

Conseil d’Orientation de la Stratégie Vaccinale

Avis du 30 avril 2021 : Perspectives sur la stratégie de vaccination de la population adulte face aux variants, et des enfants et des adolescents à l’automne

Mise à jour du 11 mai 2021

Le Directeur Général de la Santé a saisi le Conseil d’Orientation de la Stratégie Vaccinale sur les points suivants :

- L’opportunité d’un rappel chez les adultes les plus vulnérables (âge et comorbidité), l’échéance associée (notamment la date souhaitable de lancement de la campagne) et le type de vaccin le plus adapté ;
- L’opportunité d’un rappel chez les adultes moins vulnérables (basée sur les titres d’anticorps), l’échéance associée (notamment la date souhaitable de lancement de la campagne) et le type de vaccin le plus adapté ;
- La pertinence d’étendre la vaccination contre le SARS-CoV-2 aux enfants et aux adolescents et l’échéance associée ;
- Les différents vaccins à utiliser dans ces tranches d’âge compte tenu de l’analyse des éléments cités ci-dessus ; et le déploiement de la campagne de vaccination dans le cadre scolaire ;
- L’articulation avec la campagne de vaccination antigrippale ;
- Le calendrier d’ensemble idéal de la campagne vaccinale à partir de l’automne 2021 intégrant l’ensemble de ces enjeux.

Table des matières

Introduction.....	2
Variables principales	3
Scenarii envisagés.....	4
Implications – campagne de rappels de vaccination.....	5
Choix des vaccins pour l’automne 2021 et au-delà.....	7
Vaccination des enfants et adolescents	9
Vaccination antigrippale.....	12
Schéma général d’organisation	12
Conclusion	13
Glossaire	13
Bibliographie.....	14
Annexes	15

Introduction

La réponse à ces questions implique l'analyse de nombreuses variables pour lesquelles le niveau de connaissances actuel est insuffisant. Il est de ce fait nécessaire d'envisager de nombreux scénarii qui ne peuvent actuellement être instruits que partiellement.

Le temps des semaines et mois à venir doit être utilisé pour recueillir des informations sur le niveau et la durée de protection conférée en vie réelle par les différents vaccins, selon les catégories d'âge et de vulnérabilité. Cette protection peut être mesurée par les taux d'infection, d'hospitalisations et de décès chez les personnes vaccinées. Une évaluation de l'efficacité de la vaccination hétérologue (première dose de vaccin à adénovirus suivie d'une seconde injection de vaccin à ARNm) doit également être menée. Pour recueillir ces informations, il faudra s'appuyer en priorité sur les résultats des études cliniques de phase IV et des données provenant des pays ayant vacciné tôt et massivement leur population. On pourra bénéficier également des résultats des études de cohortes type Cov-PopArt, des études de séroprévalence, et de la veille scientifique internationale. A l'échelle française, l'avancement du travail de croisement des bases de données SI-DEP, Vaccin Covid et des données hospitalières (SI-VIC), tel que porté par Santé Publique France et la CNAM, est désormais crucial.

Ces questions prendront place dans un moment charnière de la campagne de vaccination anti-Covid-19 en France : la vaccination aura été proposée à l'ensemble des adultes dans le courant de l'été, la campagne s'orientera alors vers une nouvelle phase de vaccination – la vaccination des enfants et adolescents, et une campagne de rappels de vaccination.

En l'absence de données précises, 4 mois avant cette échéance, le Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale a élaboré des hypothèses selon les variables qui semblent les plus pertinentes.

Le COSV rappelle en préambule que, si la campagne vaccinale possède une efficacité certaine pour réduire la pression hospitalière et la mortalité liées à l'épidémie, sa contribution au contrôle de la circulation virale elle-même reste nécessairement subordonnée pour l'instant à l'efficacité de mesures non-pharmaceutiques de freinage. En outre, un niveau élevé de circulation virale, s'il n'est pas combattu par la limitation des contacts sociaux, compromet l'efficacité de la campagne vaccinale en favorisant la diffusion de variants face auxquels les vaccins actuellement disponibles n'assurent qu'une protection affaiblie et inégale.

Variables principales

❖ Le contexte épidémiologique à l'automne

- Quel sera le niveau de circulation virale à l'automne ? R effectif bas ou élevé ? Nombre de contaminations journalières ?
- Quel type de variant(s) seront en circulation sur le territoire français ? Plusieurs situations possibles : inchangée (variant B.1.1.7 prédominant) ; diffusion large des variants B.1.351 et P.1 (ou B.1.617) ; ou émergence d'un nouveau variant plus résistant à la réponse immune.
- A quel niveau se situera l'adhésion aux gestes barrières et aux mesures de distanciation ?
- Dans quelle mesure la stratégie TAP tester – alerter – protéger permettra de limiter la circulation virale ?

Il faut s'attendre à des situations hétérogènes selon les zones géographiques (notamment hétérogénéité attendue entre la France métropolitaine et les territoires d'Outre-Mer), en termes de circulation virale et de diffusion des variants. Il faut également s'attendre à des situations hétérogènes en fonction du contexte social : adhésion aux gestes barrières, mais aussi capacité parfois limitée à respecter les mesures d'isolement.

❖ Le niveau d'immunité de groupe atteint

- Quelle proportion de la population aura été infectée (actuellement 20%) ; quel niveau et quelle durée de cette protection naturelle ? Les données actuelles suggèrent que l'immunité naturelle induite par l'infection pourrait être du même ordre de grandeur que celle induite par la vaccination, et persiste dans le temps au moins 6 à 8 mois après l'infection^{1,2}.
- Quel taux de couverture vaccinale (deux doses) aura été atteint chez les adultes ?

Là aussi, il faut s'attendre à des situations hétérogènes.

❖ Le niveau et la durée de la protection³ conférée par la vaccination

- En fonction de l'âge
- En fonction de la vulnérabilité (patients immunodéprimés)
- En fonction du vaccin reçu : vaccin à ARNm, vaccin à adénovirus, vaccination hétérologue⁴

Protection contre la maladie : Le niveau de protection des vaccins actuels contre le variant B.1.1.7 est satisfaisant⁵. Il existe des données indiquant un niveau de protection partiel mais existant des vaccins à ARNm et du vaccin Janssen contre le variant B.1.351⁵. Des données indiquent une absence de protection du vaccin Astra Zeneca contre les formes modérées de la maladie dues au variant B.1.351⁶, en revanche nous ne disposons pas de données sur la protection assurée par ce vaccin contre les formes sévères de Covid-19 dues au variant B.1.351.

¹ Sokal et al. "Maturation and persistence of the anti-SARS-CoV-2 memory B cell response." Cell vol. 184,5 (2021): 1201-1213.e14. doi:10.1016/j.cell.2021.01.050

² Dan et al. "Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection." Science (New York, N.Y.) vol. 371,6529 (2021): eabf4063. doi:10.1126/science.abf4063

³ Cf glossaire

⁴ Cf glossaire

⁵ ANSM 21 avril 2021

⁶ Madhi et al., Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant in South Africa, medRxiv 2021.02.10.21251247; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.10.21251247>

Protection contre l'infection : Des données en vie réelle montrent une protection assurée par les vaccins à ARNm contre l'infection au SARS-CoV-2, et donc contre la transmission du virus⁷. Nous ne disposons pas de données quant à la protection contre l'infection pour les vaccins à adénovirus.

Durée de la protection : Au stade actuel des connaissances, la durée de protection conférée par les vaccins à adénovirus est inconnue. Des données communiquées par les industriels indiquent pour les vaccins à ARNm une durée de protection de 6 mois minimum. Le niveau élevé de protection atteint à 6 mois suggère que cette protection pourrait persister encore jusqu'à 12 mois. Il n'y a pas de données précises concernant la durée de protection en fonction de l'âge et des vulnérabilités.

❖ La disponibilité de vaccins de seconde génération à l'automne

- Des vaccins sont actuellement en préparation pour répondre à la problématique des variants du SARS-CoV-2. Ces vaccins « de seconde génération » seront-ils efficaces et disponibles à l'automne ? Ils comporteront de façon unique (monovalent) ou multiple (bivalent ou multivalent) les séquences d'ARN des variants⁸.
- Faut-il s'attendre à des modifications de formulation des vaccins, notamment à ARNm, qui modifieront les caractéristiques de stabilité et faciliteront les conditions de conservation des vaccins ? Ces paramètres pourront avoir un impact non négligeable sur l'accès à la vaccination.

❖ La disponibilité d'un corrélat de protection à usage individuel

A ce stade, compte-tenu des travaux de recherche en cours, on peut envisager qu'il y aura à l'automne – sinon un corrélat de protection – au moins suffisamment de données pour relier protection contre la maladie et mesure de la réponse immunitaire, y compris à l'égard des variants du SARS-CoV-2.

Scenarii envisagés

Les éléments de contexte épidémiologiques cités ci-dessus définissent théoriquement 4 situations possibles à l'automne :

- Circulation virale faible (incidence $< 50/10^5$ sur 7 jours⁹), situation des variants inchangée (variant B.1.1.7 majoritaire)
- Circulation virale faible (incidence $< 50/10^5$ sur 7 jours), diffusion des variants B.1.351 et/ou P.1 et/ou B.1.617 ou émergence d'un nouveau variant
- Circulation virale élevée (incidence $> 50/10^5$ sur 7 jours), situation des variants inchangée (variant B.1.1.7 majoritaire)
- Circulation virale élevée (incidence $> 50/10^5$ sur 7 jours), diffusion des variants B.1.351 et/ou P.1 et/ou B.1.617 ou émergence d'un nouveau variant

⁷ ANSM 21 avril 2021

⁸ ANSM 21 avril 2021

⁹ Valeur donnée à titre indicatif

A noter que ces scénarii dépendront nécessairement de l'évolution la circulation virale au printemps et à l'été 2021 (incidence, diffusion de variants). En outre, ces scénarii ne sont bien sûr pas complètement indépendants :

- Une couverture vaccinale élevée peut exercer une pression de sélection en faveur de variants échappant à la réponse immunitaire induite par la vaccination en l'absence de mesures de contrôle de la circulation virale.
- *A contrario*, une couverture vaccinale élevée réduit le risque de circulation des variants, au prorata de la protection croisée et de l'effet de freinage sur la transmission.

