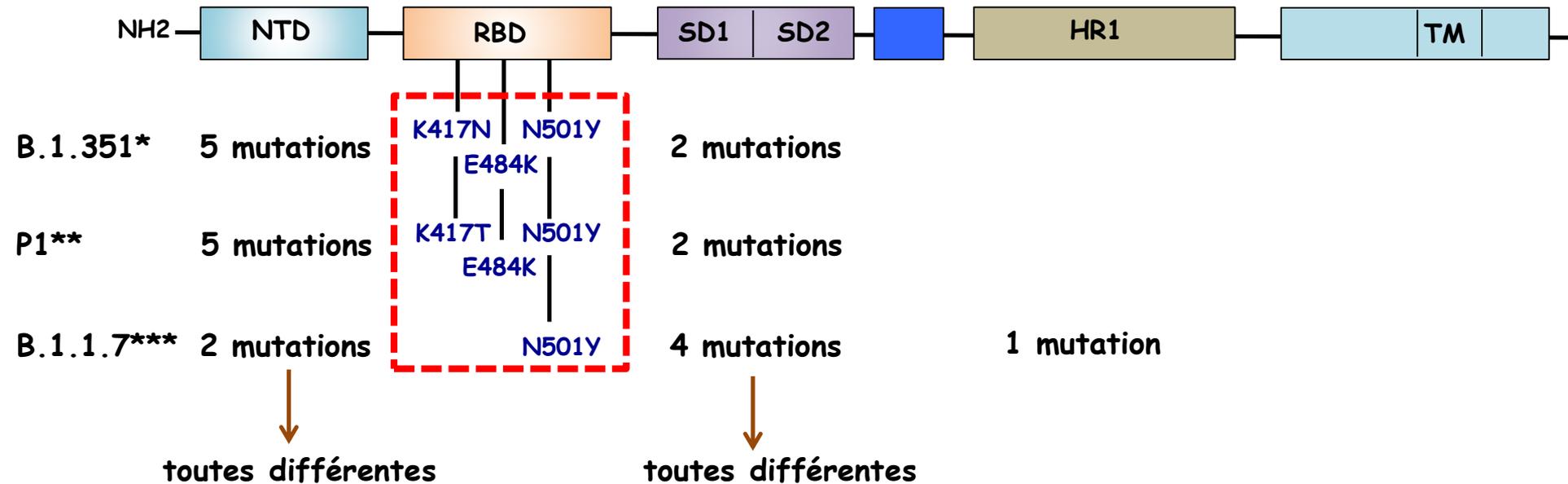
Détection du portage viral (PCR)



Quelques questions en suspens

- **Durée de la protection**
- **Prévention de la transmission**
- **Efficacité sur les variants**

