Vaccins contre la Covid-19 : questions et réponses

Un texte de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
à destination des soignants

15 février 2021

1 INTRODUCTION 4

2 METHODOLOGIE..... 4

3 GENERALITES..... 4

3.1 Quelle est la cible antigénique des vaccins contre la covid-19 (coronavirus disease 2019) ?..... 4
3.2 Quels sont les différents types de vaccins contre la covid-19 ?..... 4
3.2.1 les vaccins basés sur le virus entier..... 4
3.2.2 les vaccins basés sur une protéine virale (ici, la protéine s) ou partie de la protéine..... 5
3.3 Les vaccins anti-covid-19 contiennent-ils des adjuvants ? 5
3.4 Pourquoi a-t-il suffi d'une année pour que des vaccins anti-covid-19 soit développés et bénéficient d'une autorisation conditionnelle de mise sur le marché ? 5
3.4.1 parce que l'agent causal a eté rapidement caractérisé, et s'est révélé relativement stable..... 5
3.4.2 parce qu'on disposait déjà de connaissances sur l'immunité anti-coronavirus..... 5
3.4.3 parce que des recherches antérieures déjà très poussées ont permis l'utilisation de plateformes vaccinales innovantes..... 6
3.4.4 parce qu'un effort scientifique et financier sans précédent a eté déployé 6
3.4.5 parce que les essais cliniques ont eté menés en un temps record 6
3.5 Pourquoi les essais cliniques de certains vaccins ont-ils eté interrompus ?..... 6
3.6 Quelle est la durée de surveillance nécessaire pour etablir la sécurité d'un vaccin ?..... 7
3.7 Les vaccins peuvent-ils augmenter le risque de forme grave de covid-19 ?..... 7
3.8 Y a-t-il un danger a vacciner quelqu'un qui déjà eu la covid-19 ou qui a eté infecté par le sars-cov-2 de manière asymptomatique ? 8

3.9 En atteignant un certain seuil de couverture vaccinale, limitera-t-on la circulation de la maladie ? 8
3.10 Les mutations du sars-cov-2 impactent-elles l'efficacité des vaccins ? 8
3.11 Devra-t-on se faire vacciner tous les ans comme pour la grippe ?..... 9
3.12 La vaccination peut-elle etre utilisée en post-exposition ou au cours d'une infection documentée par le sars-cov-2 ? 10
3.12.1 en contexte d'exposition individuelle documentée 10
3.12.2 en contexte d'exposition au sein d'une collectivité 10

4 FONCTIONNEMENT DES VACCINS A ACIDE NUCLEIQUE (ARN, ADN)10

4.1 Qu'est-ce qu'un vaccin à acide nucléique ? 10
4.2 Comment fonctionnent les vaccins à ARN ? [7, 35] 10
4.3 Les vaccins à ARN peuvent-ils modifier nos gènes ? 11
4.4 L'ARN viral peut-il être transcrit par des rétrovirus endogènes ? 11
4.5 Et les vaccins à ADN : peuvent-ils modifier nos gènes ? 11
4.6 Pourquoi utiliser des « nanoparticules » pour véhiculer les ARN vaccinaux ? 12
4.7 Le polyéthylène glycol (PEG) contenu dans les nanoparticules lipidiques des vaccins à ARN peut-il être toxique ? 12
4.8 Quel recul a-t-on sur la technologie des vaccins à acide nucléique ? 12
4.9 Quels sont les avantages des vaccins à acide nucléique ? 13
4.10 Quelles sont les données d'efficacité et d'immunogénicité des vaccins de Pfizer-BioNTech et Moderna issues des modèles animaux d'infection à SARS-CoV-2 et des essais cliniques de phases 1/2 ? 13

5 FONCTIONNEMENT DES VACCINS UTILISANT UN VECTEUR VIRAL .. 13

5.1 Comment fonctionnent les vaccins à vecteurs viraux ? 13
5.1.1 Vecteurs viraux non réplicatifs 13
5.1.2 Vecteurs viraux réplicatifs 14
5.2 Quel recul a-t-on avec les vaccins vecteurs viraux ? 14
5.3 Quelles sont les données d'efficacité et d'immunogénicité du vaccin d'AstraZeneca issues des modèles animaux d'infection à SARS-CoV-2 et des essais cliniques de phases 1/2 ? 14

6 QUE SAIT-ON AU SUJET DES VACCINS A ARN ET DES VACCINS VECTORISES VIRAUX ANTI-COVID-19 GRACE AUX ESSAIS CLINIQUES DE PHASE 3 ET AUX DONNEES EN VIE REELLE ? 15

6.1 Quels sont les vaccins à ARN en phase 3 de développement clinique ? 15
6.2 Quels sont les vaccins vectorisés viraux en phase 3 de développement clinique ? 15

