



Vaccins Covid 19

13 Avril 2021

Docteur Fanny MOREAU
Institut de Pharmacie du Professeur ODOU

Docteur Sophie PANAGET
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales du Professeur FAURE

Liens d'intérêt

- Nous déclarons n'avoir aucun lien d'intérêt quant au contenu de cette présentation.

VACCINS ARN m
COMIRNATY®
MODERNA®

VACCINS à VECTEUR VIRAL
VAXZEVRIA®
JANSSEN®

VACCINS ET VARIANTS

VACCINS ET TRANSMISSION ?

SITUATIONS PARTICULIERES

ACTUALITES DGS 11 AVRIL 2021

Les vaccins sur le marché Français

EMA : AMM conditionnelle

- 23/12/2020: COMIRNATY vaccin ARNm Pfizer/BioNTech
- 06/01/2021 : vaccin ARNm MODERNA
- 29/01/2021 : VAXZEVRIA vaccin vecteur viral Adénovirus Astra Zeneca
- 11/03/2021 : vaccin vecteur viral Adenovirus Janssen

Vaccins en développement

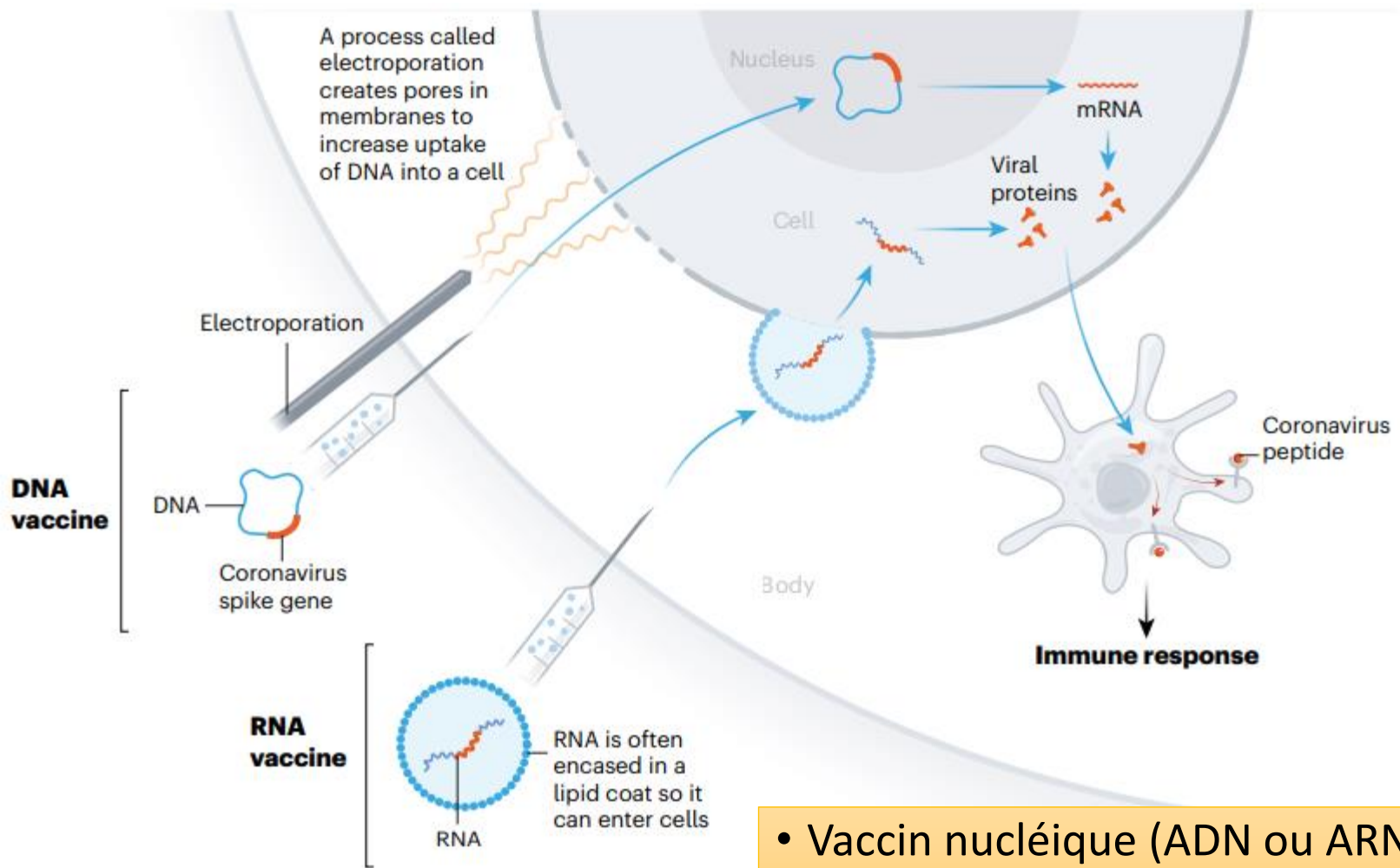
- https://vac-lshtml.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/

	Testing						Use
RNA	27	3	3	1	1	2	2
DNA	16	3	5		2		
Vector (non-replicating)	27	7			4	1	4
Vector (replicating)	18	2	3	1			
Inactivated	10	1	2	2	6	1	5
Live-attenuated	2	1					
Protein subunit	74	6	10	2	8		2
Virus-like particle	19	1	2		1		
Other/Unknown	34	2	1				
	Pre-clinical	Phase I	Phase I/II	Phase II	Phase III	Phase IV	In use

Candidates listed above as being in phase III include several undergoing combined phase II/III trials.

VACCINS ARN m
COMIRNATY®
MODERNA®

VACCINS à ARNm



Les vaccins en pratique

Vaccin Covid 19			
		Vaccin COMIRNATY Pfizer/BioNtech	Vaccin MODERNA
Technologie vaccinale		ARN messager codant pour la protéine S	
Présentation		Flacon multidose	
Aspect		Dispersion blanchâtre à blanc cassé	Dispersion blanche à blanc cassé
Nombre de doses		6 doses de 0,3 ml	10 doses de 0,5 ml
Conservation	Stockage	Entre -90 et -60°C Possibilité de conservation 2 semaines entre -25 et -15°C avant d'être remplacé entre -60°C et -90°C (FDA)	Entre -25°C et -15°C
	Flacon non ouvert Décongelé Ne pas recongeler	5 jours entre 2-8°C à l'abri de la lumière <u>OU</u> 2h si t° < 25°C	30 jours entre 2 et 8°C 12h si entre 8 et 25°C
	Flacon ouvert/percuté	6h entre 2 et 30°C après dilution	6h entre 2 et 25°C
Décongélation		3h entre 2 et 8°C 30 minutes à t° ambiante	2h30 entre 2 et 8°C 1h à 25°C
Préparation	Dilution	1,8ml NaCl 0,9%	Non concerné – Prêt à l'emploi
Transport		Entre 2 et 8°C – éviter les secousses – durée de trajet le plus court possible	
Administration IM		À partir de 16 ans	A partir de 18 ans
Schéma vaccinal		J0 et minimum J21 voire J42	J0 puis J28 voire J42