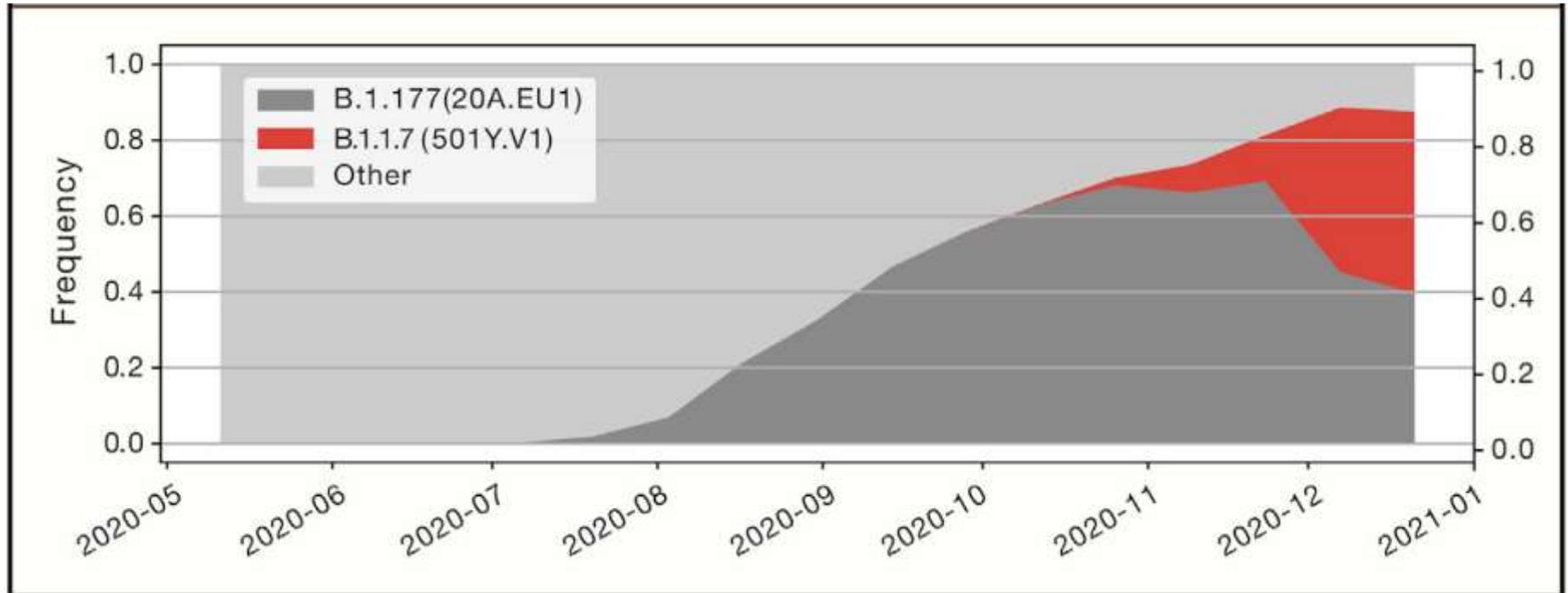
Variants de la spike du SARS-CoV-2



**Mutations récurrentes,
évolution convergente !!**

* variant dit sudafricain, ** variant dit brésilien, *** variant dit anglais

Emergence du variant « anglais »



