



COVID-19

Vaccination

26/01/2021

Dr Julia BROCHARD – LIBOIS
Infectiologue
CH ST Nazaire

Liens d'intérêt

Aucun



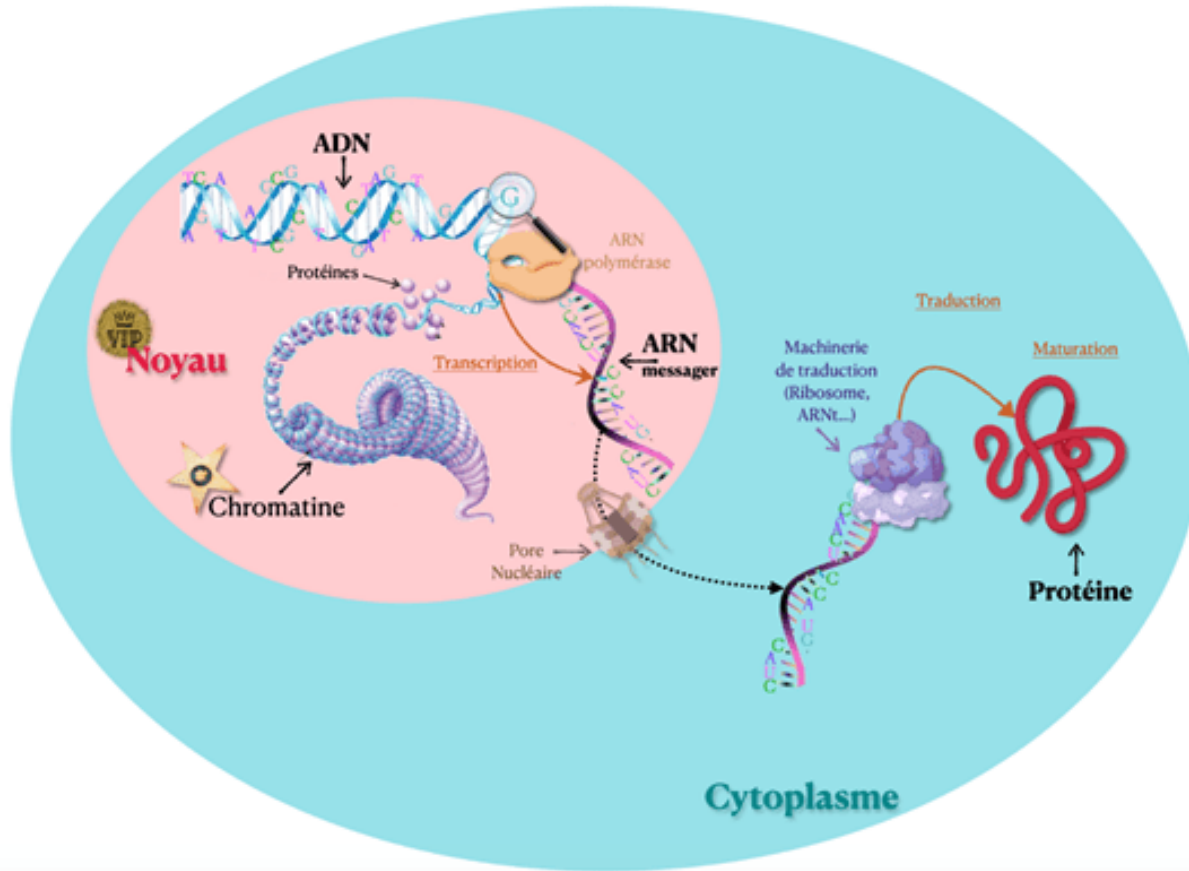
Pour l'iconographie



Le Monde



Repartons de la base



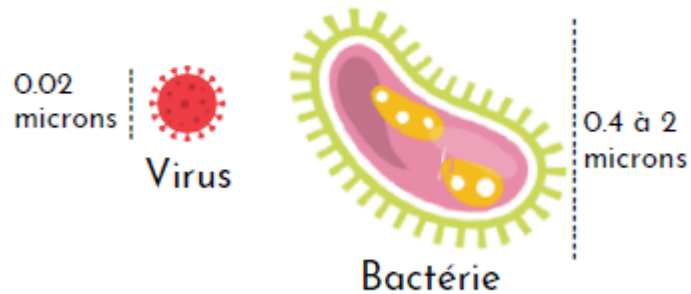
ADN : Acide DésoxyriboNucléique (2 brins)

ARN : Acide RiboNucléique (moins stable, 1 brin, sert de support intermédiaire (messenger))

Le coronavirus est un virus

Un virus est agent infectieux, un microbe, différent d'une bactérie.