6.3 Quelle est l'efficacité des vaccins à ARN de Pfizer-BioNTech et de Moderna ? 15
6.4 Quelle est l'efficacité du vaccin vectorisé viral d'AstraZeneca ? 16
6.5 Les vaccins à ARN et le vaccin d'AstraZeneca sont-ils efficaces dès la première dose ? 16
6.6 Les vaccins anti-Covid-19 approuvés en Europe sont-ils efficaces contre les infections asymptomatiques ? 17
6.7 Quels sont les effets indésirables les plus fréquents des vaccins à ARN ? 17
6.8 Les vaccins anti-Covid-19 sont-ils responsables de paralysie faciale ? 18
6.9 Quels ont été les effets indésirables graves avec les vaccins à ARN et le vaccin d'AstraZeneca ? 18
6.10 Les personnes avec des antécédents d'allergie peuvent-elles se faire vacciner avec un vaccin à ARN ? 19
6.11 Faut-il, et quand vacciner les personnes ayant un antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 ? 19
6.12 Les femmes enceintes peuvent-elles recevoir un vaccin anti-Covid-19 à ARN ou le vaccin d'AstraZeneca ? 20
6.13 Les femmes qui allaitent peuvent-elles recevoir un vaccin anti-Covid-19 à ARN ou le vaccin d'AstraZeneca ? 20
6.14 Les personnes atteintes de maladie auto-immune peuvent-elles recevoir un vaccin anti-Covid-19 à ARN ou un vaccin vectorisé viral ? 21
6.15 Les personnes immunodéprimées (sous immunosuppresseurs ou autres) peuvent-elles recevoir un vaccin anti-Covid-19 à ARN ou le vaccin d'AstraZeneca ? 21
6.16 Peut-on vacciner les enfants ? 22

7 ADMINISTRATION DES VACCINS APPROUVES EN EUROPE 22

7.1 Quel délai respecter entre les 2 injections des vaccins de Pfizer-BioNTech et Moderna ? 22
7.2 Quel délai respecter entre les vaccins Pfizer-BioNTech et Moderna et un autre vaccin ? 22
7.3 Quel délai respecter entre une immunothérapie passive anti- Covid-19 (anticorps anti-SARS-CoV-2 ou plasma de convalescent) et la vaccination ? 23
7.4 Quel délai respecter entre un traitement par immunoglobulines polyvalentes et la vaccination ? 23
7.5 Faut-il décaler une intervention chirurgicale ou la vaccination anti-Covid-19 lorsque tous deux sont programmés de manière très proche ? 23
Toute chirurgie nécessaire peut être réalisée quel que soit le délai avec la vaccination contre la Covid-19. En pratique, il est licite d'éviter de programmer une chirurgie à proximité immédiate de la vaccination (quelques jours) qui rendrait difficile l'interprétation de certains symptômes (fièvre postopératoire ou post-vaccinale). 23
7.6 Quel délai respecter entre une infection à SARS-CoV-2 et la vaccination anti-Covid-19 ? 23
Ce point est traité dans les paragraphes 3.12 et 6.11. 23
7.7 Peut-on administrer les vaccins à ARN ou le vaccin d'AstraZeneca par voie sous-cutanée ? 23
7.8 Faut-il administrer les deux doses vaccinales dans le même bras ? 23

1 Introduction

La pandémie de Covid-19 ayant causé plus de 100 millions de cas et plus de 2,3 millions de morts à l'échelle mondiale, la publication des résultats des études pivot des premiers candidats-vaccins contre la Covid-19 a été une source d'espoir pour la communauté internationale. De nombreux pays ont rapidement initié une campagne vaccinale contre la Covid-19 ; plus de 150 millions de doses ont été administrées dans le monde au 12 février 2021 (https://ourworldindata.org/covid-vaccinations). De nombreuses questions ont été soulevées en France, à la fois par les décideurs en Santé publique, mais aussi très vite par les soignants et acteurs de terrain, en charge d'informer la population, de définir et repérer les personnes prioritaires et de mettre en place la campagne vaccinale en France. Devant cette demande forte d'éclairage simple et objectif des données disponibles, la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) a été sollicitée pour élaborer un document d'information à destination des professionnels de santé.

2 Méthodologie

Un groupe de travail sous l'égide du groupe Vaccination-Prévention de la SPILF a identifié les questions les plus fréquentes que se posaient les professionnels de santé. Pour chaque question, la littérature a été analysée afin d'y apporter une réponse basée sur données les plus récents, dans la limite des connaissances accumulées à la date de rédaction et de mise à jour et des incertitudes persistantes. Plusieurs experts en vaccinologie, en maladies infectieuses et/ou en immunologie ont été sollicités pour relire ou participer à l'écriture de ces réponses. Les questions étant nombreuses, les informations disponibles étant à la fois pléthoriques et rapidement évolutives, et au vu du besoin exprimé par les acteurs de disposer d'informations éclairantes rapidement, une méthodologie de type revue systématique de la littérature n'a pas été employée. Le présent document s'apparente donc à un avis d'experts sur la base des données disponibles à un moment donné. Quand vous le lirez, il sera déjà périmé !