VACCINS à ARNm

Comirnaty®

ORIGINAL ARTICLE

Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

- A 7 jours de la 2^e dose : 95 %

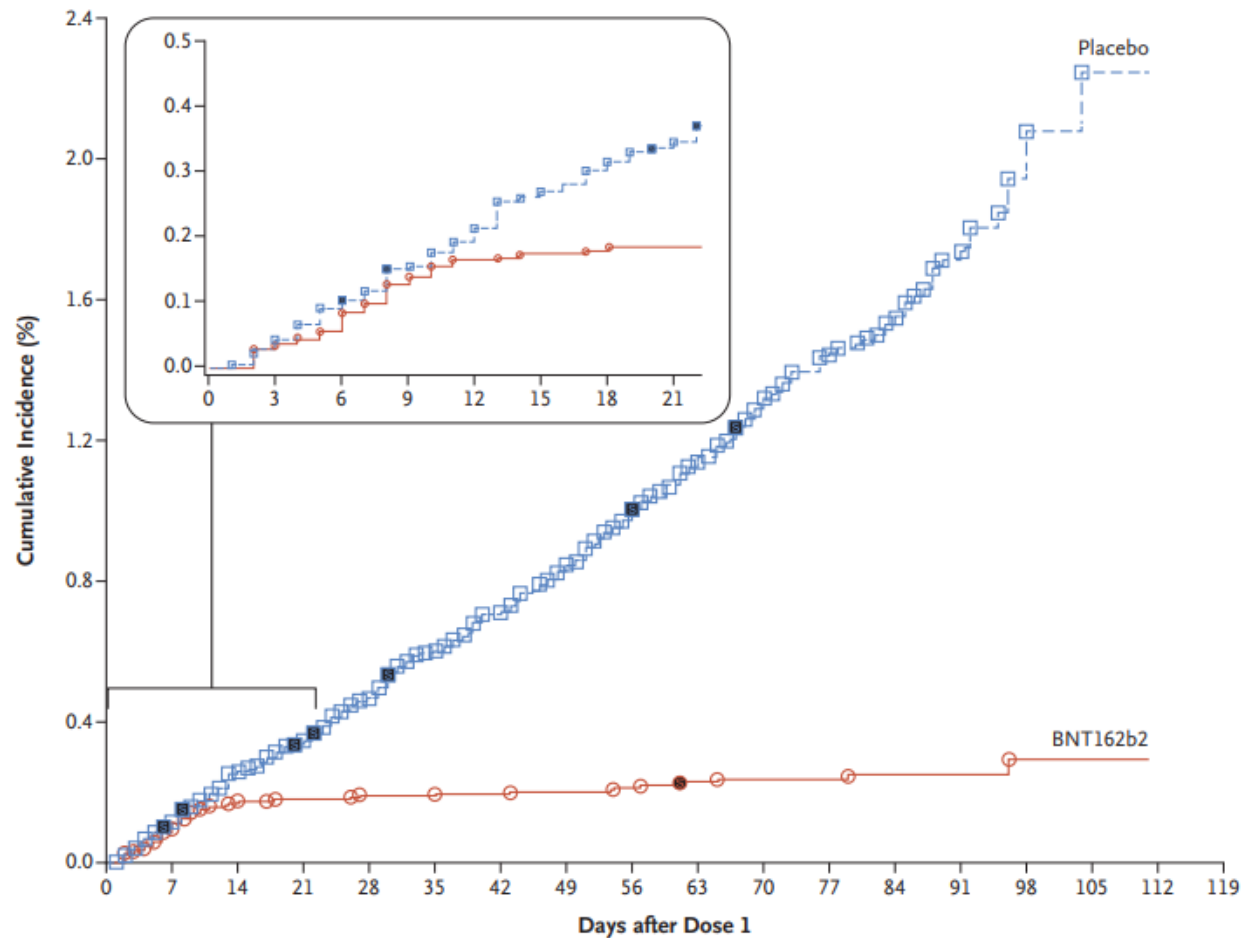
Table 3. Vaccine Efficacy Overall and by Subgroup in Participants without Evidence of Infection before 7 Days after Dose 2.

Efficacy End-Point Subgroup	BNT162b2 (N=18,198)		Placebo (N=18,325)		Vaccine Efficacy, % (95% CI)†
	No. of Cases	Surveillance Time (No. at Risk)*	No. of Cases	Surveillance Time (No. at Risk)*	
Overall	8	2.214 (17,411)	162	2.222 (17,511)	95.0 (90.0–97.9)

VACCINS à ARNm

Comirnaty®

- Après la 1^e dose ?



Efficacy End-Point Subgroup	BNT162b2, 30 µg (N=21,669)		Placebo (N=21,686)		VE (95% CI) percent
	No. of participants	Surveillance time person-yr (no. at risk)	No. of participants	Surveillance time person-yr (no. at risk)	
Covid-19 occurrence					
After dose 1	50	4.015 (21,314)	275	3.982 (21,258)	82.0 (75.6–86.9)
After dose 1 to before dose 2	39		82		52.4 (29.5–68.4)
Dose 2 to 7 days after dose 2	2		21		90.5 (61.0–98.9)
≥7 Days after dose 2	9		172		94.8 (89.8–97.6)

VACCINS à ARNm

Comirnaty®

- Vie réelle, Ecosse :
 - Efficace à 85 %
 - Contre hospitalisation
 - Entre 28 et 34 e jours
 - Après une seule dose

Preprints with THE LANCET

Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People

VACCINS à ARNm

Comirnaty®

- Vie réelle, Israël :
- Efficace à 92 %
- Contre forme sévère
- A plus de 7 jours de la 2d dose

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

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.

Table 2. Estimated Vaccine Effectiveness against Covid-19 Outcomes during Three Time Periods.*

Period	Documented Infection		Symptomatic Illness		Hospitalization		Severe Disease		Death	
	1-RR	Risk Difference	1-RR	Risk Difference	1-RR	Risk Difference	1-RR	Risk Difference	1-RR	Risk Difference
	% (95% CI)	no./1000 persons (95% CI)	% (95% CI)	no./1000 persons (95% CI)	% (95% CI)	no./1000 persons (95% CI)	% (95% CI)	no./1000 persons (95% CI)	% (95% CI)	no./1000 persons (95% CI)
14 to 20 days after first dose	46 (40–51)	2.06 (1.70–2.40)	57 (50–63)	1.54 (1.28–1.80)	74 (56–86)	0.21 (0.13–0.29)	62 (39–80)	0.14 (0.07–0.21)	72 (19–100)	0.03 (0.01–0.07)
21 to 27 days after first dose	60 (53–66)	2.31 (1.96–2.69)	66 (57–73)	1.34 (1.09–1.62)	78 (61–91)	0.22 (0.13–0.31)	80 (59–94)	0.18 (0.10–0.27)	84 (44–100)	0.06 (0.02–0.11)
7 days after second dose to end of follow-up	92 (88–95)	8.58 (6.22–11.18)	94 (87–98)	4.61 (3.29–6.53)	87 (55–100)	0.22 (0.08–0.39)	92 (75–100)	0.32 (0.13–0.52)	NA	NA

VACCINS à ARNm

Comirnaty®

PFIZER AND BIONTECH CONFIRM HIGH EFFICACY AND NO SERIOUS SAFETY CONCERNS THROUGH UP TO SIX MONTHS FOLLOWING SECOND DOSE IN UPDATED TOPLINE ANALYSIS OF LANDMARK COVID-19 VACCINE STUDY

- Persistance de l'efficacité à 6 mois de la 2e dose :
 - Formes symptomatiques : 91.3 %
 - Formes sévères : > 95 %

Rapport de l'ANSM sur le suivi des EI de la vaccination en France



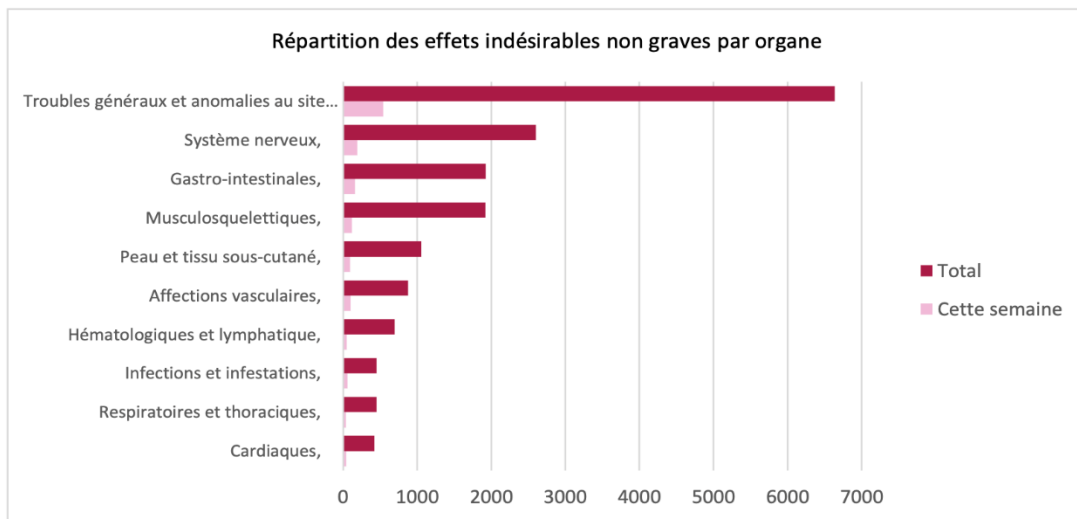
Plus de 11 770 000 injections au 01/04/2021

- Plus de 8 513 000 injections avec COMIRNATY (BioNTech-Pfizer)
- Plus de 801 000 injections avec COVID-19 VACCINE Moderna
- Plus de 2 454 000 injections avec COVID-19 VACCINE AstraZeneca