En fonction de ces paramètres, il faudra mettre en place, outre l'évolution des mesures de restriction, une stratégie de vaccination plus intense et accélérée, selon que le niveau de circulation virale sera élevé et/ou avec des variants problématiques. L'hétérogénéité territoriale potentielle de ces paramètres nécessiteront des stratégies adaptées et ciblées.

Ces scénarii auront des implications différentes en termes de délai d'administration d'un rappel selon que la durée de protection conférée par la vaccination est de 6 à 12 mois ou supérieure à 12 mois.

Implications – campagne de rappels de vaccination

On peut considérer que la vaccination contre la Covid-19 nécessitera un ou des rappels. **A l'issue de la campagne de primo-vaccination¹⁰, lorsque tous les adultes qui le souhaitent auront pu avoir accès à une première vaccination à deux doses, il faudra donc raisonnablement entamer une campagne de rappels de vaccination anti-Covid-19.**

❖ Pour les personnes vulnérables

Tout d'abord, il sera essentiel de préciser la durée et le niveau de la protection conférée par la vaccination en fonction des classes d'âge et des conditions médicales. Au stade actuel des connaissances, il paraît raisonnable d'envisager une campagne de rappels de vaccination à partir de l'automne 2021 pour les personnes les plus vulnérables face à la Covid-19 et qui pourraient bénéficier d'une protection limitée dans le temps suite à la primo-vaccination.

Le périmètre des personnes considérées comme vulnérables devra être défini par l'analyse des résultats d'efficacité de protection en vie réelle par classe d'âge et selon les vulnérabilités. Les personnes âgées de plus de 65 ans et les personnes atteintes d'une condition médicale les exposant à un risque de forme sévère de la maladie pourraient être considérées.

De façon pragmatique, on pourrait envisager que la campagne de rappels s'organise suivant la date de chronologie des primo-vaccinations, ce qui reviendrait à respecter les priorités des vulnérables (selon l'âge et les comorbidités) sans compliquer outre-mesure l'organisation de la campagne et sa compréhension par les personnes concernées. Ce calendrier de rappels de vaccination devra être modulé en fonction des données sur la durée de protection conférée par la vaccination.

¹⁰ Cf glossaire

Pour les patients immunodéprimés sévères, en fonction des résultats d'efficacité et de durée de protection de la troisième dose, et des essais de renforcement vaccinal, des schémas et des calendriers différents pourraient être nécessaires pour le rappel de vaccination.

❖ Pour les personnes sans facteur de risque particulier

Dans le cas d'une protection de durée inférieure à 12 mois, il sera nécessaire d'envisager une campagne de rappels de vaccination qui devront être administrés dans les 9 à 12 mois suivant la primo-vaccination, même sans variants qui échapperaient à l'immunité conférée par la vaccination, et même avec une circulation faible du virus sur le territoire. Dans le cas d'une protection de durée supérieure à 12 mois, ces rappels pourront être administrés plus tard.

❖ Pour les professionnels de santé

Pour les professionnels de santé sans facteur de risque particulier, on pourrait néanmoins envisager une campagne de rappels de vaccination anticipée par rapport à la population générale, et alignée chronologiquement sur la population vulnérable, au vu des arguments suivants : la forte exposition des professionnels de santé au virus SARS-CoV-2 et l'importante probabilité de transmettre le virus aux patients en cas d'infection. De plus, une part non négligeable des professionnels de santé auront reçu une vaccination hétérologue (première dose de vaccin Astra Zeneca et seconde dose de vaccin à ARNm), avec des incertitudes qui subsistent quant à la prévention de la transmission du virus dans ce type de schéma vaccinal.

Les recommandations d'organisation des campagnes de rappel pourront être modulées en fonction de plusieurs paramètres :

- Si la circulation virale est toujours importante à l'automne, la stratégie d'administration de rappels de vaccination devra être d'autant accélérée.
- Dans le cas d'une diffusion importante de variants échappant à l'immunité conférée par les vaccins actuels, il sera raisonnable d'envisager une campagne de rappels de vaccination avec des vaccins de seconde génération adaptés à ces variants (cf infra). Il est probable que de tels vaccins soient disponibles à l'automne. Il faudra également s'assurer qu'ils sont aussi efficaces contre le variant B.1.1.7 et le virus « D614G ». Les données d'immunité naturelle obtenues chez les personnes infectées par le variant B.1.351 vont plutôt dans ce sens : leurs anticorps neutralisent également le virus « D614G »¹¹.

Pour les personnes ayant reçu deux injections de vaccin à adénovirus en primo-vaccination, ou une vaccination hétérologue avec une première dose de vaccin à adénovirus, et étant donné les incertitudes concernant la prévention de la transmission avec ces schémas vaccinaux, se pose la question d'un traitement particulier : faudra-il qu'ils reçoivent un rappel de façon prioritaire ? Cette question sera à trancher en fonction des connaissances acquises sur l'efficacité et la durée de protection conférée par les vaccins à adénovirus, et sur l'efficacité et la durée de protection conférée par une vaccination hétérologue.

¹¹ Moyo-Gwete et al., Cross-Reactive Neutralizing Antibody Responses Elicited by SARS-CoV-2 501Y.V2 (B.1.351), NEJM 2021, DOI: 10.1056/NEJMc2104192

Organisation pratique de la campagne de rappels

Les schémas logistiques de la campagne de rappels devront être simplifiés autant que faire se peut afin de permettre de vacciner massivement et rapidement. Dans le cas de simplifications de la logistique des vaccins à ARNm (travaux en cours sur une formulation du vaccin Pfizer avec conservation possible à +4°C, résultats prévus pour la fin de l'année 2021), le déploiement de la campagne de rappels en serait facilité. Les approches d'« aller-vers » pourront alors, et devront être poursuivies et amplifiées pour atteindre toute la population.

Pour simplifier et optimiser la campagne de rappels, on peut proposer une organisation qui reposerait sur l'envoi systématique de propositions de rendez-vous, fondée sur la chronologie des primo-vaccinations réalisées en 2021. Cette organisation pourrait être mise en place via la base SI de la CNAM. La question du choix du lieu de vaccination (centre, pharmacie, cabinet de médecine de ville) est à étudier.

A ce stade, il paraît important de préserver toutes les options possibles pour l'administration des vaccins dans le cadre d'une campagne de rappels (centres de vaccination, pharmacies, médecine de ville, médecine du travail, équipes mobiles de vaccination...), afin de garantir un accès à tous, sans oublier les plus fragiles ou les plus précaires.

Par ailleurs, cette campagne de rappels de vaccination devra être accompagnée de campagnes de promotion de la vaccination s'appuyant sur les méthodes de « marketing social ».

Quel que soit le scénario retenu, il faudra évaluer en vie réelle l'efficacité d'un rappel selon les populations concernées (niveau et durée de protection).

Choix des vaccins pour l'automne 2021 et au-delà

Recommandation de ne pas utiliser de vaccins à adénovirus dans le cadre d'une campagne de rappels, au vu des arguments suivants :

- Risque d'inefficacité du rappel par neutralisation du vecteur par la réponse immunitaire
- Incertitudes sur l'efficacité contre le variant B.1.351, voire contre d'autres variants
- Incertitudes sur la durée de protection
- Incertitudes sur la protection contre la transmission
- Incertitudes sur le risque relatif d'effets indésirables graves
- De plus, la moindre acceptabilité des vaccins à adénovirus dans la population va également dans ce sens, dans l'objectif de maximiser l'adhésion vaccinale.

Les vaccins à prioriser sont donc les suivants :

- Les vaccins à ARNm (Pfizer/BioNTech, Moderna et CureVac si efficace)
- Les vaccins sous-unitaires (Novavax et Sanofi-Pasteur selon les résultats de la Phase 2 et leur capacité à induire une réponse neutralisante compatible avec une efficacité > 80%).
- Eventuellement des vaccins inactivés (Valneva).

Le choix entre des vaccins existants ou des vaccins « de seconde génération » qui seraient dirigés contre les variants devra dépendre de l'épidémiologie virale à l'automne. Cependant, le calendrier de commande pour les industriels impose de spécifier un choix dès le mois de mai 2021. En situation d'incertitude sur les variants qui circuleront en France à l'automne, les choix de vaccins doivent s'appuyer sur un objectif d'efficacité contre les variants B.1.351 / P.1, tout en conservant une efficacité contre le variant B.1.1.7.

Choisir des vaccins de seconde génération dirigés contre les variants aurait l'avantage de couvrir plus efficacement les variants B.1.351 et P.1 et de maximiser l'efficacité contre d'autres variants qui en seraient dérivés.

Parmi les vaccins de seconde génération, certains pourraient être bivalents. D'après un essai Moderna mené sur des souris¹², l'efficacité d'un vaccin bivalent comportant à la fois la séquence d'ARN du virus « D614G » et celle du variant B.1.351 est au moins aussi bonne que l'efficacité d'un vaccin monovalent dirigé contre l'un ou l'autre de ces variants. Ces données animales sont bien sûr à confirmer mais ouvrent l'option de commander des vaccins de seconde génération bivalents, pour garantir une efficacité contre tous les variants, et ainsi être paré à un scénario de circulation important des variants B.1.351 ou P.1, tout en restant paré à un scénario de circulation des variants équivalent à la situation actuelle (variant B.1.1.7 majoritaire).