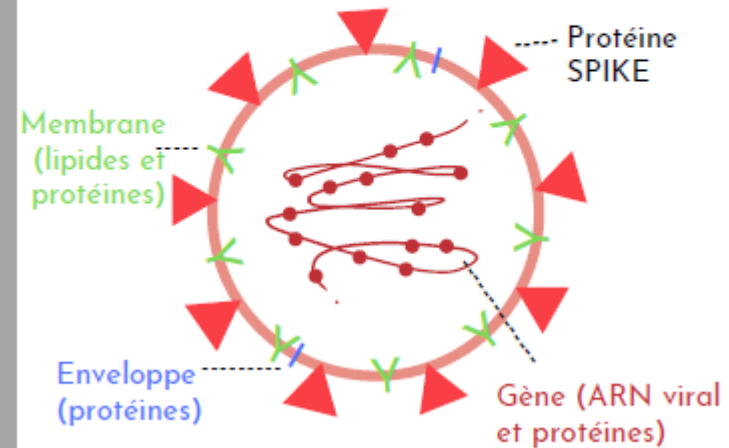
Le coronavirus est un virus respiratoire.



1 micron = 0.000001 m = 1 millionième de mètre

De quoi est-il composé ?

C'est un virus à ARN, fait de protéines, de lipides et de son gène.



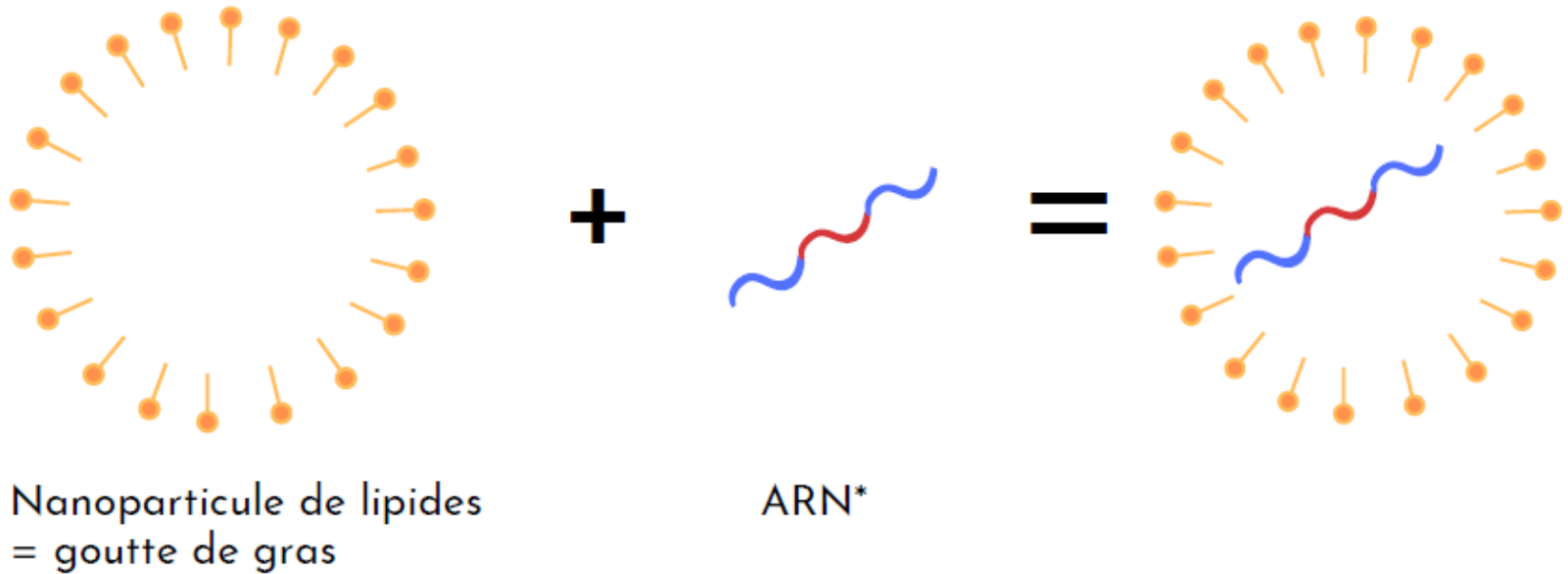
Virus à ARN :

- Grippe
- Rougeole
- VRS (bronchiolite)
- Hépatite C
- VIH
- ...