23551 déclarations EI liés aux vaccins

- 24% EI graves

COMIRNATY vaccin Pfizer/BioNtech



13485 déclarations depuis
le 27 décembre

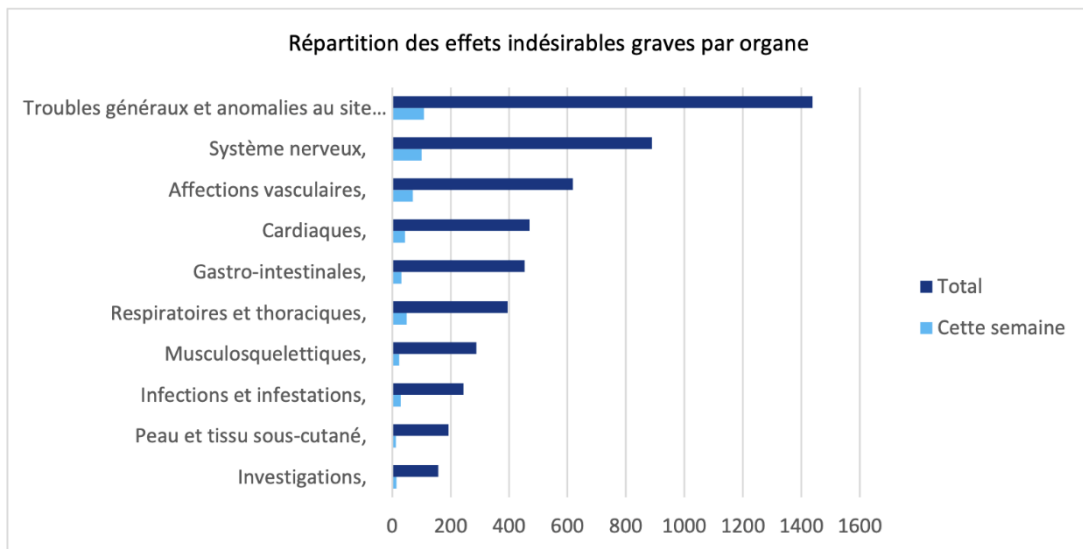
23% EI graves

Réactogénicité =
Fatigue, céphalées, fièvre,
nausées, vomissements et
myalgie

Délai de survenue 24
heures

184 cas d'hypersensibilité

Poussée HTA = signal
potentiel



Zoom sur les effets Effets indésirables graves dits « d'intérêt particulier »

Ces effets sont déjà suivis pour d'autres vaccins en raison de préoccupations émanant des professionnels de santé ou des usagers.

Effets indésirables graves dits « d'intérêt particulier »	Nombre d'effets sur la période* (n=236)	Nombre d'effets Cumulés* (n=1811)	
Cardiomyopathie provoquée par le stress	0	3	Surveillance spécifique
Maladie coronarienne (Cardiopathie ischémique)	4	54	
Insuffisance cardiaque	11	84	
Myocardite	0	7	
Troubles du rythme cardiaque	30	323	
Erythème polymorphe	0	2	
Vasculite	3	15	
Affections hépatiques aiguës	1	20	Surveillance spécifique
Accidents vasculaires cérébraux	31	167	
Embolie pulmonaire	19	77	
Maladie hémorragique	18	111	
Ischémie des membres	12	55	
Thrombocytopénie	5	18	Surveillance spécifique
Thrombose veineuse profonde	28	120	
Arthrite	2	26	
Diabète tout confondu	1	19	Surveillance spécifique
Anosmie ou agueusie	0	5	
Convulsions généralisées	11	50	
Méningoencéphalite	1	3	
Méningite aseptique	0	2	
Paralysie faciale	6	62	
Syndrome de Guillain-Barré	0	2	
Insuffisance rénale aiguë	0	15	
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	0	8	
Mortalité toute cause	32	386	
COVID-19	19	124	
Hypersensibilité et anaphylaxie de grade II et III	2	53	

* À noter qu'à chaque cas notifié correspond une personne ayant manifesté un ou plusieurs effets graves dits « d'intérêt particulier »

VACCINS à ARNm

Moderna®

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine

- A partir du 14 e jour de la 2e dose : 94.1 %

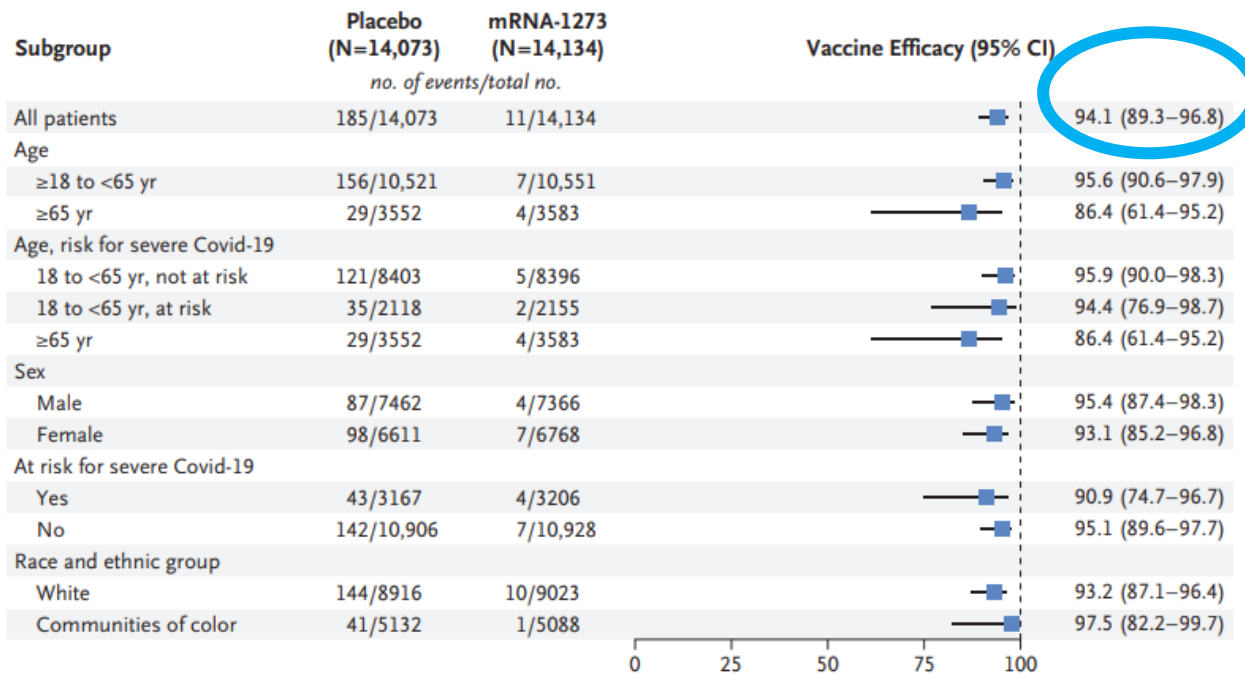


Figure 4. Vaccine Efficacy of mRNA-1273 to Prevent Covid-19 in Subgroups.

VACCINS à ARNm

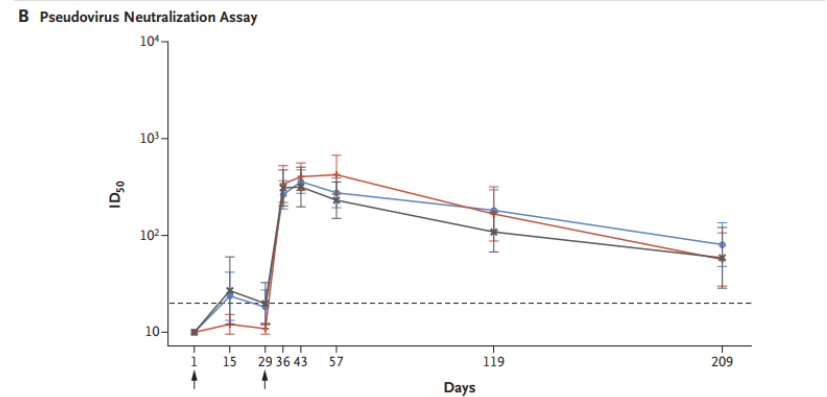
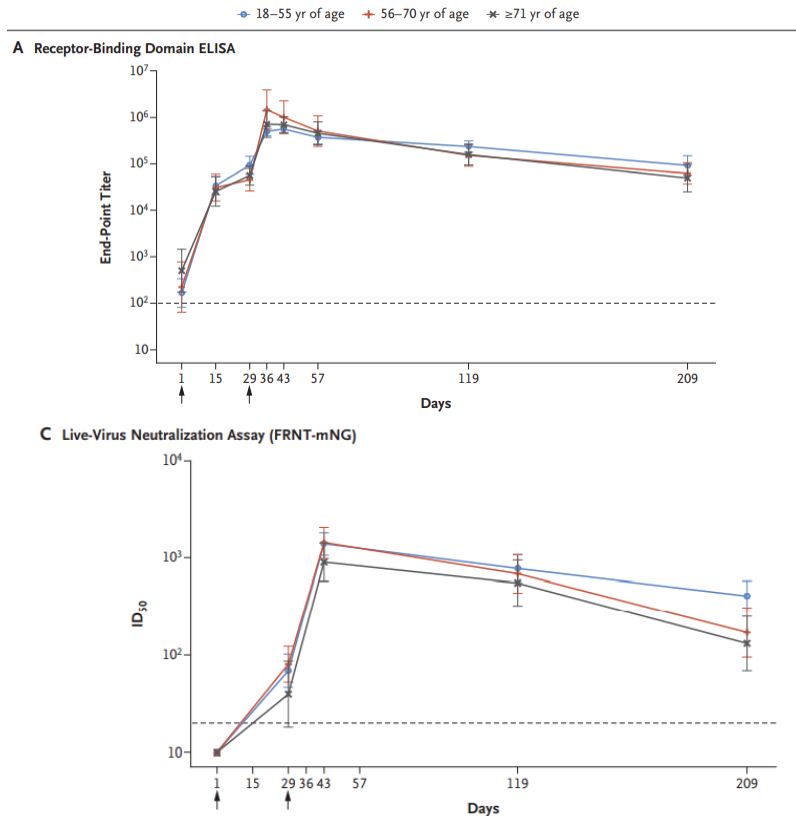
Moderna®