La recommandation d'utilisation de vaccins monovalents ou bivalents sera à préciser avec le Comité Scientifique Vaccins, qui auditionnera en mai les industriels Pfizer/BioNTech et Moderna à ce sujet.

Il est nécessaire de poursuivre des travaux de recherche sur les capacités évolutives des variants les plus susceptibles d'échapper à la réponse immunitaire (variants présentant la mutation E484K).

Quelles quantités de vaccins commander :

Les quantités de vaccins à l'automne devront permettre de couvrir :

- L'ensemble de la population vulnérable primo-vaccinée au premier semestre 2021
- Les nouveaux primo-vaccinés - enfants et adolescents (cf infra)
- Les personnes ayant refusé la vaccination dans un premier temps, et qui consentiraient à une primo-vaccination au moment de la campagne de rappels.

Les prévisions d'approvisionnement et les contrats en cours pour l'automne 2021 et l'année 2022¹³ indiquent que nous devrions disposer de doses suffisantes pour effectuer les rappels de vaccination de la population vulnérable à l'automne, de l'ensemble de la population lorsque nécessaire, et pour vacciner l'ensemble des enfants.

Il faudra s'assurer que les délais de péremption des différents vaccins soient pris en compte pour ne pas perdre de doses. Les doses en surplus éventuellement commandées par la France pourront être cédées à d'autres pays. Les dates de péremption devront être anticipées.

A noter qu'il faudra prendre part à une réflexion commune des pays européens pour lesquels l'épidémiologie virale a de forte chance d'être similaires et qui s'appuient sur une stratégie de vaccination et d'achats de vaccins en partie commune (ECDC, HERA).

¹² Wu et al., Variant SARS-CoV-2 mRNA vaccines confer broad neutralization as primary or booster series in mice, bioRxiv 2021, <https://doi.org/10.1101/2021.04.13.439482>

¹³ Cf annexe 2

Vaccination des enfants et adolescents

Bien que peu affectés par des formes symptomatiques de la Covid-19, les enfants et adolescents transmettent le virus et participent à la dynamique épidémique^{14,15}. **Ainsi, il paraît nécessaire d'envisager de vacciner les enfants et les adolescents** pour réduire la circulation virale dans la population, et pour les protéger d'un risque, certes faible, mais qui mérite attention.

Pour initier la vaccination des enfants, il est indispensable que la balance bénéfico-risque soit fermement établie, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui.

Rationnel théorique pour justifier la nécessité collective de vacciner les enfants :

Pour atteindre un R effectif <1 avec un virus de $R_0=4$ (variant B.1.1.7 actuellement majoritaire sur le territoire français), il faudrait atteindre une immunité dans la population totale de plus de 75% (incluant les enfants), ce qui correspond à 50,25 millions de personnes sur une population de 67 millions. Avec un taux de couverture vaccinale estimé à 80% assurant 90% de protection, cela représente environ 48M de personnes vaccinées protégées, auxquelles il faut ajouter les personnes non vaccinées mais protégées par l'immunité naturelle¹⁶ (3M environ en estimant à 22,7% la proportion de la population immunisée naturellement¹⁷), soit au total 51M de personnes. Ainsi, en considérant la vaccination des enfants et en se plaçant dans des conditions relativement optimistes (adhésion vaccinale de 80% et protection de 90% contre la maladie), on atteindrait tout juste l'immunité de groupe nécessaire pour réduire significativement la circulation virale.

Sans les enfants de moins de 16 ans¹⁸, avec les mêmes hypothèses, le nombre de personnes vaccinées protégées serait de 40M de personnes environ, 44M en incluant les personnes immunisées naturellement. Il y aurait donc un déficit de près de 7M de personnes par rapport à l'objectif de 51M. A fortiori si le taux de vaccination des adultes était plus faible, le déficit serait plus grand encore. Ainsi, même en se plaçant dans des conditions optimistes, le nombre de personnes à atteindre nécessite de considérer la vaccination des enfants. Ces résultats rejoignent ceux présentés par la modélisation de l'Institut Pasteur¹⁹.

Il faut rappeler que la vaccination des enfants, si permise par l'obtention des résultats d'efficacité et de sécurité des vaccins, sera un défi important. L'obtention d'un taux de vaccination des enfants suffisant pour atteindre une immunité collective n'est pas certaine.

¹⁴ Castagnoli et al., Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* 2020;174(9):882-889. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1467

¹⁵ Götzinger et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(9):653-661. doi:10.1016/S2352-4642(20)30177-2

¹⁶ Les données actuelles suggèrent que l'immunité naturelle induite par l'infection est du même niveau que l'immunité induite par la vaccination et persiste pendant au moins 8 mois (cf supra).

¹⁷ Hozé et al, Monitoring the proportion of the population infected by SARS-CoV-2 using age-stratified hospitalisation and serological data: a modelling study, *The Lancet Public Health*, 2021, ISSN 2468-2667, [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00064-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00064-5).

¹⁸ Les enfants de moins de 16 ans représentent environ 12 millions de personnes. Source : INSEE données annuelles, Population par sexe et groupes d'âge. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474>

¹⁹ Tran Kiem et al., Short and medium-term challenges for COVID-19 vaccination: from prioritisation to the relaxation of measures. 2021. ffpasteur-03190243f

Notion de bénéfice individuel

Si les enfants sont peu touchés par des formes sévères de la Covid-19, on peut néanmoins souligner que, depuis le début de l'épidémie de Covid-19 et au 27 avril 2021, 4523 enfants ont été hospitalisés pour Covid-19²⁰. A noter que nous ne disposons pas d'informations sur la capacité des variants du SARS-CoV-2 à provoquer des formes sévères chez les enfants.

De plus, depuis le début de l'épidémie de Covid-19 et au 21 mars 2021, des centaines d'enfants ont développé suite à une infection au SARS-CoV-2 un syndrome inflammatoire multi-systémique (MIS-C ou PIMS) ressemblant au syndrome de Kawasaki et ayant nécessité hospitalisation et traitement : 434 cas signalés en lien avec une infection au SARS-CoV-2, soit 29,9 cas par million d'habitants dans la population des moins de 18 ans ²¹.

La vaccination offrirait une protection contre ces syndromes inflammatoires multi-systémiques pédiatriques, et contre les quelques formes de Covid long de l'enfant impliquant des symptômes persistants.

On peut de plus indiquer que l'obtention effective d'une immunité collective serait bénéfique aux enfants en leur permettant de vivre dans une société protégée, avec un système d'éducation opérationnel, et des conditions qui limitent les troubles psychologiques liés à la crise.

Scenarii possibles pour la vaccination des enfants

La vaccination des enfants ne pourra être réalisée qu'à condition de l'obtention des résultats d'efficacité et de sécurité de ces vaccins chez l'enfant, et des autorisations de mise sur le marché délivrées par l'Agence Européenne du Médicament. Plusieurs scenarii peuvent être envisagés :

- Vaccination des enfants âgés de plus de 12 ans. Compte-tenu du rationnel scientifique présenté ci-dessus, cette option ne sera pas suffisante pour atteindre 51 millions de personnes protégées.
- Vaccination des enfants âgés de plus de 9 ans²².
- Vaccination des enfants âgés de plus de 3 ans. Cette option paraît raisonnable pour atteindre une immunité collective suffisante.
- Vaccination de tous les enfants de plus de 6 mois. Cette option peut être discutée, les nourrissons participant probablement plus faiblement à la dynamique de transmission virale.

On peut envisager une vaccination progressive par classe d'âge décroissante.

Calendrier possible pour la vaccination des enfants

A noter que les adolescents de 16 ans et plus pourraient être vaccinés dès l'été, comme c'est déjà prévu dans d'autres pays européens, puisque le vaccin Pfizer/BioNTech est déjà homologué pour cette classe d'âge.

Des essais cliniques chez les enfants ont été réalisés ou sont en cours ou prévus pour les vaccins anti-Covid-19 (cf annexe 3). Les résultats des essais cliniques de Pfizer sur des enfants de 12 à 15 ans ont

²⁰ Santé Publique France, Point épidémiologique COVID-19 / Situation au 29 avril 2021

²¹ Santé Publique France, Point épidémiologique COVID-19 / Situation au 25 mars 2021

²² Sur le modèle de la vaccination anti-HPV qui est maintenant recommandée chez les garçons, partiellement dans un objectif de protection collective.

montré une efficacité vaccinale de 100% contre la maladie²³. Ces essais cliniques ne mettent pas en évidence d'effets indésirables graves (dans la limite de la taille / puissance de l'essai). Il faut néanmoins mentionner l'alerte récente venue d'Israël suite à l'observation de 62 cas de myocardites (dont 2 décès) après administration de deux doses de vaccin Pfizer chez des jeunes adolescents et adultes de 16 à 30 ans. Cette alerte nécessite un recueil complémentaire d'informations et possiblement une évaluation par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

En fonction des résultats d'efficacité et de tolérance des vaccins chez les enfants, et de l'avancée des procédures réglementaires, les enfants de 12 à 15 ans pourraient être vaccinés à la rentrée 2021. Pour les enfants de moins de 12 ans, il existe encore des incertitudes sur les dates prévues d'autorisations des différents vaccins, qui pourraient arriver entre l'automne 2021 et le début de l'année 2022.

Idéalement, la vaccination des enfants devra être réalisée en milieu scolaire. Cela impliquera la mobilisation de la médecine scolaire et sans doute la participation de professionnels de santé extérieurs au système scolaire.