Virus à ADN :

- Herpes (HSV)
- Varicelle – zona (VZV)
- Hépatite B
- ...

Fabrication du vaccin



Ce n'est pas tout l'ARN du virus qui est inclus, seulement la partie d'ARN codant pour la protéine S (spike) qui est à la surface

Lipides : cholestérol et PEG

Fabrication du vaccin

Avantages :

- Pas besoin de cultiver le virus
- Production plus facile et donc plus rapide et à plus grande échelle
- Possibilité de modifier la séquence ARN en fonction des éventuelles mutations
- ARN rapidement détruit par les cellules

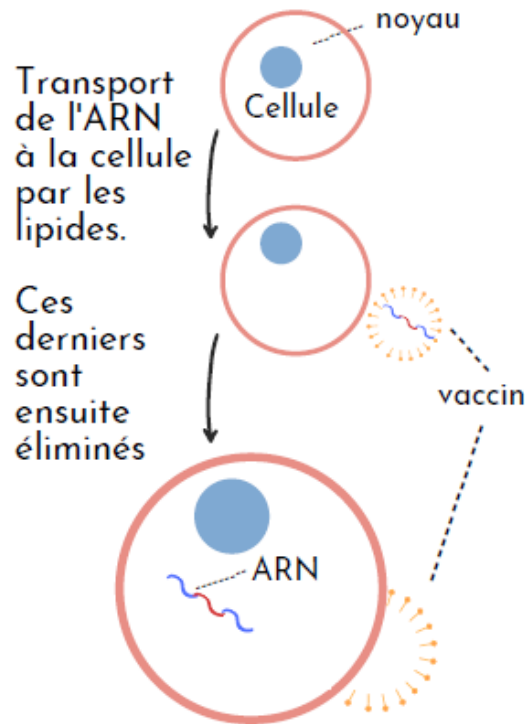
Inconvénients :

- ARN très instable nécessite une conservation en congélation (-80°C pour celui de PFIZER, -20°C pour le MODERNA)

Fonctionnement du vaccin

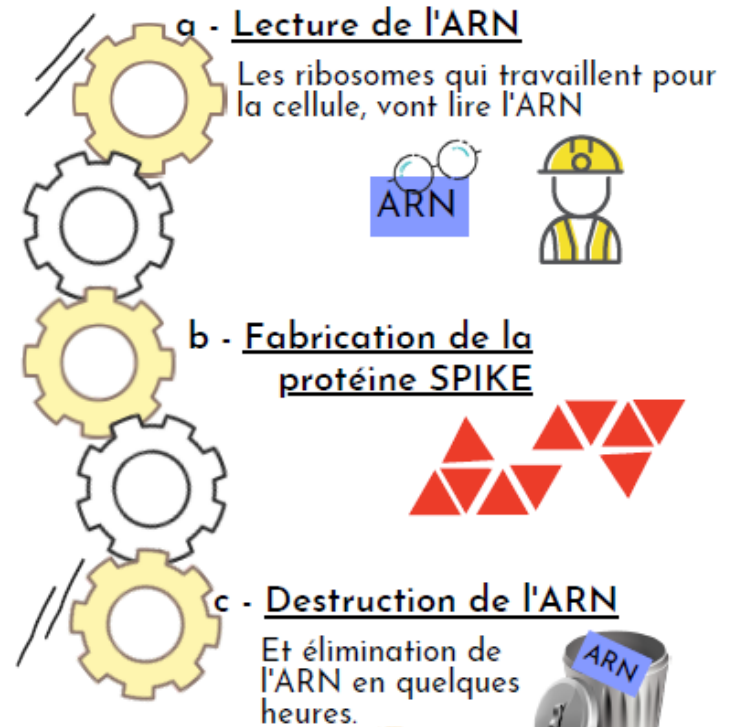


Vaccination



Transport de l'ARN à la cellule par les lipides.

Ces derniers sont ensuite éliminés



a - Lecture de l'ARN

Les ribosomes qui travaillent pour la cellule, vont lire l'ARN



b - Fabrication de la protéine SPIKE



c - Destruction de l'ARN

Et élimination de l'ARN en quelques heures.



Fonctionnement du vaccin



Cette protéine SPIKE n'est qu'une partie du virus.

Elle ne rend pas malade.