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

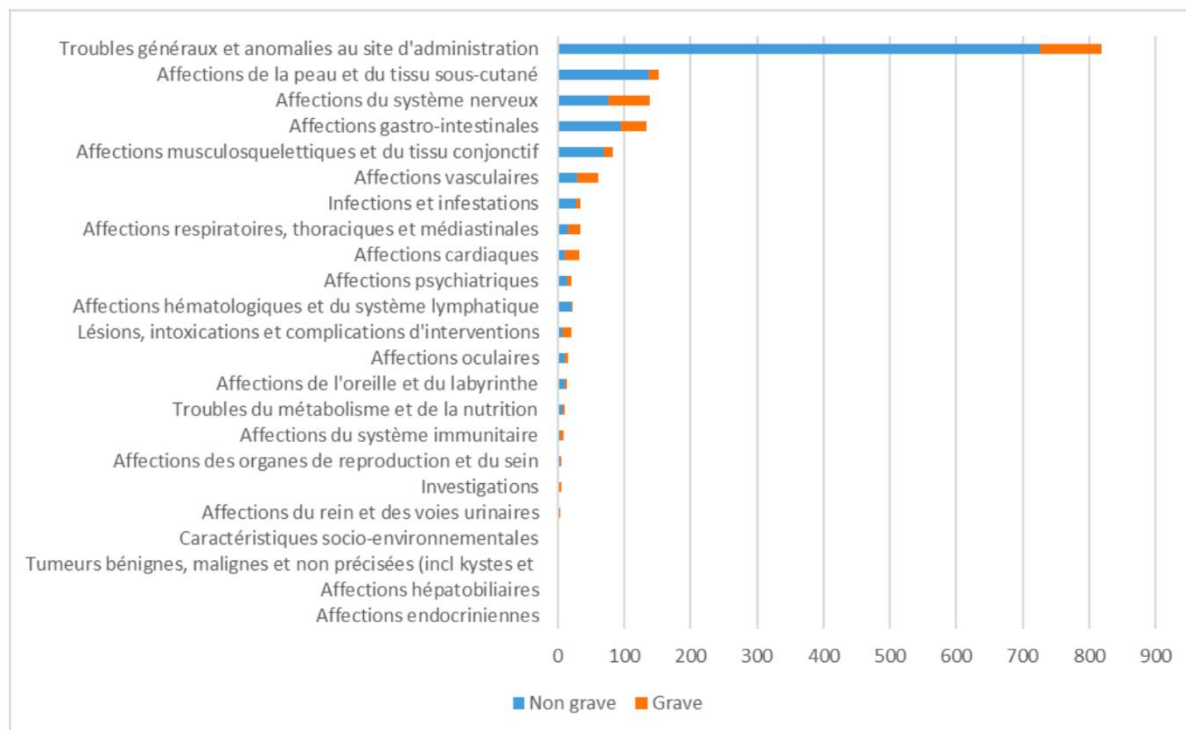
CORRESPONDENCE

Antibody Persistence through 6 Months after the
Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19

- Persistance des Ac 6 mois après la 2 dose



Vaccin MODERNA



730 déclarations depuis le 6 janvier

19% EI graves

Proportion des EI graves plus importante après la 2eme injection

Zoom sur les effets indésirables graves dits « d'intérêt particulier »

Ces effets sont déjà suivis pour d'autres vaccins en raison de préoccupations émanant des professionnels de santé ou des usagers.

Effets indésirables graves dits « d'intérêt particulier »	Nombre d'effets sur la période* (n=21)	Nombre d'effets Cumulés* (n=62)	
Convulsions/ myoclonies	2	9	
Troubles du rythme cardiaque	3	12	Surveillance spécifique
Mort subite	1	6	
Accidents vasculaires cérébraux	4	9	
Thromboembolie	2	9	
Réaction anaphylactique grade II et III	3	4	
Diabète	1	2	Surveillance spécifique
Paralysie faciale	2	5	
Insuffisance cardiaque	0	1	
Hémorragie	0	2	
Echec vaccinal	1	1	
Pneumonie	1	1	
Myélite cervicale	1	1	

* À noter qu'à chaque cas notifié correspond une personne ayant manifesté un ou plusieurs effets graves dits « d'intérêt particulier »

30 cas cumulés de poussée d'HTA

22 cas de zona : apparition entre 4 et 16 jours

VACCINS à ARNm

Comirnaty®

- A 7 jours de la 2^e dose : 95 %
- Vie réelle, Ecosse :
 - Efficace à 85 %, contre hospitalisation
- Vie réelle, Israël :
 - Efficace à 92 %, contre forme sévère

Moderna®

- A partir du 14^e jour de la 2^e dose : 94.1 %

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034577>

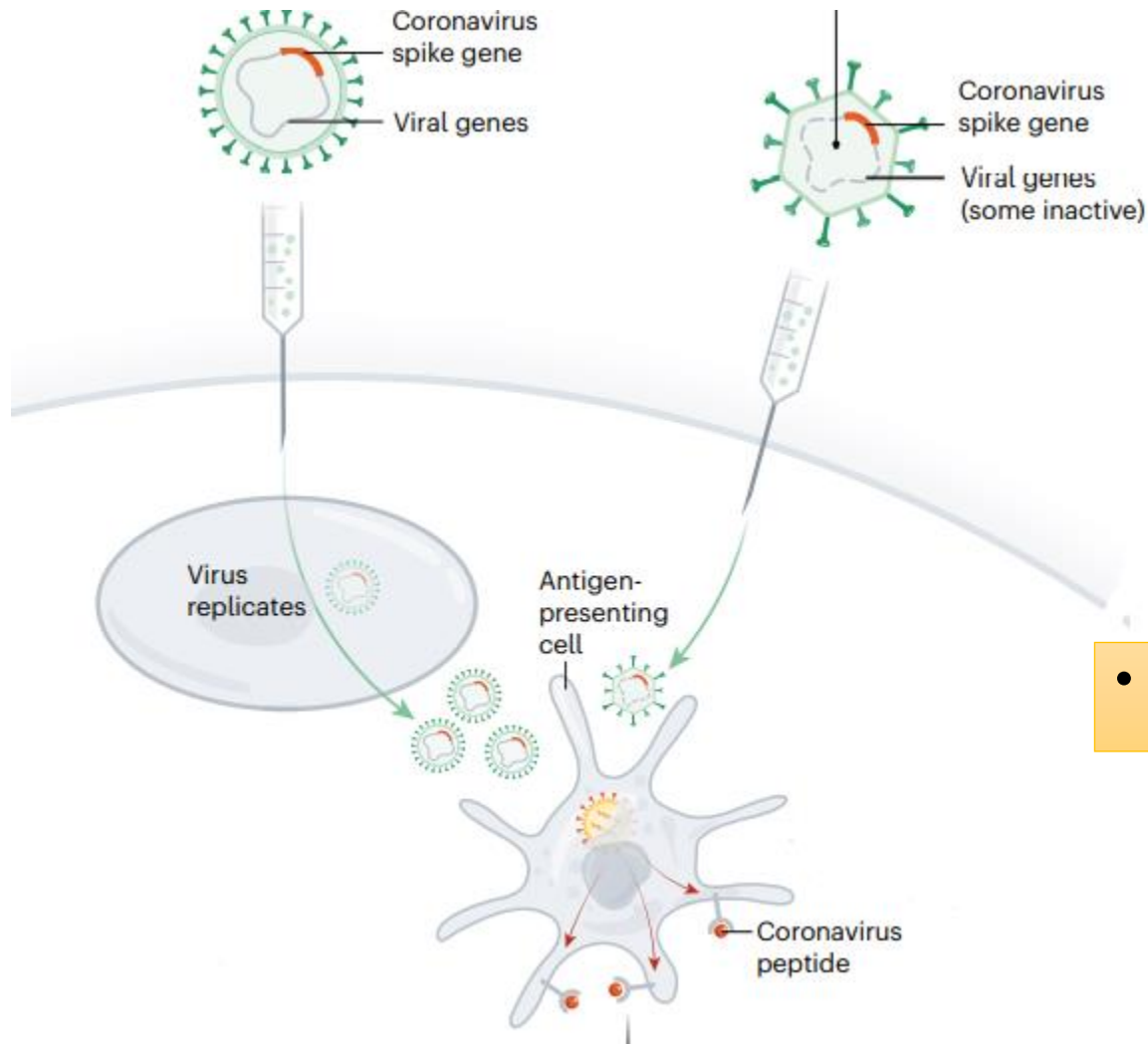
https://www.ed.ac.uk/files/atoms/files/scotland_firstvaccinedata_preprint.pdf