En conclusion, la vaccination des enfants est à envisager selon plusieurs variables :

- La démonstration d'une balance bénéfice-risque favorable de la vaccination des enfants.
- Le contexte épidémiologique à l'automne, et le niveau de couverture vaccinale qui aura été atteint dans la population adulte.
- L'acceptabilité de la vaccination des enfants dans un contexte de bénéfice individuel faible. Un travail important de communication devra être engagé et pourra s'appuyer sur la stratégie déployée dans les pays anglo-saxons où la vaccination antigrippale est recommandée chez les enfants, dans un contexte de bénéfice individuel similaire. Une communication devra être adressée aux parents, mais il faudra également prévoir une communication ciblée à destination des enfants, adaptée à leur degré de maturité.
- La quantité de produit à administrer. Faudra-t-il envisager des adaptations de doses, selon les études cliniques en cours²⁴ ? En fonction des résultats des essais réalisés avec des adaptations de dose, il faudra commander des doses pédiatriques spécialement conçues pour les enfants.
- Le type de vaccin à administrer : *a priori* des vaccins à ARNm ou vaccins sous-unitaires, de première ou seconde génération en fonction du contexte de diffusion des variants.

L'acquisition d'une immunité collective étendue lorsque la vaccination des enfants et des adolescents sera mise en place pourra se faire dans un contexte de présence au niveau mondial de variants échappant partiellement à l'immunité vaccinale, et qui pourraient gagner en efficacité de diffusion et provoquer une nouvelle vague d'infections. Il est donc prudent d'envisager un phasage entre la vaccination des plus jeunes et l'acquisition dans des délais brefs de vaccins de deuxième génération qui devraient être plus efficaces contre ces variants.

²³ Cf annexe 3

²⁴ ANSM 21 avril 2021

Vaccination antigrippale

La vaccination antigrippale à l'automne doit être menée avec la plus grande vigueur et le plus largement possible. Le fait qu'il y ait en parallèle une possible campagne de rappels de vaccination anti-Covid-19 ne doit pas freiner la vaccination antigrippale.

Le bilan de la campagne 2020-2021 pour la couverture vaccinale grippe est encourageant et laisse penser qu'il sera possible d'amplifier encore la couverture²⁵. Par ailleurs, la circulation très limitée du virus de la grippe cette année est à l'origine d'une situation inconnue quant au risque d'exposition, qui justifie encore plus de mettre en œuvre une forte campagne de vaccination antigrippale.

Deux options doivent être évaluées :

- Adaptation par le prescripteur de la vaccination pour conserver un délai de 2 semaines de délai entre une injection de vaccin antigrippe et une injection de vaccin anti-Covid-19.
- Administration des deux vaccins en même temps pour les sujets à risque de grippe. Cette option est plus simple et plus efficace. Les risques éventuels d'associer les deux vaccinations, en terme d'immunogénicité en particulier, sont à évaluer. Ils apparaissent *a priori* très faibles.

La deuxième option semble à privilégier. Un système couplé d'envoi de bons de vaccination antigrippe et anti-Covid-19 par l'Assurance Maladie pourrait être mis en œuvre à l'automne 2021.

Il sera utile qu'une telle stratégie corrélée de vaccination antigrippale et anti-Covid-19 soit évaluée dès que possible dans les départements français de l'hémisphère Sud, pour lesquels la vaccination antigrippale devrait commencer prochainement.

Schéma général d'organisation

Au vu des éléments cités ci-dessus, on peut envisager le calendrier suivant :

Eté 2021	Vaccination des adolescents âgés de plus de 16 ans
Rentrée 2021	Campagne de rappels de vaccination pour les personnes résident en EHPAD / USLD puis les personnes âgées et/ou vulnérables ainsi que les professionnels de santé, selon le calendrier de vaccination initial de l'année 2021 Début de la primo-vaccination des enfants (12-15 ans)
2022	Poursuite de la vaccination des enfants (moins de 12 ans) – à préciser Campagne de rappels de vaccination pour toute la population sans facteurs de risque

Ce calendrier devra être adapté selon la circulation virale et la diffusion de variants B.1.351 et/ou P.1 ou de nouveaux variants. Ces étapes pourront être modulées en fonction des connaissances recueillies sur les différentes variables citées plus haut.

²⁵ Santé Publique France, Bulletin grippe S15 – bilan de la surveillance de la grippe saisonnière 2020-21

Conclusion

Ces recommandations sont formulées dans un contexte d'incertitudes importantes. On peut néanmoins retenir les messages principaux suivants :

- ❖ Il faudra envisager une campagne de rappels pour la vaccination anti-Covid-19 en France. Cette campagne devra probablement être séquencée ainsi :
 - Rappel de vaccination pour les personnes vulnérables à l'automne 2021, environ 6 à 9 mois après la primo-vaccination
 - Rappel de vaccination pour les personnes ne présentant pas de facteurs de risques, environ 12 mois après la primo-vaccination, soit dans le courant de l'année 2022
- ❖ La campagne de rappels devra s'appuyer en priorité sur les vaccins à ARNm et les vaccins sous-unitaires (en fonction des résultats d'efficacité et des autorisations d'utilisation). Des vaccins de seconde génération, efficaces contre les variants du SARS-CoV-2 qui sont plus transmissibles, sont à privilégier afin d'assurer une protection contre les variants mais aussi contre les souches antérieures du virus.
- ❖ En fonction des résultats des essais cliniques, des informations recueillies sur la sécurité des vaccins, et de l'obtention des AMM pédiatriques, il sera nécessaire de vacciner les adolescents (dès l'été 2021) et les enfants (à partir de l'automne 2021) pour atteindre une immunité collective suffisante.
- ❖ La campagne de rappels de vaccination anti-Covid-19 ne doit pas entraver la vaccination antigrippale à l'automne 2021.
- ❖ Il est primordial de mener les travaux de recueil d'information aux niveaux français (croisement des bases de données), européen et international, afin d'obtenir des données sur le niveau et la durée de protection conférée par la vaccination, en fonction de l'âge et des vulnérabilités, mais aussi en fonction des variants, ainsi que des données sur la prévention de la transmission du virus.

Glossaire

Primo-vaccination : vaccination complète à deux doses.

Rappel de vaccination : administration d'une dose supplémentaire de vaccin, plusieurs mois après la primo-vaccination, dans l'objectif d'assurer une protection suffisante dans la durée.

Vaccination hétérologue : administration d'une deuxième dose de vaccin différente de la première dose reçue.

Protection : protection contre la maladie ou contre l'infection. La protection contre la maladie prévient les formes symptomatiques de la Covid-19. La protection contre l'infection implique une protection contre la transmission du virus SARS-CoV-2.

Bibliographie

Betton et al. "Sera neutralizing activities against SARS-CoV-2 and multiple variants six month after hospitalization for COVID-19." *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciab308. 14 Apr. 2021, doi:10.1093/cid/ciab308

Castagnoli et al., Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* 2020;174(9):882-889. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1467

Dan et al. "Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection." *Science (New York, N.Y.)* vol. 371,6529 (2021): eabf4063. doi:10.1126/science.abf4063

Dejnirattisai et al., Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2, *Cell* 2021, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.055>

Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(9):653-661. doi:10.1016/S2352-4642(20)30177-2

Khoury et al., What level of neutralising antibody protects from COVID-19?, medRxiv 2021, doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21252641>

Lustig et al., Neutralizing Response against Variants after SARS-CoV-2 Infection and One Dose of BNT162b2, *NEJM* 2021, DOI: 10.1056/NEJMc2104036

Moyo-Gwete et al., Cross-Reactive Neutralizing Antibody Responses Elicited by SARS-CoV-2 501Y.V2 (B.1.351), *NEJM* 2021, DOI: 10.1056/NEJMc2104192

Sokal et al. "Maturation and persistence of the anti-SARS-CoV-2 memory B cell response." *Cell* vol. 184,5 (2021): 1201-1213.e14. doi:10.1016/j.cell.2021.01.050

Tran Kiem et al., Short and medium-term challenges for COVID-19 vaccination: from prioritisation to the relaxation of measures. 2021. ffpasteur-03190243f

Wu et al., Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine, *NEJM* 2021, DOI: 10.1056/NEJMc2102179

Wu et al., Variant SARS-CoV-2 mRNA vaccines confer broad neutralization as primary or booster series in mice, bioRxiv 2021, <https://doi.org/10.1101/2021.04.13.439482>

Agence Nationale de Sécurité du Médicament

- Contribution de l'ANSM à la saisine du COSV et du Conseil scientifique sur les vaccins Covid-19, 21 avril 2021

Haute Autorité de Santé

- Stratégie vaccinale contre la Covid-19 : impact potentiel de la circulation des variants du SARS-CoV-2 sur la stratégie, avis du 8 avril, mis à jour le 15 avril

Santé Publique France

- Analyse de risque liée aux variants émergents de SARS-CoV-2 réalisée conjointement par le CNR des virus des infections respiratoires et Santé publique France, Mise à jour du 21/04/2021
- Bulletin grippe S15 – bilan de la surveillance de la grippe saisonnière 2020-21
- Lettre de Madame la Directrice Générale à Monsieur le Directeur général de la Santé, Actualisation de l'analyse de risque liée aux variants émergents de SARS-CoV-2, 22/04/2021
- Point épidémiologique COVID-19 / Situation au 25 mars 2021

Annexes

Annexe 1 – Contribution de l'ANSM à la saisine de COSV et du Conseil scientifique sur les vaccins Covid-19 - 21 avril 2021

Etat d'avancement des essais cliniques pédiatriques – Efficacité des vaccins contre les variants du Sars-Cov-2 – AMM à venir pour les vaccins ciblant les variants d'intérêt

A. Date prévisionnelle des AMM/modifications d'AMM ciblant les variants d'intérêt

L'émergence de variants impactant l'efficacité des vaccins autorisés et potentiellement ceux en cours d'instruction a nécessité de prendre rapidement des mesures tant sur le plan scientifique que réglementaire. A cet effet, l'EMA a publié un « *Reflection Paper* » sur les exigences à respecter pour adapter les vaccins COVID-19 autorisés afin de fournir une protection efficace contre les nouveaux variants.