Anticorps

+



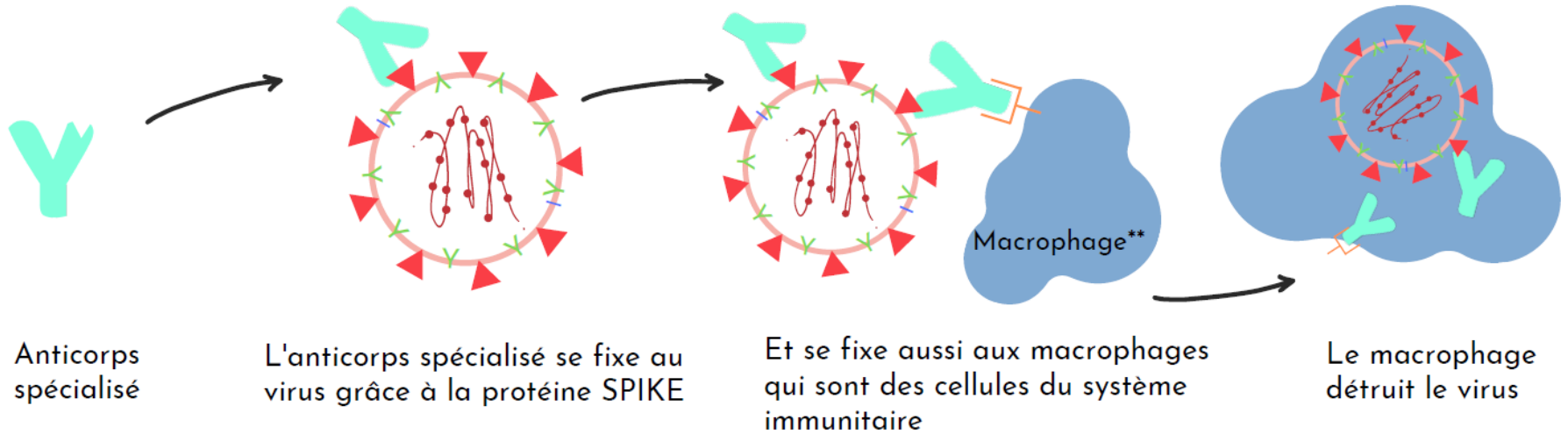
Protéine SPIKE

=



L'anticorps devient spécialiste de la protéine SPIKE

Fonctionnement du vaccin



** Grosse cellule, pouvant phagocyter (digérer/manger) des particules étrangères à l'organisme

Quelle efficacité ?

- 2 essais (43000 et 30000 participants = > 70 000 participants)
- Efficacité de **95%** sur les formes symptomatiques
 - 8 cas chez vaccinés vs 196 cas chez non vaccinés pour le vaccin Pfizer
 - 11 cas chez vaccinés vs 185 cas chez non vaccinés pour le vaccin Moderna
- Efficacité de **89%** sur formes sévères

Quelle efficacité sur les infections asymptomatiques et la transmission ?

- Pas de données car pas de PCR systématiques répétées après vaccination
- Pas de données sur le portage et la transmission

- *Données avec vaccin AstraZeneca (vecteur viral) : protection 60% contre formes asymptomatiques si demi-dose*

Des effets secondaires ?

- Effets secondaires mineurs :
 - Locaux : rougeur, douleur
 - 75%, durée médiane 1 jour
 - Généraux :
 - 65% (vs 40% dans groupe placebo...) tout confondus (type et sévérité)
 - fatigue (4%), céphalées (2%), myalgies, frissons, fièvre (0,5%)
- Plus fréquents à la 2^e dose

Des effets secondaires graves ?

- Aucune réaction allergique dans les essais
- Mais des cas rapportés depuis l'utilisation
Chez patients avec antécédents allergiques
- Résolutives dans 100% des cas

- Liée au PEG (particule lipidique)

PEG = macrogol = Forlax®

Des effets secondaires à long terme ?

- Pour le moment aucun rapporté
- Surveillance à 3 mois dans les essais
- Surveillance pharmacovigilance en cours

- Aucun vaccin connu actuellement (toutes maladies confondues) n'a d'effet indésirable au-delà de 6 semaines

- **Recul sur 10 000 000 de doses distribuées...**

Au bout de combien de temps le vaccin est efficace ?

- Protection partielle 12 jours après 1^e injection
 - 39 COVID chez vaccinés vs 82 chez non vaccinés après 1^e dose
- **Protection maximale 15 jours après la 2^e injection**

Et le décalage de la 2^e dose ?