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2101765>

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2035389>

VACCINS à VECTEUR VIRAL
VAXZEVRIA®
JANSSEN®

VACCINS à VECTEUR VIRAL



Les vaccins en pratique

Vaccin Covid 19			
		Vaccin VAXZEVRIA Astra Zeneca	Vaccin JANSSEN
Technologie vaccinale		Vecteur adenovirus non répliatif codant pour la glycoprotéine S	
Présentation		Flacon multidose	
Aspect		Suspension incolore à légèrement brune limpide à légèrement opaque	Suspension incolore à légèrement jaune limpide à très opalescente
Nombre de doses		10 doses de 0,5ml	5 doses de 0,5ml
Conservation	Stockage	Entre 2-8°C	Entre -25°C et -15°C
	Flacon non ouvert Décongelé Ne pas recongeler	Non concerné	3 mois entre 2 et 8°C 12h entre 9 et 25°C
	Flacon ouvert/percuté	48h entre 2 et 8°C 6h à <30°C	6h entre 2 et 8°C 3h à < 25°C
Décongélation		Non concerné	2h entre 2 et 8°C 1h à 25°C
Préparation	Dilution	Non concerné – Prêt à l'emploi	
Transport		Entre 2 et 8°C – éviter les secousses – durée de trajet le plus court possible	
Administration IM		A partir de 18 ans	
Schéma vaccinal		J0 puis S12	Dose unique

VACCINS à VECTEUR VIRAL

THE
LANCET

Vaxzevria®

Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK

- A partir du 15 e jour de la 2^e dose :
62.17 %

	Total number of cases	ChAdOx1 nCoV-19		Control		Vaccine efficacy (CI*)
		n/N (%)	Incidence rate per 1000 person-years (person-days of follow-up)	n/N (%)	Incidence rate per 1000 person-years (person-days of follow-up)	
All LD/SD and SD/SD recipients	131	30/5807 (0.5%)	44.1 (248 299)	101/5829 (1.7%)	149.2 (247 228)	70.4% (54.8 to 80.6)†
COV002 (UK)	86	18/3744 (0.5%)	38.6 (170 369)	68/3804 (1.8%)	145.7 (170 448)	73.5% (55.5 to 84.2)
LD/SD recipients	33	3/1367 (0.2%)	14.9 (73 313)	30/1374 (2.2%)	150.2 (72 949)	90.0% (67.4 to 97.0)‡§
SD/SD recipients	53	15/2377 (0.6%)	56.4 (97 056)	38/2430 (1.6%)	142.4 (97 499)	60.3% (28.0 to 78.2)
COV003 (Brazil; all SD/SD)	45	12/2063 (0.6%)	56.2 (77 930)	33/2025 (1.6%)	157.0 (76 780)	64.2% (30.7 to 81.5)‡
All SD/SD recipients	98	27/4440 (0.6%)	56.4 (174 986)	71/4455 (1.6%)	148.8 (174 279)	62.1% (41.0 to 75.7)

VACCINS à VECTEUR VIRAL

Preprints with THE LANCET

Vaxzevria®

Single dose administration, and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine

- 82.4 % si espacement de 12 semaines entre les deux doses

Symptomatic COVID-19 Cases > 14 days after second dose	N cases	ChAdOx1 nCoV-19	Control	Vaccine Efficacy (95% CI)
Time between first and second dose SD/SD				
< 6 weeks	111	35/3900 (0.9%)	76/3860 (2.0%)	54.9% (32.7%, 69.7%)
6-8 weeks	64	20/1103 (1.8%)	44/1004 (4.4%)	59.9% (32.1%, 76.4%)*
9-11 weeks	43	11/905 (1.2%)	32/957 (3.3%)	63.7% (28.0%, 81.7%)¥
≥12 weeks	53	8/1293 (0.6%)	45/1356 (3.3%)	82.4% (62.7%, 91.7%)†

VACCINS à VECTEUR VIRAL

Preprints with THE LANCET

Vaxzevria®

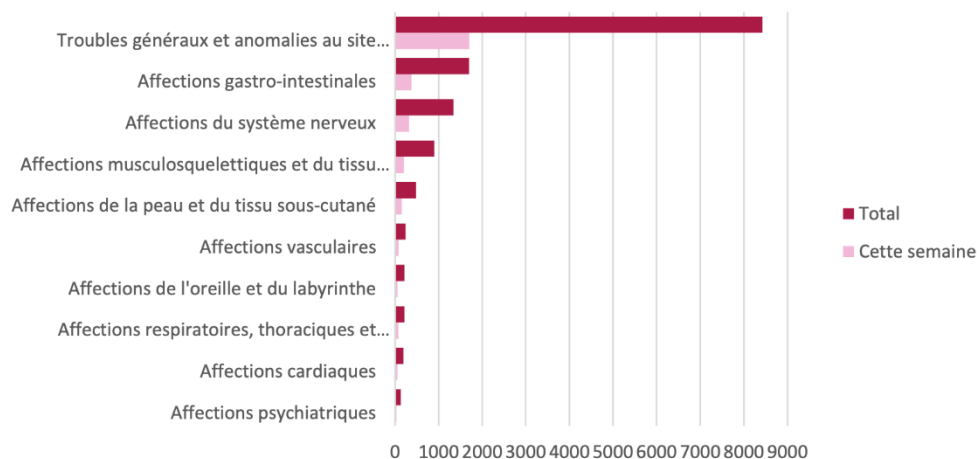
Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People

- En Ecosse : réduction des hospitalisations à 94 % après la 1^e dose

Vaccination status	Person years	Number of events	Age-adjusted Hazard Ratios (95% CI)*	Full-adjusted Hazard Ratios (95% CI)**	Full and inverse propensity adjusted Hazard Ratios (95% CI)***	Vaccine effect (95% CI)
Vaccine dose 1 (28-34 days)	521	2	0.08 (0.02 to 0.33)	0.1 (0.03 to 0.41)	0.06 (0.01 to 0.27)	94% (7 to 99)

VAXZEVRIA vaccin Astra Zeneca

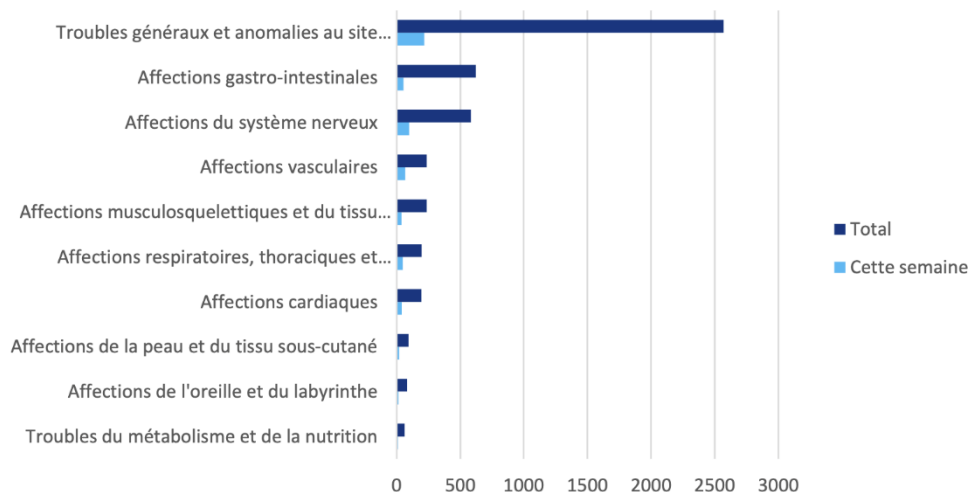
Répartition des effets indésirables non graves par organe



9336 déclarations depuis le
6 février

- Syndromes pseudo-grippaux majoritairement
- Forte intensité : fièvre, courbatures, céphalées
- 66% cas 16-49ans
- Plus de réactogénicité chez les femmes (73% des EI)
- Délai de survenue <24h
- 25% EI grave

Répartition des effets indésirables graves par organe



VAXZEVRIA vaccin Astra Zeneca

Zoom sur les effets indésirables graves dits « d'intérêt particulier »

Ces effets sont déjà suivis pour d'autres vaccins en raison de préoccupations émanant des professionnels de santé ou des usagers.