La Commission européenne a engagé des modifications du règlement (CE) no 1234/2008 permettant de mettre en œuvre des procédures simplifiées, similaires à celles prévues pour les adaptations requises annuellement pour les vaccins contre la grippe saisonnière. Dans ce cadre, les nouveaux vaccins COVID-19 seraient autorisés via une modification de leur AMM initiale selon une procédure accélérée.

Dans ce contexte de flexibilité réglementaire et tenant compte du cadre scientifique adapté, il est attendu qu'un nouveau vaccin efficace contre les variants utiliserait la même technologie et la même plateforme que le vaccin « parent » déjà approuvé dans l'Union européenne pour la prévention de la maladie COVID-19. La différence serait dans la structure spécifique (antigène) choisie pour déclencher la réponse immunitaire. Par conséquent, des études « *d'immuno-bridging* » seraient acceptables en vue de modifier l'AMM et mettre à disposition rapidement une nouvelle génération de vaccins efficaces contre les variants ciblés.

S'agissant des 2 vaccins à ARNm autorisés en Europe, vaccin Moderna et Comirnaty, 3 approches sont envisagées par les laboratoires :

- Modifier l'AMM du vaccin « parent » et mettre à disposition un 2^{ème} vaccin monovalent spécifique, efficace contre le/les variants ciblés,
- Développer un vaccin multivalent contenant plusieurs séquences d'ARNm, ciblant la souche Wuhan et le/les variants ciblés,
- Tester l'efficacité d'une 3^{ème} injection en rappel du vaccin « parent ».

Les laboratoires Moderna et Pfizer/BioNTech, ont débuté des essais en vue d'évaluer l'efficacité de leurs vaccins selon ces différentes approches en procédant à des amendements de leurs essais cliniques effectués avec leur vaccin « parent ». Ces développements visent principalement le variant B.1.351 « Sud-Africain ». Les premiers résultats annoncés dans les plans de développement des 2 laboratoires, sont attendus pour le mois de juin, ouvrant la voie à une procédure de modification d'AMM selon une procédure de Fast-Track.

S'agissant du vaccin Vaxzevria, le laboratoire AstraZeneca n'a pas transmis d'informations précises sur ses projets en matière de développement contre les nouveaux variants. Le laboratoire a annoncé le développement d'une nouvelle version incorporant une séquence génétique codant pour la protéine S de nouveaux variants sans en préciser le calendrier. Cette nouvelle version ne sera pas disponible

avant le dernier trimestre 2021. Par ailleurs, le laboratoire AstraZeneca a également débuté des essais en vue de tester l'efficacité d'une 3^{ème} dose en rappel contre les nouveaux variants.

Enfin, concernant les 2 vaccins les plus avancés dans l'instruction de leur demande d'AMM au niveau européen, les vaccins Novavax et Curevac, il est attendu des laboratoires concernés que leur plan de développement intègre des données d'efficacité contre les nouveaux variants.

Une AMM pour le vaccin Curevac pourrait être délivrée d'ici la mi-juin 2021 en fonction des résultats des études cliniques attendus dans le courant du mois de mai. S'agissant de Novavax, le calendrier de la « *rolling review* » est en cours de révision suite à des retards annoncés concernant notamment la partie « qualité pharmaceutique ».

B. Etat d'avancement des essais cliniques chez les enfants et adolescents

Essais en cours (Tableau 1)

A ce jour, six essais cliniques (cinq retrouvé sur clinicaltrials.gov) ont été initiés pour déterminer la sécurité, l'immunogénicité ainsi que l'efficacité des vaccins contre la COVID-19 chez les enfants et les adolescents (Tableau 1) :

- 2 essais cliniques avec le vaccin Comirnaty de Pfizer/BioNtech (NCT04816643, NCT04368728)
- 2 essais cliniques avec le vaccin COVID-19 Moderna (NCT04649151, NCT04796896)
- 1 essai clinique avec le vaccin COVID-19 Janssen (NCT04535453). Les vaccinations dans le cadre des essais cliniques sont suspendues à ce jour (attente d'informations complémentaires sur les cas rares de thrombose rapportés chez les adultes).
- 1 essai clinique avec le vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca promu par l'Université d'Oxford. Cet essai clinique a été suspendu (attente d'informations complémentaires sur les cas rares de thrombose rapportés chez les adultes).

Ces essais ciblant la population pédiatrique n'ont démarré que récemment, les résultats de ces études ne seront donc disponibles que d'ici quelques mois.

Néanmoins, le laboratoire Pfizer/BioNtech a d'ores et déjà annoncé que le vaccin Comirnaty a démontré une efficacité vaccinale de 100% chez des adolescents âgés de 12 à 15 ans²⁶. Ces données sont issues de l'essai de phase III (NCT04368728) qui a inclus 2 260 adolescents. Dans cette étude, 18 cas de COVID-19 ont été observés dans le groupe placebo (n = 1 129) contre aucun dans le groupe vacciné (n = 1 131). Une demande d'extension d'indication pédiatrique chez les enfants âgés de 12 à 15 ans sera soumise par le laboratoire entre le 26 et 30 avril à l'Agence européenne des médicaments.

Essais mentionnés dans les Plans d'Investigations Pédiatriques approuvés par l'EMA

Un plan d'investigation pédiatrique (PIP) est un plan de développement qui consiste à soutenir l'autorisation d'un médicament destiné à l'enfant et à l'adolescent. Il garantit que les données d'études sur la population pédiatrique requises ne sont recueillies que lorsque cela est pertinent, et que les enfants et les adolescents ne sont pas exposés à des risques inutiles. Ainsi, dans le cadre du développement des vaccins contre la COVID-19, plusieurs études pédiatriques sont mentionnées dans les PIP de vaccins et 13 d'entre elles ont été approuvées par l'EMA (Tableau 2).

²⁶ <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-biontech-announce-positive-topline-results-pivotal>

Tableau 1 : Essais cliniques chez les enfants et adolescents en cours (ou suspendus), données au 20 avril 2021

Vaccin	Promoteur	Type d'essai	Nombre sujets recrutés	Age	Posologie	Pays	Statut	Référence
Comirnaty	Pfizer/BioNtech	Essai en ouvert de phase I/II/III Etude d'escalade de dose dans 3 groupes d'enfants : <ul style="list-style-type: none"> ○ 5 à 11 ans ○ 2 à 5 ans ○ 6 mois à 2 ans 	≈ 4664 (estimé)	6 mois à 11 ans	<ul style="list-style-type: none"> ○ 3 doses testées lors de la phase I : 10, 20 et 30 µg chez les enfants de 2 à 11 ans ○ 2 doses administrées à ≈ 21J d'intervalle 	USA	En cours depuis le 25/03/21	NCT04368728
Comirnaty	Pfizer/BioNtech	Essai de phase II/III, randomisé versus placebo chez des sujets ≥12 ans sains ou avec une maladie stable préexistante 3 groupes d'âge : <ul style="list-style-type: none"> ○ 12 à 15 ans ○ 16 à 55 ans ○ > 55 ans 	≈ 2600 adolescents	≥ 12 ans	<ul style="list-style-type: none"> ○ 2 doses administrées à 21J d'intervalle 	USA, Brésil, Allemagne, Afrique du Sud, Turquie	En cours depuis le 30/04/20	NCT04816643
Vaccin COVID-19 Moderna	Moderna TX	Essai randomisé de phase II/III	3000	12 à 17 ans	Dose testée : 100 µg 2 doses administrées à 28J d'intervalle	USA	En cours depuis le 02/12/20	NCT04649151
Vaccin COVID-19 Moderna	Moderna TX	Essai KidCOVE Etude de phase II/III en 2 parties : <ul style="list-style-type: none"> ○ partie 1 => en ouvert, recherche de dose ○ partie 2 => randomisée et contrôlée par placebo 	≈ 6750 (estimé)	6 mois à 11 ans	<ul style="list-style-type: none"> ○ 2 doses testées (partie 1) : 50 µg et 100 µg chez les enfants de 2 à 11 ans ○ 3 doses testées (partie 1) : 25, 50 et 100 µg chez 	USA	En cours depuis le 15/03/21	NCT04796896

		<p>Etude d'escalade de dose dans 3 groupes d'enfants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 6 à 11 ans ○ 2 à 5 ans ○ 6 mois à 2 ans 			<p>enfants de 6 mois à <2 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 doses administrées à 28J d'intervalle 			
Vaccin COVID-19 Janssen	Janssen	Essai de phase IIa, randomisé versus placebo	≈ 600 (estimé)	12 à 17 ans	2 doses administrées à un intervalle de 1, 2 ou 3 mois	Espagne, UK, USA, Pays-Bas, Cana, Brésil, Argentine	<p>Début le 02/04/21</p> <p>Vaccinations suspendues depuis le 13/04/21</p>	NCT04535453
Vaxzevria	AstraZeneca/Université d'Oxford	Essai de phase II, randomisé et en simple aveugle	≈ 300 (estimé)	6 à 17 ans	2 doses administrées à un intervalle de 1 ou 3 mois	UK	<p>Début Février 2021</p> <p>Vaccinations suspendues depuis le 06/04/21</p>	https://covid19vaccintrial.co.uk/volunteer

Tableau 2 : Etudes cliniques chez les enfants et adolescents mentionnées dans les PIP et approuvées par l'EMA, données au 20 avril 2021