- Dans essai Pfizer : 2^e dose entre 19 et 42 jours
- Efficacité partielle de la 1^e dose

- Stratégie pragmatique de gestion de crise....
- Avis rendu par OMS et ANSM

- **Décalage de la 2^e dose à J28 hors patients d'EHPAD**
- **Avis récent HAS : décalage à 6 semaines**

Quelle efficacité du vaccin sur les variants ?

- Actuellement les mutations du variant anglais n'impactent pas l'efficacité du vaccin.
- Mais oui cela pourrait arriver
- L'avantage des vaccins à ARN est la modification possible de la séquence pour s'adapter aux mutations
- Si le virus circule moins, on verra moins de mutations émerger

Le vaccin à ARNm peut il transmettre la maladie ?

NON

- On n'injecte pas de virus
- Le morceau de matériel génétique ne peut pas provoquer d'infection à COVID
- Le morceau de matériel génétique ne peut pas rendre contagieux

Le vaccin à ARNm peut il modifier nos gènes ?

NON

- L'ARN viral ne rentre pas dans le noyau
- L'ARN du vaccin est composé de nucléotides légèrement différents de l'ARN humain
- La synthèse des protéines se fait dans le sens
ADN → ARN → protéine
- Nous n'avons pas d'enzyme qui permette d'inverser ce sens

Les nanoparticules c'est dangereux non ?

- Terme générique regroupant beaucoup de choses
- Définition physique liée à la taille
- Enveloppe lipidique de taille $< 0,1\mu\text{m}$ (0,0001 mm) = nano-particule

Le vaccin Pfizer-BioNTech contient il des adjuvants ?

- **NON**



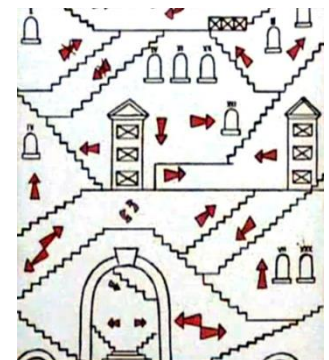
- Adjuvant = substance ajoutée à l'antigène microbien pour augmenter la réponse immunitaire et donc l'efficacité du vaccin
- Adjuvant le plus courant : sels d'aluminium
- Aluminium = adjuvant le plus efficace et le mieux toléré

C'est bizarre que ça ait été aussi vite pour un nouveau vaccin ...

- Technologie étudiée depuis plus de 20 ans
- Immunité contre les coronavirus déjà étudiés lors des précédentes épidémies (SARSCoV 2003, MERS-CoV)
- Moyens inédits donnés à la recherche
- Facilité de production
- Nombreux patients incluables dans les essais
- Rapidité d'exposition à la maladie

Mais pourquoi c'est aussi lent pour vacciner en pratique en France ?

- Difficultés logistiques avec chaînes d'approvisionnement
- Lourdeur administrative...
 - Consultation pré-vaccinale
 - Logiciel dédié, etc...
- Autorisations et procédures obtenues les 15 derniers jours de décembre....



Risque de poussée de maladie auto-immune ?

- Aucun vaccin ne donne de maladie auto-immune mais certains vaccins peuvent parfois favoriser les poussées d'une maladie auto-immune sous jacente
- Nucléotides du vaccin sont légèrement différents des nucléotides naturels pour atténuer risque de réaction inflammatoire
- Avec le recul actuel (3 mois) : pas de poussée de maladie dysimmunitaire

Et les patients immunodéprimés ?

- Comme pour tous les vaccins, efficacité probablement moindre
- Pas de contre-indication
- D'où l'intérêt que leur entourage et leurs soignants soient vaccinés...

Le vaccin à ARNm peut-il aggraver la maladie si l'on est infecté sans le savoir ?

Probablement pas

Pas de phénomène d'anticorps facilitants avec le SARS CoV 2

Dans étude Moderna, vaccination de patients avec une PCR COVID+ asymptomatiques : pas d'effets secondaires

Vaccination des femmes enceintes ?

- Actuellement pas de données
- Etudes prévues
- Effets secondaires peu probables

- Dans les essais, grossesse inattendues sans effet indésirable

Et les enfants ?