Effets indésirables graves dits « d'intérêt particulier »	Nombre d'effets sur la période* (n=98)	Nombre d'effets Cumulés* (n=265)
Accidents vasculaires cérébraux	19	33
Thrombocytopénies	4	16
Troubles du rythme cardiaque	13	32
Infarctus du myocarde	2	10
Thrombus intra-cardiaque	0	1
Embolie pulmonaire (EP)	15	33
Thromboses veineuses cérébrales	0	9
Thromboses veineuses splanchniques	0	3
Thromboses veineuses profondes sans EP	29	50
Myo-péricardite	1	2
Méningoencéphalite	0	2
Convulsions	2	10
Paralysie faciale périphérique	1	7
Syndrome de Guillain-Barré	1	1
Réaction anaphylactique de grade II	0	5
Anosmie/agueusie	0	6
Décès	11	45

12 cas
4 décès

Thrombose et vaccin VAXZEVRIA

Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 6-9 April 2021 [← Share](#)

News 09/04/2021

- Les événements thromboemboliques associés à une thrombopénie doivent être considérés comme des **effets indésirables très rares** du vaccin
- Le **rapport bénéfice risque** du vaccin reste **positif** pour la prévention de la COVID 19

Thromboses et vaccin VAXZEVRIA

34 millions de
personnes vaccinées
par ce vaccin

- pharmacovigilance européenne - base EudraVigilance

Événements
thromboemboliques
associés à des
thrombopénies

- 169 cas de thromboses des sinus veineux cérébraux (au 4 avril)
- 53 cas de thromboses de la veine splanchnique (au 4 avril)
- 18 décès (au 22 mars)
- Dans les 15 jours post vaccination
- La plupart des cas femme < 60 ans

Thromboses et vaccin VAXZEVRIA

Recommandations de suivi des signes cliniques

- Dyspnée
- Douleurs thoraciques
- Œdème des membres inférieurs
- Douleurs abdominales persistantes
- Symptômes neurologiques : céphalées persistantes, vision trouble
- Pétéchies près du site d'injection après quelques jours

ORIGINAL ARTICLE

Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination

Andreas Greinacher, M.D., Thomas Thiele, M.D., Theodore E. Warkentin, M.D., Karin Weisser, Ph.D., Paul A. Kyrle, M.D., and Sabine Eichinger, M.D.

- We report findings in five patients who presented with venous thrombosis and thrombocytopenia 7 to 10 days after receiving the first dose of the ChAdOx1 nCoV-19 adenoviral vector vaccine against coronavirus disease 2019 (Covid-19). The patients were health care workers who were 32 to 54 years of age. **All the patients had high levels of antibodies to platelet factor 4–polyanion complexes;** however, they had had no previous exposure to heparin. Because the five cases occurred in a population of more than 130,000 vaccinated persons, we propose that they represent a rare vaccine-related variant of spontaneous heparin-induced thrombocytopenia that we refer to as vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia.
- Lien entre vaccin et accident thrombotique d'origine immunologique (thrombocytopénie thrombotique immunitaire) médiée par des anticorps activant les plaquettes contre PF4

VACCINS à VECTEUR VIRAL

Janssen®

A Study of Ad26.COV2.S for the Prevention of SARS-CoV-2-Mediated COVID-19 in Adult Participants (ENSEMBLE)

- Dès J 14 post vaccin
 - 66.9 % efficacité : formes symptomatiques
 - 76.7 % efficacité : formes sévères
 - 93.1 % efficacité : formes avec hospitalisation

Sous-groupe	COVID-19 Vaccine de Janssen N=19 630		Placebo N=19 691		Efficacité du vaccin en % (IC 95 %) (c)
	Cas covid 19 (n)	Personne- Années	Cas covid 19 (n)	Personne- Années	
14 jours après la vaccination					
Tous les sujets (a)	116	3 116,57	348	3 096,12	66,9 (59,03, 73,40)

VACCINS à VECTEUR VIRAL

Vaxzevria®

- A partir du 15 e jour de la 2^e dose : 62.17 %
- 82.4 % si espacement de 12 semaines entre les deux doses
- En Ecosse : réduction des hospitalisations à 94 % après la 1^e dose

Janssen®

- Dès J 14 post vaccin
 - 66.9 % efficacité : formes symptomatiques
 - 76.7 % efficacité : formes sévères
 - 93.1 % efficacité : formes avec hospitalisation

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32661-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32661-1/fulltext)
https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3777268

https://www.ed.ac.uk/files/atoms/files/scotland_firstvaccinedata_preprint.pdf
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04505722>

Autres effets indésirables

Réactivation virale

- ZONA
- Signal particulier suivi par les CRPV/ANSM
- Apparition en médiane à 5,5 jours de l'infection
 - Int J Dermatol 2020 F Tartari et al. **Herpes zoster in COVID-19-positive patients**
 - Lymphopénie concomitante

> [Int J Infect Dis.](#) 2021 Mar;104:732-733. doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.033. Epub 2021 Feb 11.

Increased number of Herpes Zoster cases in Brazil related to the COVID-19 pandemic

Célia Márcia Fernandes Maia ¹, Nelson Pereira Marques ², Edson Hilan Gomes de Lucena ³, Luiz Fernando de Rezende ⁴, Daniella R Barbosa Martelli ⁴, Hercílio Martelli-Júnior ⁵

> [J Cosmet Dermatol.](#) 2021 Feb 27. doi: 10.1111/jocd.14035. Online ahead of print.

Herpes zoster following inactivated COVID-19 vaccine: A coexistence or coincidence?

Ecem Bostan ¹, Basak Yalici-Armagan ¹

Réactivation virale

Mécanisme avancé = épuisement lymphocytaire

Journal List > Cell Mol Immunol > v.17(5); 2020 May > PMC7091858

Cellular & Molecular Immunology



[Cell Mol Immunol](#). 2020 May; 17(5): 533–535.

Published online 2020 Mar 19. doi: [10.1038/s41423-020-0402-2](#)

PMCID: PMC7091858

PMID: [32203188](#)

Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients

Meijuan Zheng,^{✉1} Yong Gao,² Gang Wang,¹ Guobin Song,¹ Siyu Liu,¹ Dandan Sun,¹ Yuanhong Xu,^{✉1} and Zhigang Tian^{✉3,4}

[J Infect Dis](#). 2020 Mar 30 : jiaa150.

Published online 2020 Mar 30. doi: [10.1093/infdis/jiaa150](#)

PMCID: PMC7184346

PMID: [32227123](#)

Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia

Fan Wang,¹ Jiayan Nie,¹ Haizhou Wang,¹ Qiu Zhao,¹ Yong Xiong,² Liping Deng,² Shihui Song,² Zhiyong Ma,² Pingzheng Mo,² and Yongxi Zhang²

Pendant la COVID, épuisement des T CD8 et des NK par surexpression de la NKG2A

Total lymphocytes, CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells, B cells, and natural killer (NK) cells decreased in COVID-19 patients

nature > scientific reports > articles > article

Article | [Open Access](#) | Published: 08 November 2017

Decreased absolute numbers of CD3⁺ T cells and CD8⁺ T cells during aging in herpes zoster patients

Li Wei, Jianguang Zhao, Wei Wu, Yu Zhang, Xuyan Fu, Lifeng Chen & Xiaoting Wang 

zona associé à une diminution des
CD8+

[Int J Dermatol.](#) 2020 Jun 12 : 10.1111/ijd.15001.

doi: [10.1111/ijd.15001](https://doi.org/10.1111/ijd.15001) [Epub ahead of print]

PMCID: PMC7307064

PMID: [32530063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32530063/)

Herpes zoster in COVID-19-positive patients

[Federico Tartari](#), MD, ¹ [Alberto Spadotto](#), MD, ² [Corrado Zengarini](#), MD, ¹ [Rossana Zanoni](#), MD, ² [Alba Guglielmo](#), MD, ¹ [Alexander Adorno](#), MD, ² [Cinzia Valzania](#), MD, ² and [Alessandro Pileri](#), MD, PhD ¹

A possible explanation for varicella-zoster virus (VZV) reactivation may be the decrease in absolute lymphocyte number, especially CD3⁺ CD8⁺ lymphocyte due to SARS-CoV-2 infection.