Vaccin	Promoteur	Etude 1	Etude 2	Etude 3
Comirnaty	Pfizer/BioNtech	Etude de recherche de dose en double aveugle sur la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité de 2 candidats vaccins contre le SRAS-CoV-2 (adultes uniquement) (partie 1) ainsi que l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité contrôlées par placebo chez les adolescents de 12 ans à < 18 ans (et adultes) (partie 2) Fin: Décembre 2022 N = 2600	Étude en double aveugle, contrôlée, de recherche de dose, de sécurité et d'immunogénicité du BNT162b2 chez les enfants et adolescents de 5 ans à < 18 ans pour la prévention de la COVID-19 Fin: Septembre 2023 N = 600	Étude en double aveugle, contrôlée, de recherche de dose, de sécurité et d'immunogénicité du BNT162b2 chez les enfants de la naissance à ad< 5 ans pour la prévention de la COVID-19. Fin: Juillet 2024 N = 6544
Vaccin COVID-19 Moderna	Moderna TX	Etude randomisée à l'insu des observateurs, contrôlée par placebo, pour évaluer la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité chez les adolescents de 12 à < 18 ans Fin: Juin 2022 N = 2400	Etude randomisée à l'insu des observateurs, contrôlée par placebo, de recherche de dose (partie 1) et évaluer la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité de l'ARNm-1273 chez les enfants de la naissance à < 12 ans pour la prévention de la COVID-19 Fin: Juin 2023 N = 6750	
Vaxzevria	AstraZeneca/Université d'Oxford	Etude randomisée à l'insu des observateurs, contrôlée par placebo, pour évaluer l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin COVID-19 (ChAdOx1-S) chez les enfants et les adolescents de la naissance à < 18 ans Fin: Septembre 2022 N = 600	Etude randomisée à l'insu des observateurs, contrôlée par placebo, pour évaluer la sécurité et l'immunogénicité du vaccin COVID-19 (ChAdOx1-S) pour la prévention de la COVID-19 chez les enfants et adolescents de la naissance à < 18 ans Fin: Mars 2023 N = 6 000	

Vaccin COVID-19 Janssen	Janssen	Etude randomisée en double aveugle et contrôlée pour évaluer la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité de l'Ad26.COV2-S (1 dose ou plus) chez des adolescents en bonne santé de 12 à < 18 ans pour la prévention de la COVID-19 Fin: Mars 2023 N = 660	Etude randomisée en double aveugle et contrôlée pour évaluer la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité de l'Ad26.COV2-S (1 dose ou plus) chez des enfants en bonne santé de la naissance à < 18 ans pour la prévention de la COVID-19 Fin: Mars 2024 N = 3425	
SRAS-CoV-2rS / matrice-M1	Novavax	Etude randomisée en aveugle et contrôlée par un observateur pour évaluer la sécurité et l'immunogénicité du SRAS-CoV-2rS / matrice-M1 chez les adolescents de 12 à < 18 ans (et les adultes) Fin: Mars 2022 N = 48	Etude randomisée, contrôlée en aveugle par un observateur, pour évaluer l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité du SRAS-CoV-2rS / matrice-M1 chez des enfants âgés de 6 à < 18 ans (et adultes) Fin : ? N = 4 800	Etude contrôlée, randomisée, en aveugle pour évaluer l'innocuité et l'immunogénicité du SRAS-CoV-2rS / matrice-M1 chez des enfants de la naissance à < 6 ans (et les adultes) Fin : Mars 2024 N = 2420
CoV-2 preS dTM	Sanofi Pasteur	Etude randomisée et contrôlée pour évaluer la sécurité et l'immunogénicité du étude randomisée, modifiée à double liaison et contrôlée pour évaluer l'innocuité et l'immunogénicité du CoV-2 preS dTM par rapport à un comparateur de vaccin actif ou à un placebo chez les enfants de la naissance à < 18 ans Fin : Décembre 2024 N = 3800		

C. Efficacité des vaccins sur les variants d'intérêt

La synthèse des données est présentée en Annexe (Tableau 2)

Pour rappel, 3 variants sont classés comme variants d'intérêts par Santé Publique France : le variant britannique (B.1.1.7 ou Y501 V.1), le variant sud-africain (B.1.351 ou Y501 V.2) et le variant brésilien (P.1. ou Y501 V.3).

Différents types de données sont disponibles dans la littérature afin d'approximer l'efficacité des différents vaccins contre ces variants :

- Des données in vitro (tests de neutralisation effectués avec le sérum de sujets vaccinés à l'aide de pseudovirus ou de virus entiers) qui test l'efficacité de la réponse humorale uniquement
- Des données d'efficacité vaccinale provenant des essais cliniques randomisés, contrôlés vs comparateur.
- Des données d'effectiveness ou dites d'efficacité « en vie réelle ».

Les variants n'impacteraient la réponse cellulaire T [1,2].

Vaccins Comirnaty (Pfizer/BioNTech)

1. Variant Britannique / B.1.1.7 / Y501 V.1

In vitro, on retrouve une faible diminution de la neutralisation par les anticorps (par un facteur 2²⁷). Ces résultats encourageants se confirment par une efficacité en population mesurée en Israël par Dagan et al. [3] et en Angleterre par Hall et al. [4] avec une efficacité en vie réelle 7 jours post dose 2 de :

- **94% (CI95% 87-98)** contre les formes symptomatiques (Dagan et al. – Israël)
- 90% (CI95% 83-94) contre les formes proxy asymptomatiques (Dagan et al. - Israël)
- **85% (IC 95% : 74-96%)** contre toutes formes de la covid-19 (asymptomatiques et symptomatiques (Hall et al. - Angleterre)

Le variant anglais avait une circulation autour de 80% au moment de l'étude de Dagan et al. en Israël, et était déjà prédominant en Angleterre lors de l'étude de Hall et al.

A noter, l'étude de Hall et al a été effectuée sur une cohorte d'environ 30 000 professionnels de santé.

2. Variant Sud-Africain / B.1.351 / Y501 V.2

In vitro : la neutralisation par les anticorps est réduite de façon variable en fonction des études (d'un facteur $\leq 6,5^1$), mais la neutralisation reste totale et laisse présager une certaine efficacité même si diminuée.

Pfizer, dans un communiqué de presse²⁸ datant du 1^{er} avril 2021, indique une efficacité vaccinale de 100% (95% CI, [53.5, 100.0]) dans son essai clinique réalisé en Afrique du Sud. La durée de suivi des sujets, la sévérité des cas ainsi que la temporalité de mesure de cette efficacité n'est pas précisée. Cet essai, au moment du communiqué, avait enrôlé 800 sujets (400 vaccins/400 placebo). 9 cas de covid-19 sont apparus, tous dans le groupe placebo. Ces données sont peu précises et sont donc à utiliser avec précaution.

Le 9 avril 2021, un preprint de Kustin et al. [5] a été publié. Cette étude vacciné-non vacciné appariée a été réalisée en Israël et analyse la part des cas de COVID-19 due aux différentes souches. Les résultats montrent que les échecs vaccinaux survenus 7 jours post dose 2 (n=149) étaient principalement dus au variant sud-africain (avec un rapport de 8 pour 1 comparés aux cas chez les non vaccinés). Ces résultats suggèrent donc une efficacité moindre contre le variant sud-africain par rapport à la souche de référence ou même par rapport au variant anglais.

²⁷ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260321/fr/strategie-vaccinale-contre-la-covid-19-impact-potentiel-de-la-circulation-des-variants-du-sars-cov-2-sur-la-strategie

²⁸ <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-confirm-high-efficacy-and-no-serious>

3. Variant Brésilien / P.1 / Y501 V.3

In vitro, la neutralisation par les anticorps est réduite de façon d'un facteur $\leq 6,7$ ²⁹. Aucune étude d'efficacité vaccinale ou d'effectiveness n'est disponible à ce jour.

A noter : Une nouvelle étude de *Lustig et al.*[6] a montré des données encourageantes in vitro chez les personnes avec antécédent de covid-19 et vaccinées avec 1 seule dose de Comirnaty (n=6) contre les 3 variants d'intérêts.

Covid-19 Vaccine Moderna

1. Variant Britannique / B.1.1.7 / Y501 V.1

In vitro, comme pour Comirnaty, on retrouve une très légère diminution de la neutralisation par les anticorps (par un facteur 1,8³). Aucune données d'efficacité ou d'effectiveness spécifique au variant britannique a été publiée à ce jour. Les essais cliniques de Moderna se sont principalement déroulés aux Etats-Unis, les données les plus récentes sur leur essai de phase 3 COVE datent du 13 avril (Moderna communiqué de presse)³⁰ et annoncent une efficacité vaccinale de plus de 90% contre toutes formes de la COVID-19 sachant que le variant britannique est devenu majoritairement circulant le 7 avril d'après le CDC. La similarité du Covid-19 Vaccine Moderna avec le vaccin Comirnaty laisse supposer que l'efficacité contre le variant britannique devrait être équivalente à celle de son concurrent.

2. Variant Sud-Africain / B.1.351 / Y501 V.2

In vitro : la neutralisation par les anticorps est réduite de façon variable en fonction des études (d'un facteur $\leq 8,6$ ³¹ ou $\leq 9,7$ [7]), mais elle reste totale. Cela laisse présager une certaine efficacité même si diminuée, comme pour Comirnaty. Aucune donnée d'efficacité ou d'effectiveness spécifique au variant sud-africain a été publiée à ce jour.

3. Variant Brésilien / P.1 / Y501 V.3

Seules des données in vitro sont disponibles à ce jour avec une diminution d'un facteur $\leq 4,5$ ⁵.

Vaxzevria (AstraZeneca)

1. Variant Britannique / B.1.1.7 / Y501 V.1

Les données proviennent des résultats intermédiaires de l'étude NCT04400838 (Emary et al. [8]). Cette étude, toujours en cours, retrouve une efficacité vaccinale de **70,4% (IC95% 43,6 ; 84,5) à 14 jours post dose 2** qui correspond à 10% de moins que pour les infections hors variant britannique dans cette étude (84 % (IC95 % : 70,7 -97,4))

Pour rappel, l'efficacité vaccinale lors des essais cliniques pivots déposés pour la demande d'autorisation de mise sur le marché indiquait une efficacité de **59,5% (IC95 % 45,8 ; 69,7)**³² à 14 jours post dose 2. Cette efficacité reprend les données des essais réalisés au Brésil et au Royaume-Uni.