Pas de données actuellement

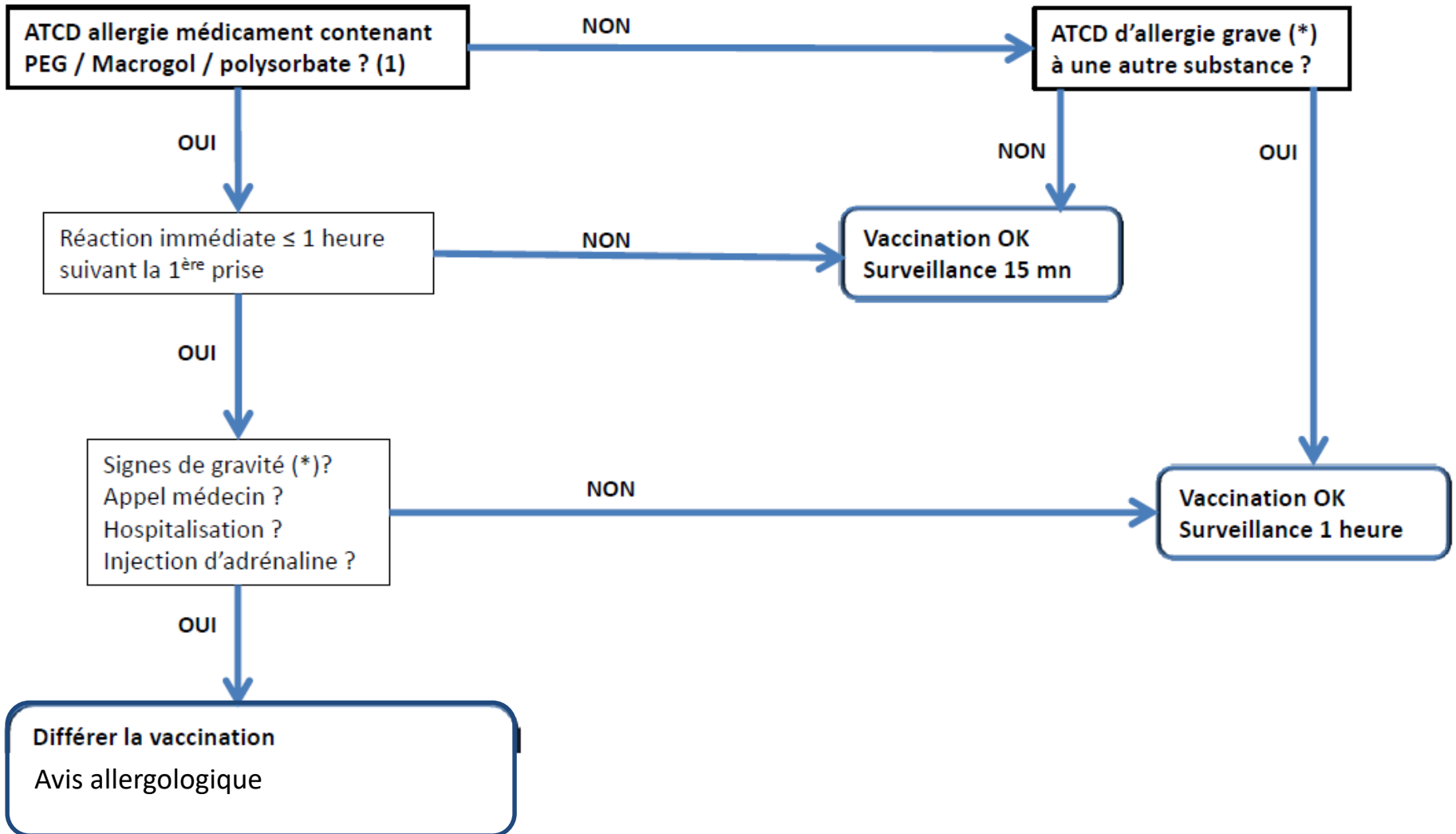
En vaccinant une grande partie de la population limitera-t-on la circulation du COVID ?

- 1^e objectif actuellement : protection des personnes à risque pour éviter hospitalisations et décès
- Dans un 2^e temps, si données d'efficacité contre infection (et pas seulement contre maladie) : oui → immunité de groupe

Concernant les allergies

- Risque estimé : 0,001%
- Pour comparaison : allergie autres vaccins : 0,0001% – allergies alimentaires graves : 0,008%
- Contre-indication si allergie **grave immédiate** au PEG ou polysorbate
- Allergies immédiates à autre chose : surveillance 1h après vaccination
- Pas de problème pour les allergies non graves

Concernant les allergies



L'immunité acquise par l'infection est-elle plus ou moins importante que celle acquise par le vaccin?