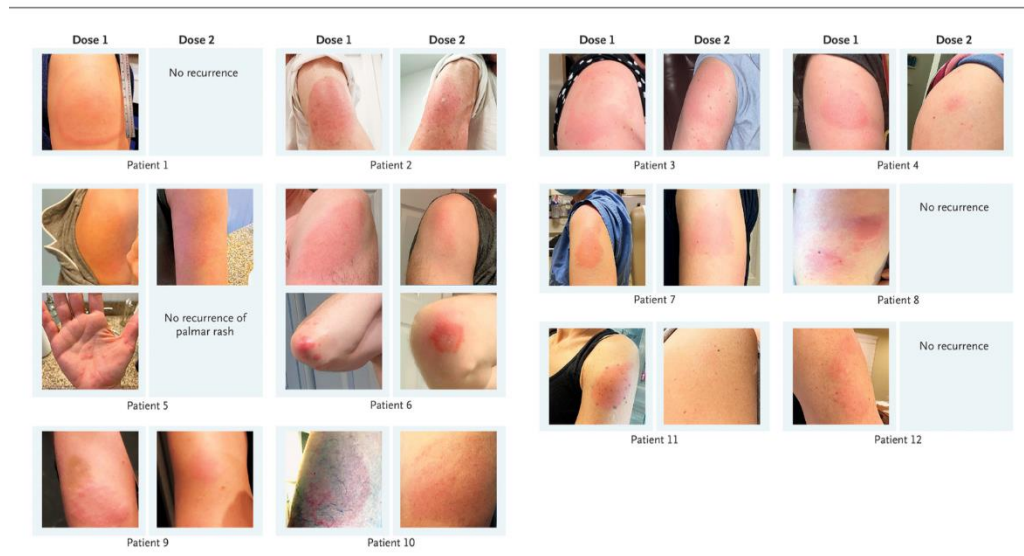
Bras COVID



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

CORRESPONDENCE

Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2



Réactions cutanées retardées avec le vaccin MODERNA > 8 jours

- différentes des réactions immédiates au site d'injection (induration, erythème résolutifs en 5 jours)
- 0,8% dans l'étude de phase 3 après la première dose et 0,2% après la deuxième dose

Hypersensibilité retardée lymphocyte T médié

Traitement locaux, antihistaminiques, corticoides locaux ou oraux

Autres signaux suivis – Safety signal

Syndrome de fuites capillaires (Vaxzevria)

- 5 cas dans la base européenne de pharmacovigilance
- Pas de lien établi encore

Événements thromboemboliques (Vaccin Janssen)

- 4 cas aux USA (1 en essai clinique et 3 en vie réelle)

Réactivation virales

- 31 cas zona et 2 cas de réactivation herpétique VAXZEVRIA
- 71 cas zona avec COMIRNATY
- 22 cas zona avec le vaccin MODERNA

Paralysie faciale (Vaxzevria)

- mentionnée pour les ARNm dans les RCP

VACCINS ET VARIANTS

VACCINS ET VARIANTS VOC

E484K

B.1.1.7 variant



- 14 Décembre 2020
- UK
- 23 mutations, 17 AA

B.1.351 variant



- 18 Décembre 2020
- Afrique Sud
- 23 mutations, 17 AA

P.1 variant



- 12 Janvier 2021
- Brésil
- 35 mutations, 17 AA

VACCINS ET VARIANTS VOC

CORRESPONDENCE

New SARS-CoV-2 Variants — Clinical, Public Health, and Vaccine Implications

VACCINS ET VARIANTS VOC

Table 1. Summary Results on SARS-CoV-2 Vaccine Trial Efficacy and Viral Neutralization of the B.1.1.7, P.1, and 501Y.V2 Variants, as Compared with Preexisting Variants.*

Vaccine (Company)	Preexisting Variants			Neutralization by Pseudovirion or Live Viral Plaque Assay			Efficacy in Settings with 501Y.V2 Variant
	Sample Size	Efficacy in Preventing Clinical Covid-19	Efficacy in Preventing Severe Covid-19	B.1.1.7 Variant	P.1 Variant	501Y.V2 Variant	
	<i>no.</i>	<i>% (no. of events with vaccine vs. placebo)</i>					<i>%</i>
Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson)	43,783	66 (NA)	85 (NA)	NA	NA	NA	57†, 85‡
BNT162b2 (Pfizer)	34,922	95 (8 vs. 162)	90 (1 vs. 9)	Decrease by 2×	Decrease by 6.7×	Decrease by ≤6.5×	NA
mRNA-1273 (Moderna)	28,207	94 (11 vs. 185)	100 (0 vs. 30)	Decrease by 1.8×	Decrease by 4.5×	Decrease by ≤8.6×	NA
Sputnik V (Gamaleya)	19,866	92 (16 vs. 62)	100 (0 vs. 20)	NA	NA	NA	NA
AZD1222 (AstraZeneca)	17,177	67 (84 vs. 248)	100 (0 vs. 3)	NA	NA	Decrease by ≤86× to complete immune escape	22§
NVX-CoV2373 (Novavax)	15,000	89 (6 vs. 56)	100 (0 vs. 1)	Decrease by 1.8×	NA	NA	49§
CoronaVac (Sinovac)¶							
Brazil	12,396	51 (NA)	100 (NA)	NA	NA	NA	NA
Turkey	7,371	91 (3 vs. 26)	NA	NA	NA	NA	NA
BBIBP-CorV (Sinopharm)	NA	79 (NA)	NA	NA	NA	Decrease by 1.6×	NA

* Data were available up to March 18, 2021. The definitions of mild, moderate, and severe coronavirus disease 2019 (Covid-19) vary across the vaccine trials. A list of references associated with these vaccines is provided in the Supplementary Appendix, available with the full text of this letter at NEJM.org. NA denotes not available, and SARS-CoV-2 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

† Shown is the efficacy of the vaccine, as compared with placebo, against moderate-to-severe Covid-19.

‡ Shown is efficacy of the vaccine, as compared with placebo, against severe Covid-19 and hospitalization.

§ Shown is efficacy of the vaccine, as compared with placebo, against symptomatic Covid-19.

¶ Data are shown separately for the trial sites in Brazil and Turkey.

VACCINS ET VARIANTS VOC

- Souche initiale
 - Efficacité > 80 %
 - Comirnaty® et Moderna®
 - Vaxzevria®
 - Efficacité > 65 %
 - Janssen®

VACCINS ET VARIANTS VOC

- Variant



- Efficacité in vitro Comirnaty® et Moderna®
- Efficacité dans les études pour le vaccin Comirnaty®
- Efficacité dans les études pour le vaccin Vaxzevria®

- Variant



- Efficacité dans les essais cliniques pour le vaccin Janssen®
- Efficacité dans les études pour le vaccin Comirnaty®

- Variant



- Efficacité dans les essais cliniques pour le vaccin Janssen®



Covid-19 : quelle stratégie de vaccination face aux variants du SARS-CoV-2 ?

COMMUNIQUÉ DE PRESSE - Mis en ligne le 09 avr. 2021

- Guyane, Mayotte et La Réunion : vaccin ARNm
 - Variant sud-africain ~ moitié des cas
- Moselle : Comirnaty[®], Moderna[®], Janssen[®]
 - Variant sud-africain = 35 %
- Le reste du territoire national :
 - Variant sud-africain < 20 % : Pas de changement



VACCINS ET TRANSMISSION ?

VACCINS ET TRANSMISSION ?

- Des arguments pour penser à un effet bénéfique de la vaccination :
 - Les essais pour les AMM ne sont pas faits pour cet objectif mais
 - Moindre incidence des asymptomatiques positifs
 - Moindre incidence des formes sévères : diminution transmission ?

VACCINS ET TRANSMISSION ?

- Des arguments pour penser à un effet bénéfique de la vaccination :
 - Les essais pour les AMM ne sont pas faits pour cet objectif mais
 - Moindre incidence des asymptomatiques positifs
 - Moindre incidence des formes sévères : diminution transmission ?
 - Les études en vie réelle :
 - Moins d'asymptomatiques : 92 % efficacité sur asymptomatiques

Table 2. Estimated Vaccine Effectiveness against Covid-19 Outcomes during Three Time Periods.*

Period	Documented Infection		Symptomatic Illness		Hospitalization		Severe Disease		Death	
	1-RR	Risk Difference	1-RR	Risk Difference	1-RR	Risk Difference	1-RR	Risk Difference	1-RR	Risk Difference
	% (95% CI)	no./1000 persons (95% CI)	% (95% CI)	no./1000 persons (95% CI)	% (95% CI)	no./1000 persons (95% CI)	% (95% CI)	no./1000 persons (95% CI)	% (95% CI)	no./1000 persons (95% CI)
14 to 20 days after first dose	46 (40–51)	2.06 (1.70–2.40)	57 (50–63)	1.54 (1.28–1.80)	74 (56–86)	0.21 (0.13–0.29)	62 (39–80)	0.14 (0.07–0.21)	72 (19–100)	0.03 (0.01–0.07)
21 to 27 days after first dose	60 (53–66)	2.31 (1.96–2.69)	66 (57–73)	1.34 (1.09–1.62)	78 (61–91)	0.22 (0.13–0.31)	80 (59–94)	0.18 (0.10–0.27)	84 (44–100)	0.06 (0.02–0.11)
7 days after second dose to end of follow-up	92 (88–95)	8.58 (6.22–11.18)	94 (87–98)	4.61 (3.29–6.53)	87 (55–100)	0.22 (0.08–0.39)	92 (75–100)	0.32 (0.13–0.52)	NA	NA

VACCINS ET TRANSMISSION ?