Des données d'effectiveness sont également disponibles mais à 28-34 jours post dose 1. Elles proviennent d'une étude écossaise (Vasileiou et al. [9]) et d'une étude anglaise (Bernal et al. [10]) où le variant britannique circulait. Respectivement, elles indiquent une efficacité de 94% (IC 95% : 73-99)

²⁹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260321/fr/strategie-vaccinale-contre-la-covid-19-impact-potentiel-de-la-circulation-des-variants-du-sars-cov-2-sur-la-strategie

³⁰ <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-provides-clinical-and-supply-updates-covid-19-vaccine>

³¹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260321/fr/strategie-vaccinale-contre-la-covid-19-impact-potentiel-de-la-circulation-des-variants-du-sars-cov-2-sur-la-strategie

³² [.ema.europa.eu/product-information-vaxzevria](https://ema.europa.eu/product-information-vaxzevria)

contre les formes entraînant une hospitalisation et une efficacité de 60% (IC95% 41-73%) contre les formes symptomatiques. Ces données ont déjà été résumées par la HAS⁵.

2. Variant Sud-Africain / B.1.351 / Y501 V.2

In vitro : la neutralisation par les anticorps est réduite de façon considérable (facteur $\leq 86^5$) voir parfois même absente.

Les données d'efficacité de l'essai COV005 réalisé en Afrique du Sud ont été publiées par Madhi et al. [11] et indiquent une efficacité vaccinale de **10,4% (IC95% -76,8 ; 54,8) contre les formes légères à modérées à 14j post dose 2**. L'efficacité contre les formes sévères n'a pu être déterminée.

3. Variant Brésilien / P.1 / Y501 V.3

Pas de données disponibles.

Covid-19 Vaccine Janssen

1. Variant Britannique / B.1.1.7 / Y501 V.1

Aucune donnée n'est disponible pour ce vaccin concernant son efficacité spécifique contre le variant britannique.

2. Variant Sud-Africain / B.1.351 / Y501 V.2

L'efficacité contre le variant sud-africain a été annoncée dans les résultats de leur essai clinique ENSEMBLE réalisé en Afrique du sud⁷. L'efficacité vaccinale mesurée est de **52,0% (IC95% 30,3 ; 67,4)** contre les formes modérées 14j post dose et de **73,1% (IC95% 40 ; 89,4)** contre les formes sévères 14j post dose. Les efficacités vaccinale étaient légèrement supérieures à 28jours post dose.

3. Variant Brésilien / P.1 / Y501 V.3

L'efficacité Vaccinale du Covid-19 Vaccine Janssen contre le variant brésilien a également été annoncé dans les résultats de leur essai clinique ENSEMBLE réalisé au Brésil³³. L'efficacité vaccinale mesurée est de **66.2% (95%CI 51.0, 77.1)** contre les formes modérées 14j post dose et de **EV = 81,9 (IC95% 17,0 ; 98,1)** contre les formes sévères 14j post dose. Les efficacités vaccinale étaient légèrement supérieures à 28jours post dose.

Covid-19 Vaccine Novavax

1. Variant Britannique / B.1.1.7 / Y501 V.1

In vitro, comme pour Comirnaty et Covid-19 Vaccine Moderna, on retrouve une très légère diminution de la neutralisation par les anticorps (par un facteur 1,8³⁴).

Dans son communiqué de presse datant du 11 mars 2021³⁵, Novavax informe des données mise à jour de son essai de phase 3 au Royaume-Uni avec des efficacités vaccinales spécifiée par variant d'intérêt contre toutes formes symptomatique de la covid-19 à 7 jours post dose 2 :

EV souche originale : 96.4% (95% CI: 73.8, 99.5)

EV variant britannique: **86.3% (95% CI: 71.3, 93.5)**

Les données cliniques n'ont pas encore été soumises pour évaluation à l'EMA.

2. Variant Sud-Africain / B.1.351 / Y501 V.2

In vitro : les données d'une étude sont disponibles et la neutralisation par les anticorps est réduite d'un facteur de 14,5 [7] comparé à un facteur de 9,7 pour le COVID-19 Vaccine Moderna qui a également été testé dans cette même étude.

³³ <https://www.fda.gov/>

³⁴ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260321/fr/strategie-vaccinale-contre-la-covid-19-impact-potentiel-de-la-circulation-des-variants-du-sars-cov-2-sur-la-strategie

³⁵ <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-confirms-high-levels-efficacy-against-original-and-0>

Dans son communiqué de presse datant du 11 mars 2021³⁶, Novavax informe des données mise à jour de son essai de phase 2b en Afrique du sud où le variant Sud-Africain est majoritairement circulant. Les données d'efficacité ont été séparées en fonction du statut VIH des sujets à 7jours post dose 2 :

EV chez sujets séronégatifs au VIH : **55.4% (95% CI: 35.9, 68.9)**

EV indépendamment du statut VIH des sujets : **48.6% (95% CI: 28.4, 63.1)**

Les données cliniques n'ont pas encore été soumises pour évaluation à l'EMA.

3. Variant Brésilien / P.1 / Y501 V.3

Pas de données disponibles

Zorecimeran (CureVac AG)

Les essais de phases CV-NCOV-004 et CV-NCOV-005 sont encore en cours et les données intermédiaires ne sont, à ce jour, pas disponibles.

Sputnik V

In vitro, une étude (Ikegam et al. [12]) n'a pas montré de différence significative de neutralisation par les anticorps pour le variant anglais. Cette même étude a en revanche montré une neutralisation réduite par les anticorps pour le variant sud-africain d'un facteur $\leq 10,1$.

Aucunes données d'efficacité ou d'effectiveness ne sont pour le moment disponibles.

Les données cliniques n'ont pas encore été soumises à l'EMA pour évaluation.

Coronavac (Sinovac)

In vitro, une étude [13] a montré une absence de neutralisation chez les personnes vaccinées avec Coronavac (n=11).

Des données en vie réelles sont disponibles à partir d'une étude réalisée au Brésil sur une cohorte de 46 884 professionnels de santé. Le variant brésilien P.1 était circulant à 75% durant l'étude. D'après cette étude [14], l'effectiveness à 14jours post dose 1 est de 35,1% (95%CI 66,5 ; 60,5) contre toutes formes de la covid-19 et de **49,6% (95%CI 11,3 ; 71,4)** contre les formes symptomatiques de la COVID-19.

Sinopharm

Pas de données disponibles

³⁶ <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-confirms-high-levels-efficacy-against-original-and-0>

Bibliographie :

- [1] Tarke A, Sidney J, Methot N, et al. Negligible impact of SARS-CoV-2 variants on CD4+ and CD8+ T cell reactivity in COVID-19 exposed donors and vaccinees. *bioRxiv [Preprint]*. 2021 Mar 1;2021.02.27.433180. doi: 10.1101/2021.02.27.433180. PMID: 33688655; PMCID: PMC7941626.
- [2] Woldemeskel BA, Garliss CC, Blankson JN. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce broad CD4+ T cell responses that recognize SARS-CoV-2 variants and HCoV-NL63. *J Clin Invest*. 2021 Apr 6;149335. doi: 10.1172/JCI149335. Epub ahead of print. PMID: 33822770.
- [3] Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021 Apr 15;384(15):1412-1423. doi: 10.1056/NEJMoa2101765. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33626250; PMCID: PMC7944975.
- [4] Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, et al. SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). *Lancet*. 2021 Apr 17;397(10283):1459-1469. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00675-9. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33844963; PMCID: PMC8040523.
- [5] Preprint_ Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2 mRNA vaccinated individuals. Talia Kustin, Noam Harel, Uriah Finklestein et al. *medRxiv* 2021.04.06.21254882; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.06.21254882>
- [6] Lustig Y, Nemet I, Kliker L, et al. Neutralizing Response against Variants after SARS-CoV-2 Infection and One Dose of BNT162b2. *N Engl J Med*. 2021 Apr 7. doi: 10.1056/NEJMc2104036. Epub ahead of print. PMID: 33826815.
- [7] Shen X, Tang H, Pajon R, Smith G, Glenn GM, Shi W, Korber B, Montefiori DC. Neutralization of SARS-CoV-2 Variants B.1.429 and B.1.351. *N Engl J Med*. 2021 Apr 7. doi: 10.1056/NEJMc2103740. Epub ahead of print. PMID: 33826819.
- [8] Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, et al. 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 Apr 10;397(10282):1351-1362. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00628-0. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33798499; PMCID: PMC8009612.
- [9] Preprint_ Effectiveness of first dose of COVID-19 vaccines against hospital admissions in Scotland: national prospective cohort study of 5.4 million people Dr Eleftheria Vasileiou PhD et al.
- [10] Preprint_ Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. Jamie Lopez Bernal, Nick Andrews, Charlotte Gower et al. *medRxiv* 2021.03.01.21252652; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.21252652>
- [11] Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med*. 2021 Mar 16;NEJMoa2102214. doi: 10.1056/NEJMoa2102214. Epub ahead of print. PMID: 33725432; PMCID: PMC7993410.
- [12] Preprint_ Neutralizing activity of Sputnik V vaccine sera against SARS-CoV-2 variants. Satoshi Ikegame et al. *rsion* 1. *Res Sq*. Preprint. 2021 Apr 8. doi: 10.21203/rs.3.rs-400230/v1
- [13] Preprint_ Levels of SARS-CoV-2 Lineage P.1 Neutralization by Antibodies Elicited after Natural Infection and Vaccination. William M. de Souza <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3793486> *The Lancet*
- [14] Preprint_ Effectiveness of CoronaVac in the setting of high SARS-CoV-2 P.1 variant transmission in Brazil: A test-negative case-control study. Matt D.T. Hitchings, Otavio T. Ranzani, Mario Sergio Scaramuzzini Torres, et al. *medRxiv* 2021.04.07.21255081; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.07.21255081>
- [15] Faria NR et al., Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 2021 Apr 14:eabh2644. doi: 10.1126/science.abh2644. Epub ahead of print. PMID: 33853970.