- Immunité acquise par infection variable en fonction gravité de l'infection, âge, terrain.
- Protection limitée pour formes mineures
- Formes graves : Ac persistants à 6 mois dans la majorité des cas

- Vaccination = immunité comparable à celle des formes graves

- Mais on ne sait pas au delà de 6 mois

Vaccination d'une personne ayant déjà eu la COVID ?

- Risque ?

- Peu de données, aucun cas grave dans les essais
- A priori peu de risques

- Intérêt ?

- On ne peut pas comparer actuellement la protection conférée par la maladie vs la protection du vaccin
- Dans les essais : pas de différence vaccin vs placebo pour ceux ayant déjà eu la COVID mais trop peu de cas pour conclure

Vis-à-vis des antécédents de COVID

- COVID asymptomatique :
 - Vaccination possible après délai minimal de 14 jours après PCR
 - Mais discussion en cours sur intérêt

- COVID symptomatique :
 - Immunité généralement de 3 mois minimum
 - Pas de vaccination systématique
 - Si vaccination désirée, possible après délai de 3 mois
 - Voire 6 mois...

Vis-à-vis des antécédents de COVID

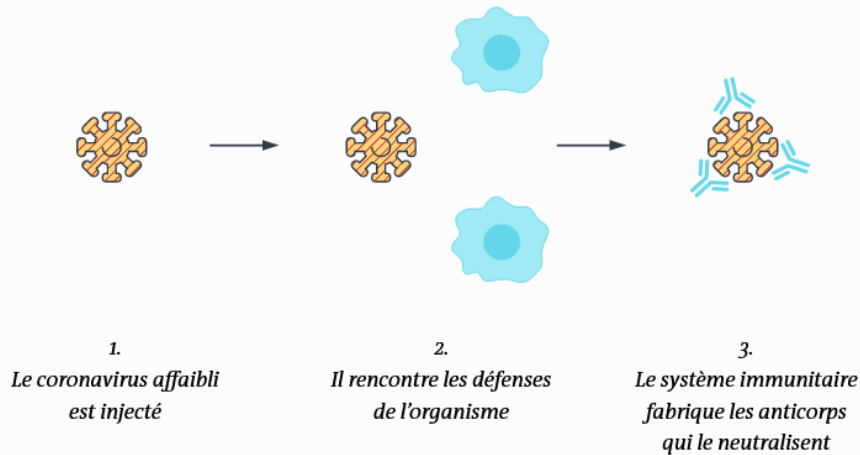
- Pas de test systématique avant vaccination (PCR ou sérologie)
- Si personne cas contact : attendre 14j
- Si expositions répétées (EHPAD par ex) : proposition de ne pas tenir compte des contact
- **Si PCR+ entre les 2 injections : ne pas faire la 2^e injection (pas d'intérêt)**

Devra-t-on se faire vacciner tous les ans ?

- Actuellement on ne sait pas
- 2 questions :
 - Durée de l'immunité ?
 - Mutations du virus ?
- Oui peut-être...

Autres types de vaccin

Les vaccins à virus atténué / inactivé



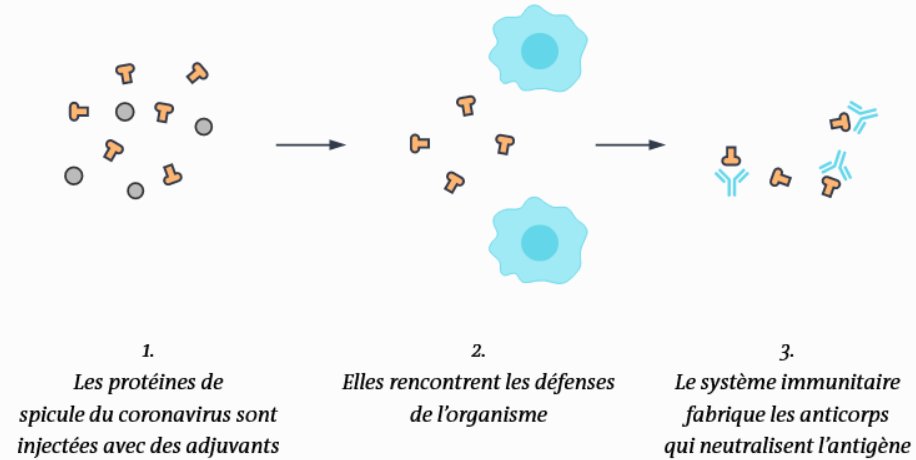
Technologie connue (fièvre jaune, rougeole, grippe, polio, ...)