- Des arguments pour penser à un effet bénéfique de la vaccination :
 - Les essais pour les AMM ne sont pas faits pour cet objectif mais
 - Moindre incidence des asymptomatiques positifs
 - Moindre incidence des formes sévères : diminution transmission ?
 - Les études en vie réelle :
 - Moins d'asymptomatiques
 - Une étude UK sur transmission dans les domiciles de soignants :
 - Avec les vaccins Comirnaty® et Vaxzevria®
 - Comparaison nombre Covid + au sein des domiciles de soignants vaccinés et ceux non vaccinés
 - Réduction du nombre de Covid 19 + au sein des domiciles de soignants vaccinés

SITUATIONS PARTICULIERES

VACCINS et GROSSESSE

- Etude USA femmes enceintes et allaitantes
 - Vaccins ARNm
 - Immunité humorale solide
 - Immunogénécité et réactogénécité : idem non enceinte
 - Transfert de l'immunité : placenta et lait
- Détection IgG dans le sang de cordon

Journal Pre-proof

COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study

Kathryn J. Gray, MD PhD, Evan A. Bordt, PhD, Caroline Atyeo, BS, Elizabeth Deriso, PhD, Babatunde Akinwunmi, MD MPH MSc, Nicola Young, BA, Araxta Medina Baez, BS, Lydia L. Shook, MD, Dana Cvrk, CNM, Kaitlyn James, PhD, MPH, Rose De Guzman, PhD, Sara Brigida, BA, Khady Diouf, MD, Ilona Goldfarb, MD MPH, Lisa M. Bebell, MD, Leel M. Yonker, MD, Alessio Fasano, MD, S. Alireza Rabi, MD, Michal A. Elovitz, MD, Galit Alter, PhD, Andrea G. Edlow, MD, MSc



Newborn antibodies to SARS-CoV-2 detected in cord blood after maternal vaccination – a case report

Gilbert Paul¹ and Rudnick Chad^{1,2*}

VACCINS et GROSSESSE



- Vaccination des femmes enceintes : CP 8 mars 2021



- Grossesse au cas par cas, surtout si exposition ou comorbidités (> 35 ans, obésité, diabète) : ARNm ou Janssen[®]
- Allaitement : possible

DGS 3 Avril 2021

- Population prioritaire dès 2^e trimestre de grossesse, avec ou sans comorbidités

DGS 3 Avril
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/reponses_rapides_dans_le_cadre_de_la_covid-19_-_demarche_medicale_pour_la_vaccination_contre_la_covid-19_premieres_phases.pdf

<https://www.infections-grossesse.com/coronavirus>

Après la 1^e dose de Vaxzevria chez les < 55 ans?



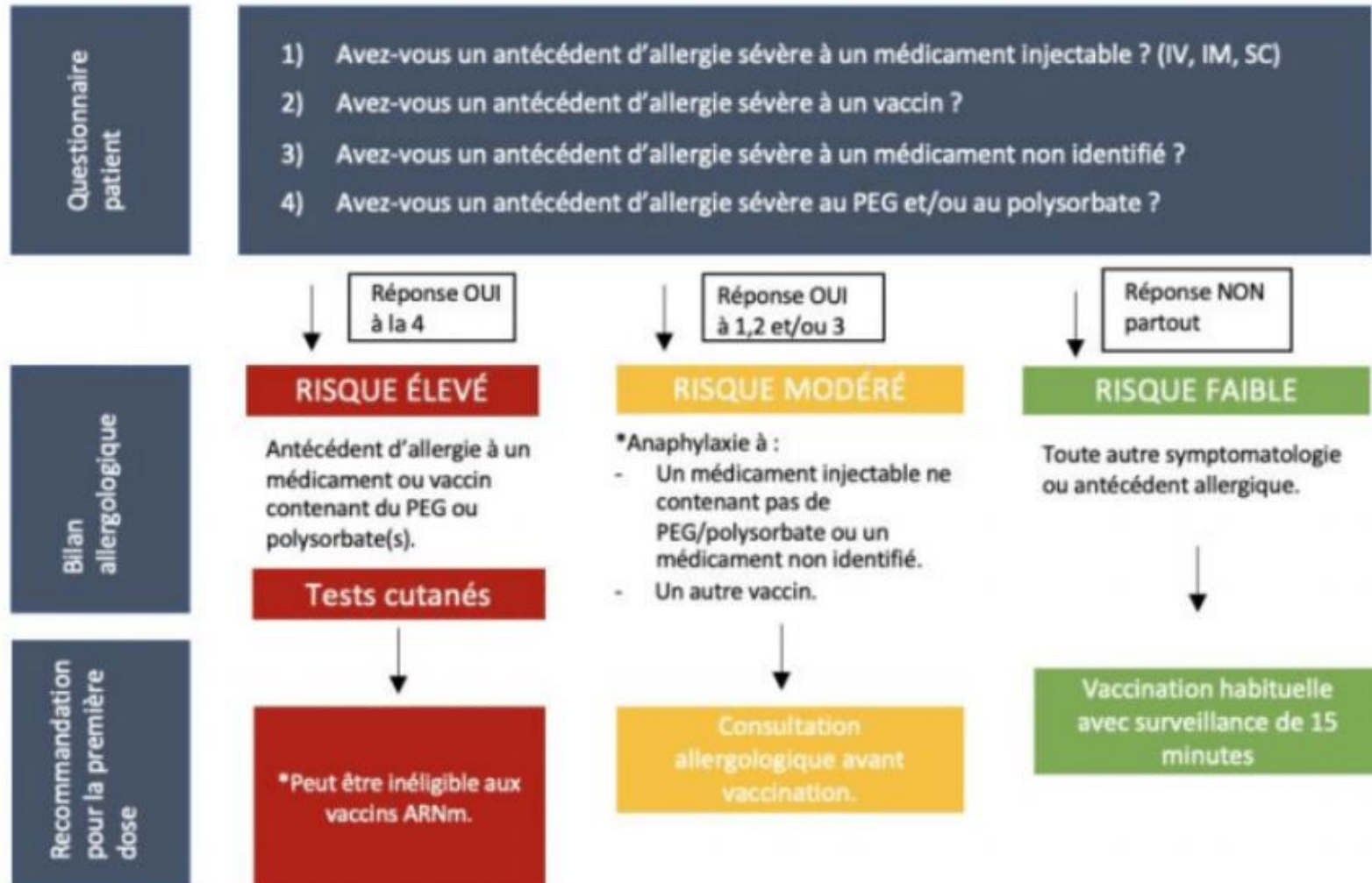
Covid-19 : quelle stratégie vaccinale pour les moins de 55 ans ayant déjà reçu une dose d'AstraZeneca ?

COMMUNIQUÉ DE PRESSE - Mis en ligne le 09 avr. 2021

DGS 11 Avril 2021

- Vaccins ARNm
- Délai 12 semaines
- *Prime-boost*-hétérologue
- Même cible = Protéine S

VACCINS ET ALLERGIES



Allergie et vaccin à ARNm

REVIEW ARTICLE



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines

Mariana C. Castells, M.D., Ph.D., and Elizabeth J. Phillips, M.D.



Implication du PEG et des polysorbates

- Polyoxyéthylènes-glycols PEG ou macrogol
 - Polymères de l'oxyde d'éthylène et d'eau
- Viscosité croît avec le poids moléculaire
 - 200 à 600 liquide à viscosité croissante
 - 800 à 1500 onctueux
 - 4000 à 6000 cireux
 - > 20000 solides = cire ou paraffine
- Très solubles dans l'eau ou l'éthanol. VS insolubles dans les huiles
- PEG combinés = agents émulsifs

Dans les médicaments

- Injectables : solvants (PEG 200 à 400)
- Comprimés (PEG 4000 ou 6000)
= lubrifiants ou liants
 - Intérêt pour la dissolution dans l'eau
- Suppositoires (PEG solides 4000 à 6000)
- Crème, pommade

Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 - Démarche médicale pour la vaccination contre la Covid-19 – Premières phases

- IC avec ATCD C19 : une seule injection entre 3 et 6 mois, proche 6 m
- ID avec ATCD C19 : 2 injections à 3 mois de l'infection
- Si infection C19 après la 1^e dose : 2^e entre 3 et 6 mois, proche 6 mois
- Personne contact : se faire tester avant vaccination
- Intervalle de 14 jours avec autre vaccin (avant et après)

Avis n° 2021.0025/AC/SEESP du 1^{er} avril 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'édition 2021 du calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales

- Poursuivre le schéma quelque soit le délai quand le délai minimal est respecté

ACTUALITES DGS 11 AVRIL 2021

ACTUALITES DGS 11 AVRIL 2021

- Délai entre 2 doses des vaccins ARNm :
 - Espacement maximal de 6 semaines
 - Si sujet sévèrement ID avis médical pour discuter 28 jours de délai
- Délai entre 2 doses Vaxzevria[®] : 12 semaines
- 3^e dose recommandée pour ID et ARN m :
 - TOS, transplantés récentes de moelle osseuse, dialysés, MAI sous IS fort de type anti-CD20 ou anti-métabolites
 - A 4 semaines de la 2e dose ou dès que possible si délai dépassé
- ATCD infection et ID ou résidents EHPAD et USLD :
 - Schéma à deux doses, à trois mois
- Schéma Janssen[®] : une seule dose