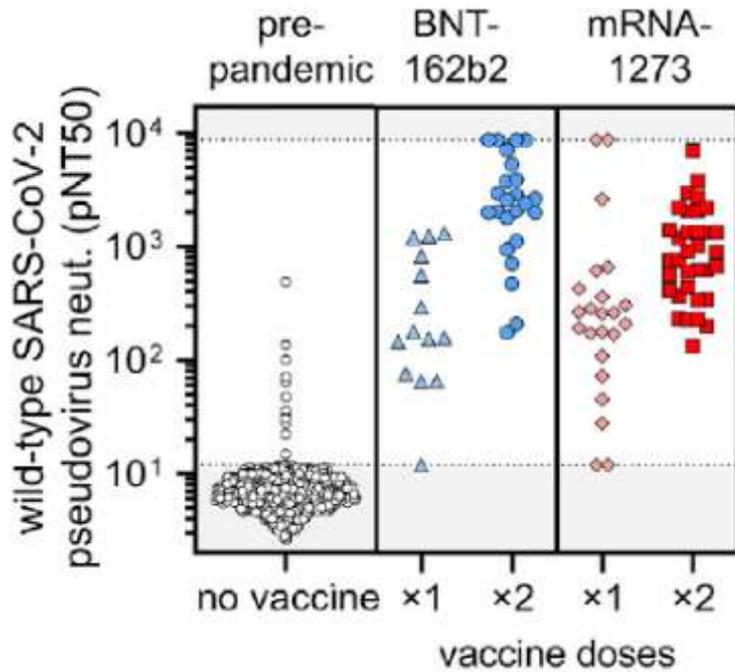
Grande Bretagne

ND Grubaugh et al, Cell 2021

prédominants aussi en France et en Israel

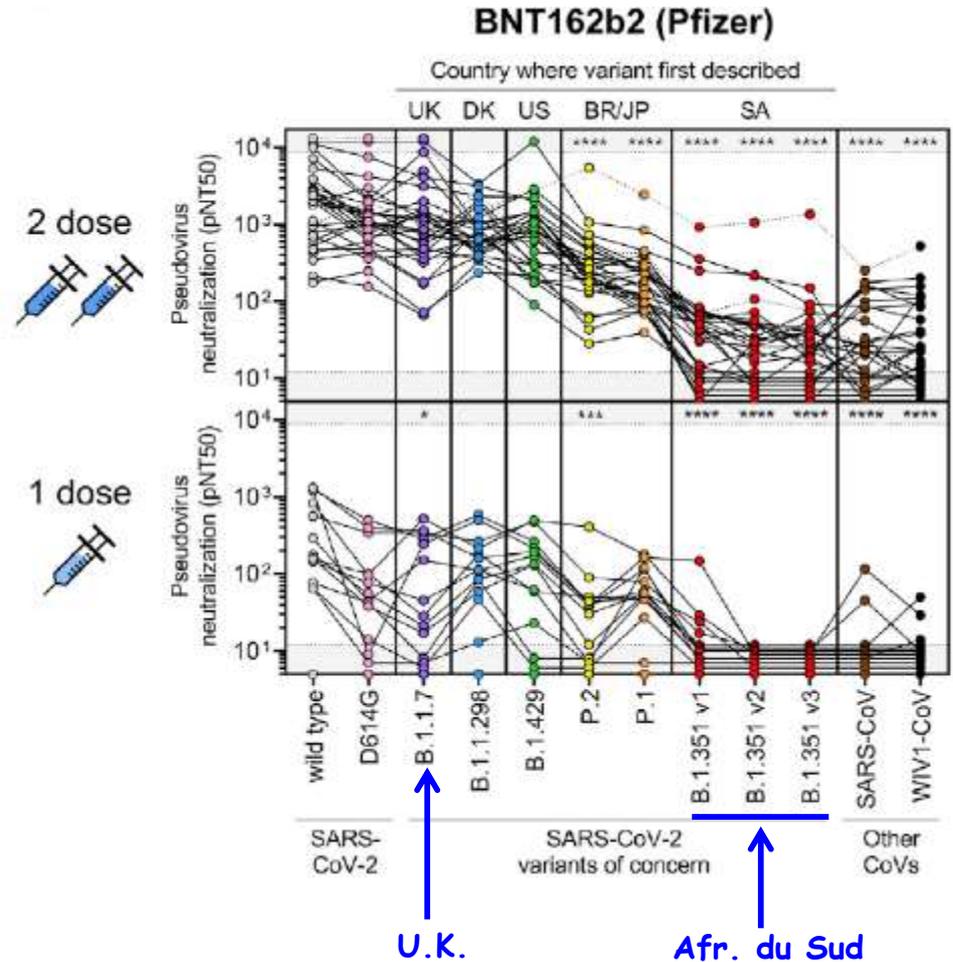
AC neutralisants après vaccination

1 dose versus 2 doses

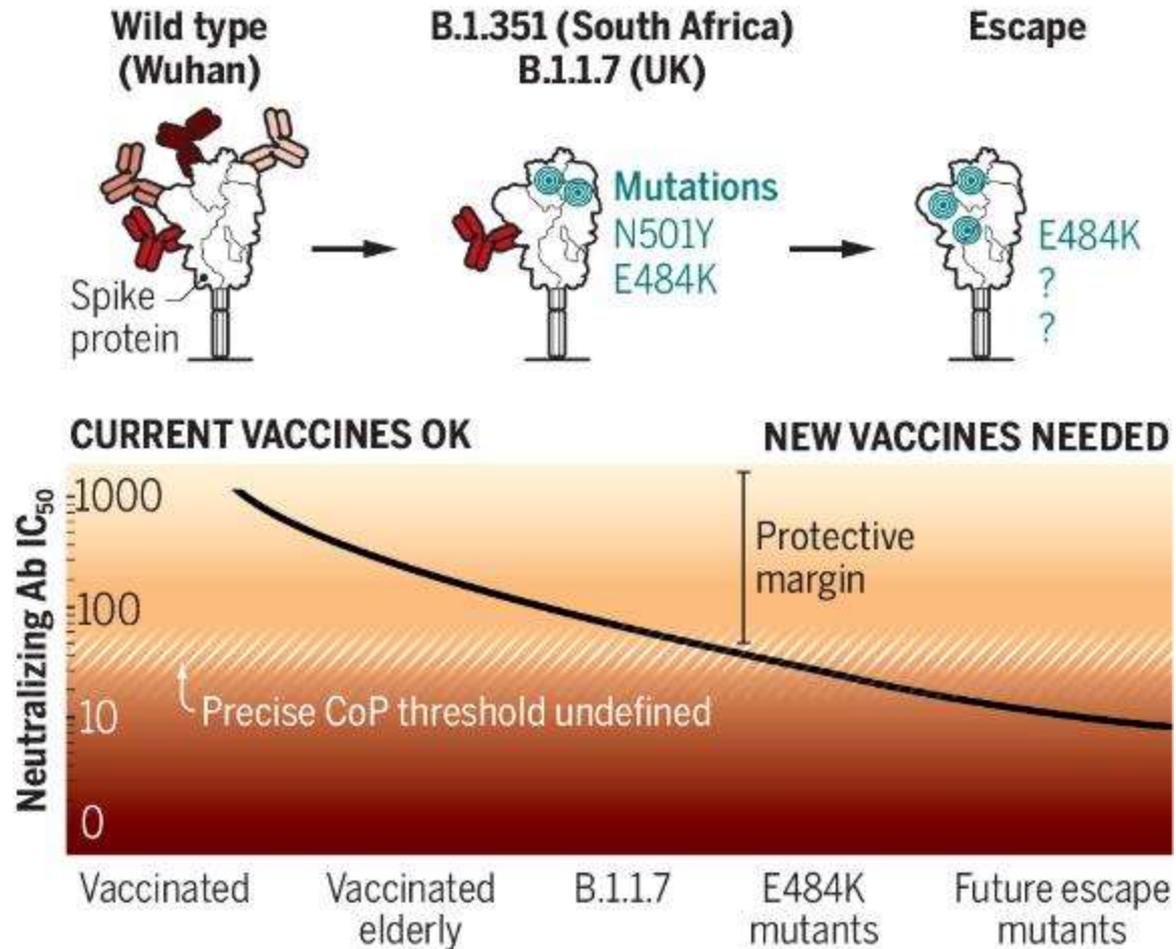


- pre-pandemic ($n = 1,220$)
- ▲ BNT162b2 - 1 dose ($n = 14$)
- BNT162b2 - 2 dose ($n = 30$)
- ◆ mRNA-1273 - 1 dose ($n = 27$)
- mRNA-1273 - 2 dose ($n = 35$)

neutralisation des variants



Vaccine-induced protection



Conclusion sur les effets connus des variants à ce jour

- Résistance possible à la neutralisation par les anticorps générés lors de **l'infection naturelle** par Sars CoV-2
- Préservation partielle de l'activité neutralisante d'anticorps induits par **la vaccination** (vaccin RNA)
- Préservation de l'efficacité contre le variant « anglais »
- Préservation partielle de l'efficacité sur le variant « sudafricain » (essais cliniques en Afrique du Sud Janssen et Novavax)
- Anticipation de rappels de vaccination (automne..) utilisant les formes variantes du virus

Quelques questions en suspens

- Durée de la protection
- Prévention de la transmission
- Efficacité sur les variants
- Corrélat de protection (AC neutralisants, ..)
- Validation des vaccins à venir
- Production
- Adhésion de la population
- Vaccination mondiale