CI chez immunodéprimés pour les atténués

Risque de moindre efficacité pour les inactivés

Nécessite une culture virale

Les vaccins à sous-unité protéique



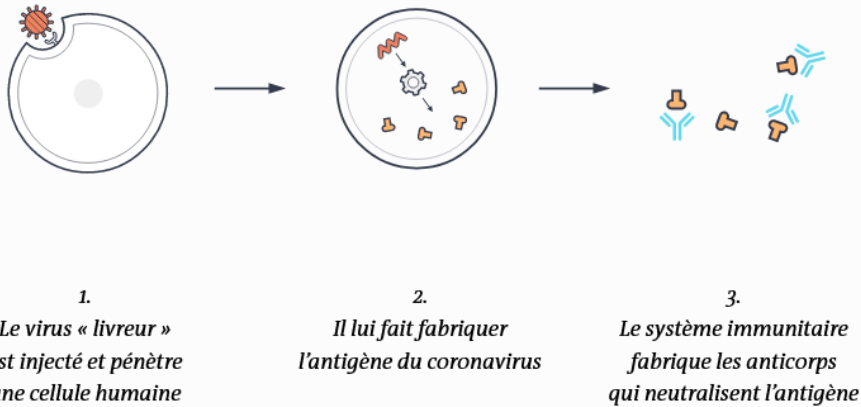
Technologie connue (hépatite B, coqueluche ...)

Risque de moindre efficacité

Projet Sanofi-GSK

Autres types de vaccin

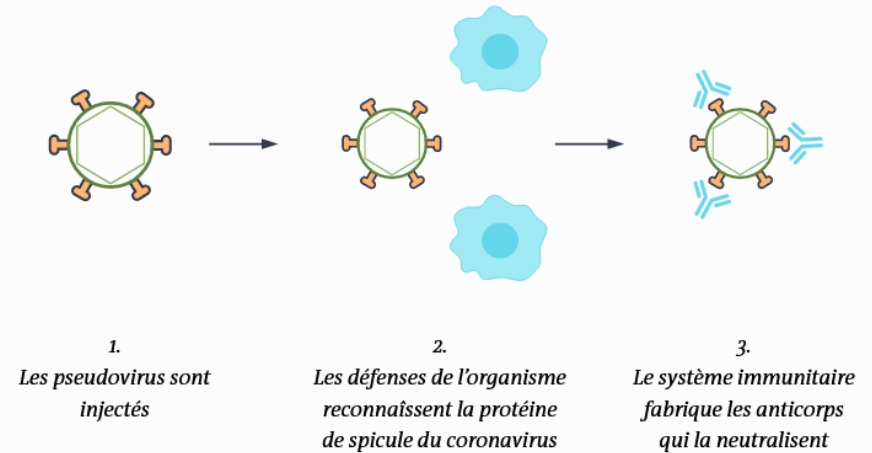
Les vaccins à vecteur viral non répliquant



- Efficacité importante
- Risque si infection préalable par le virus vecteur
- Production complexe et coûteuse

Projets : AstraZeneca, Spoutnik, Institut Pasteur

Les vaccins à particules pseudovirales



Efficacité importante

Production complexe ++

Vaccins avec accord de l'Union Européenne

<u>Laboratoire</u> Type de vaccin Mode d'administration	Conservation <u>Distribution</u>
<u>Pfizer BioNTech</u> ARNm Flacon multidoses (5) IM - 2 inj à 3 sem d'intervalle	-80°C ou 5j à 4-8°C 4h à T° ambiante
<u>Moderna Therapeutics</u> ARNm Flacon multidoses (10) IM - 2 inj à 4 sem d'intervalle	-20°C ou 30j à 2-8°C
<u>Oxford-AstraZeneca</u> Vecteur viral à adénovirus non répliatif IM - 2 inj à 4 sem d'intervalle	2 à 8°C
Curevac ARN IM - 2 inj à 4 sem d'intervalle	
<u>Janssen Pharmaceutica</u> Vecteur viral non répliatif IM	
<u>Sanofi-GSK</u> Protéine recombinante <u>Adjuvant</u> (émulsion huile dans l'eau + squalène et toco-ferrol) IM - 2 inj à 3 sem d'intervalle	ACC

Pour le moment pas d'accord pour le vaccin russe Spoutnik
 La Russie ne fait pas partie de l'Union Européenne

Merci de votre attention