Données d'efficacité et d'effectiveness contre les variants d'intérêt au 19/04/2021

	Variant Anglais	Variant Sud-Africain	Variant Brésilien
Autre nom	B.1.1.7 ou Y501.V1	B.1.351 ou Y501.V2	P.1 ou Y501.V3
Mutations RDB	N501Y	N501Y ; E484K ; K417N	N501Y ; E484K ; K417T
Epidémiologie France métropolitaine (SPF)	>75%	De 1% à >10%	environ 0,3%
Transmissibilité	Augmentée (de 1,4 à 1,9 fois + transmissible) ³⁷	Augmentée (de 1,2 à 2,1 fois + transmissible) ¹	Augmentée (de 1,7 à 2,4 fois + transmissible) [15]
Létalité	Augmentée (de 1,1 à 1,7 fois + virulent) ¹	Augmentée (létalité serait doublée, de 2,5 à 5,5%) ¹	Augmentée (1,2 à 1,9 fois + virulent) [15]
Efficacy / Effectiveness			
Comirnaty® (Pfizer)	<p>In vitro: Pas de différence d'activité neutralisante ou très légère diminution (facteur 2)³⁸</p> <p>Efficacité Vaccinale : Pas de données</p> <p>Effectiveness : Données Israéliennes Dagan et al. [3] 7 jours post dose 2 Formes symptomatiques : 94% (CI95% 87-98) Formes proxy asymptomatiques: 90% (CI95% 83-94)</p> <p>Données anglaises Hall et al. [4] 7 jours post dose 2 Formes asymptomatiques et symptomatiques: 85% (IC 95% : 74-96%) (Professionnels de santé)</p>	<p>In vitro : la neutralisation par les anticorps est réduite de façon variable en fonction des études (d'un facteur ≤6,5)²</p> <p>Efficacité Vaccinale : Communiqué de presse Pfizer 100% (95% CI, [53.5, 100.0])³⁹ Essai clinique réalisé en Afrique du Sud (n=800), peu de détails sur les résultats.</p> <p>Echecs vaccinaux en Israël dus au variant sud-africain avec un OR de 8:1 comparés aux non vaccinés. (Kustin et al.) [5]</p> <p>Effectiveness : Pas de données</p>	<p>In vitro : la neutralisation par les anticorps est réduite de façon d'un facteur ≤6,7²</p> <p>Données encourageantes d'une étude sur sérum de sujets avec antécédents de covid-19 vaccinés avec une seule dose de Comirnaty® [6]</p> <p>Efficacité Vaccinale : Pas de données</p> <p>Effectiveness : Pas de données</p>
	Variant Anglais	Variant Sud-Africain	Variant Brésilien

³⁷ <https://www.inspq.qc.ca/publications/3121-variants-sous-surveillance-rehausse-transmission-virulence-detection>

³⁸ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260321/fr/strategie-vaccinale-contre-la-covid-19-impact-potentiel-de-la-circulation-des-variants-du-sars-cov-2-sur-la-strategie

³⁹ <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-confirm-high-efficacy-and-no-serious>

<p>Covid-19 Vaccine Moderna®</p>	<p>In vitro: Pas de différence d'activité neutralisante ou très légère diminution (facteur 1,8)⁴⁰</p> <p>Efficacité Vaccinale : Pas de données</p> <p>Effectiveness : Pas de données</p>	<p>In vitro : la neutralisation par les anticorps est réduite de façon variable en fonction des études (d'un facteur $\leq 8,6^4$ ou $\leq 9,7$ [7])</p> <p>Efficacité Vaccinale : Pas de données</p> <p>Effectiveness : Pas de données</p>	<p>Pas de données</p>
<p>Vaxzevria® (AstraZeneca)</p>	<p>Efficacité Vaccinale : Résultats intermédiaires de l'étude NCT04400838 correspond à 10% de moins que pour les infections hors variant UK dans cette étude [8] EV = 70,4% (IC95% 43,6 ; 84,5) contre les formes symptomatiques</p> <p>Effectiveness : Données écossaises [9] EV=94 % [IC95% : 73-99] sur les hospitalisations à 28-34j post dose 1</p> <p>Données anglaises [10] EV = 60% (IC95% 41-73%) contre les formes symptomatiques</p>	<p>In vitro : la neutralisation par les anticorps est réduite de façon considérable (facteur $\leq 86^4$) voir parfois même absente.</p> <p>Efficacité Vaccinale : Résultats EC COV005 (<i>Madhi et al.</i> [11])</p> <p>EV = 10,4% (IC95% -76,8 ; 54,8) contre les formes légères à modérées</p> <p>Effectiveness : Pas de données</p>	<p>Pas de données</p>
	<p>Variant Anglais</p>	<p>Variant Sud-Africain</p>	<p>Variant Brésilien</p>
<p>Covid-19 Vaccine Janssen®</p>	<p>Pas de données (1 essai effectué aux USA, mais variant anglais n'était pas encore majoritaire, pas de données in vitro)</p>	<p>Efficacité Vaccinale : Essai ENSEMBLE Afrique du Sud⁴¹ EV = 52,0% (IC95% 30,3 ; 67,4) Formes modérées 14j post dose EV = 73,1 (IC95% 40 ; 89,4) Formes sévères 14j post dose</p> <p>EV légèrement supérieure à 28j post dose</p>	<p>Efficacité Vaccinale : Essai ENSEMBLE Brésil⁵ EV = 66.2% (95%CI 51.0, 77.1) Formes modérées 14j post dose EV = 81,9 (IC95% 17,0 ; 98,1) Formes sévères 14j post dose</p> <p>EV légèrement supérieure à 28j post dose</p>

⁴⁰ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260321/fr/strategie-vaccinale-contre-la-covid-19-impact-potentiel-de-la-circulation-des-variants-du-sars-cov-2-sur-la-strategie

⁴¹ <https://www.fda.gov/>

Covid-19 Vaccine Novavax	<p>In vitro: Pas de différence d'activité neutralisante ou très légère diminution (facteur 1,8)⁴²</p> <p>Efficacité Vaccinale :</p> <p>Communiqué de presse⁴³ de Novavax sur leur Essai clinique de Phase 3 au Royaume-Uni:</p> <p>86.3% (95% CI: 71.3, 93.5)</p> <p>Effectiveness : Pas de données</p>	<p>In vitro : la neutralisation par les anticorps est réduite d'un facteur 14,5 [7]</p> <p>Efficacité Vaccinale :</p> <p>Communiqué de presse⁷ de Novavax sur leur Essai clinique de phase 2b en Afrique du Sud :</p> <p>Chez sujets séronégatifs au VIH : 55.4% (95% CI: 35.9, 68.9)</p> <p>Indépendamment du statut VIH des sujets : 48.6% (95% CI: 28.4, 63.1)</p>	Pas de données
Zorecimeran® (CureVac AG)	Pas de données	Pas de données	Pas de données
	Variant Anglais	Variant Sud-Africain	Variant Brésilien
Sputnik V	<p>In vitro : Réduction de l'activité neutralisante non significative [12]</p> <p>Efficacité Vaccinale : Pas de données</p> <p>Effectiveness : Pas de données</p>	<p>In vitro : Réduction de l'activité neutralisante d'un facteur $\leq 10,1$ [12]</p> <p>Efficacité Vaccinale : Pas de données</p> <p>Effectiveness : Pas de données</p>	Pas de données
Coronavac® (Sinovac)	Pas de données	Pas de données	<p>In vitro : Absence de neutralisation [13]</p> <p>Efficacité Vaccinale : Pas de données</p> <p>Effectiveness : Données brésiliennes <i>Hitchings et al</i> [14] 49,6% (95%CI 11,3 ;71,4) contre les formes symptomatiques 14j post dose 1.</p>
Sinopharm	Pas de données	Pas de données	Pas de données

⁴² https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260321/fr/strategie-vaccinale-contre-la-covid-19-impact-potentiel-de-la-circulation-des-variants-du-sars-cov-2-sur-la-strategie

⁴³ <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-confirms-high-levels-efficacy-against-original-and-0>

Annexe 2 – Approvisionnements en doses de vaccin automne 2021 – année 2022

Etat des lieux des approvisionnements hypothétiques automne 2021 – année 2022 (informations au 26/04)

Vaccin	Prévisions d'approvisionnement (en millions de doses)	Prévisions d'approvisionnement / options (en millions de doses)
	Septembre - décembre 2021	2022
Pfizer-BioNTech	25	67 (contrat non signé)
Moderna	38	22 (option non levée)
CureVac	36	
Novavax	15	15 (option non levée)
Sanofi	3	38
Astra Zeneca	19	
Janssen	10	30 (option non levée)

Annexe 3 – Etat d'avancée des essais cliniques sur les enfants

Age	Essais cliniques			Procédure réglementaire		
	16-18 ans	12-15 ans	<12 ans	16-18 ans	12-15 ans	<12 ans
Pfizer-BioNTech	Réalisé		En cours (7-11 ans)	Autorisé par l'EMA	Autorisation 1ère semaine de mai	Autorisation estimée début 2022
Moderna	Résultats en mai		Résultats en fin d'année	Autorisation août-septembre		Autorisation estimée début 2022
Curevac	En cours		Début cet été	Autorisé durant l'été		Pas de date
Sanofi-GSK	Débute en juillet		Pas de date	Estimation d'autorisation mi-décembre		Pas de date
Novavax						
Valneva	Phase 3 lancée fin juin (6- 18 ans)			Estimation d'autorisation début 2022		