3 Généralités

3.1 *Quelle est la cible antigénique des vaccins contre la Covid-19 (*Coronavirus disease *2019) ?*

La majorité des vaccins en développement ciblent la protéine *spike* du virus (« protéine spicule » ou « protéine S »). Cette protéine est située à la surface de l'enveloppe du SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2*), et lui permet de se fixer à un récepteur cellulaire, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2, présent sur les pneumocytes, entérocytes…) puis de pénétrer dans les cellules : son rôle dans l'infection est donc central. Diverses études ont montré que déclencher des anticorps neutralisants contre cette protéine permettait de protéger contre l'infection [1, 2] : elle est donc la cible de la plupart des vaccins développés en 2020.

3.2 *Quels sont les différents types de vaccins contre la Covid-19 ?*

Différentes technologies (aussi appelées plateformes) vaccinales sont actuellement utilisées. On peut les répartir en deux catégories [3, 4] :

3.2.1 Les vaccins basés sur le virus entier

Il peut s'agir d'un virus entier (ici, le SARS-CoV-2), inactivé par de la β–propiolactone (ex : vaccins développés par les entreprises Sinovac [Coronavac] et Sinopharm [Chinese-WIBP-Vero-Inactivated-Covid], par Valneva [VLA 2001] ou par

Bharat Biotech [Covaxin, BBV152]) ou d'un virus vivant mais atténué (ex : vaccin développé par Codegenix/serum institute of India [COVI-VAC]).

3.2.2 Les vaccins basés sur une protéine virale (ici, la protéine S) ou partie de la protéine

Il s'agit des vaccins protéiques et particules pseudo-virales (molécules de protéines S agrégées), des vaccins à acide nucléique et des vaccins vecteurs viraux.

- Certains sont basés sur la protéine (ou une partie) non modifiée, par exemple les vaccins vecteurs viraux développés par l'Université d'Oxford-AstraZeneca [AZD1222, ChAdOx1-nCoV-19] et par l'Institut de Recherche Gamaleya [Gam-COVID-Vac, dit Sputnik V], le vaccin à ARN messager (ARNm) développé par CureVac-GSK [CVnCoV] ou les vaccins protéiques de COVAXX [UB-612], de Medicago [CoVLP], de Clover Biopharmaceuticals/GSK/Dynavax et de Sanofi Pasteur-GSK. MSD avait élaboré 2 vaccins vecteurs viraux réplicatifs basés sur le virus de la rougeole et le virus de la stomatite vésiculeuse mais leur développement clinique a été stoppé fin janvier pour des raisons d'immunogénicité jugée insuffisante.
- Les autres sont basés sur la protéine modifiée dans sa forme préfusion, par exemple les vaccins à ARNm développés par Moderna [Moderna COVID-19 Vaccine®, mRNA-1273] et par Pfizer-BioNTech [Comirnaty®, BNT162b2], le vaccin vecteur viral développé par Janssen Vaccines & Prevention (Johnson & Johnson) [Ad26.COV2.S], et le vaccin protéique de Novavax [NVX-CoV2373].

Une vue de l'état d'avancement du développement pré-clinique et clinique des différents vaccins-candidats est mise à jour chaque semaine sur le site de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [5]

3.3 *Les vaccins anti-Covid-19 contiennent-ils des adjuvants ?*

Les vaccins vivants, les vaccins à ARN et les vaccins vectorisés viraux ne contiennent pas d'adjuvant, leur nature même permettant de stimuler le système immunitaire inné de manière satisfaisante. Les vaccins qui nécessitent l'utilisation d'adjuvant sont les vaccins inactivés et les vaccins protéiques. Certains vaccins contre la Covid-19 en développement en contiennent donc, l'aluminium ou bien d'autres adjuvants déjà commercialisés ou en développement, orientant les lymphocytes T *helper* vers une polarisation TH1.

3.4 *Pourquoi a-t-il suffi d'une année pour que des vaccins anti-Covid-19 soit développés et bénéficient d'une autorisation conditionnelle de mise sur le marché ?*

3.4.1 Parce que l'agent causal a été rapidement caractérisé, et s'est révélé relativement stable

Le 9 janvier 2020, les autorités sanitaires chinoises et l'OMS annonçaient la découverte d'un nouveau coronavirus, appelé 2019-nCoV, et présenté comme l'agent responsable des pneumonies notifiées à l'OMS le 31 décembre 2019 par la Chine. Dès le 10 janvier 2020 la séquence virale complète était rendue publique. Bien qu'il soit un virus à ARN, celui qui a rapidement été appelé SARS-CoV-2 est plus stable que la grippe ou le VIH par exemple. De ce fait, les vaccins développés à partir de séquences de virus isolés en janvier 2020 étaient toujours valides en décembre 2020.

3.4.2 Parce qu'on disposait déjà de connaissances sur l'immunité anti-coronavirus

L'immunité contre les coronavirus avait été largement étudiée à l'occasion des alertes de 2002-2003 (émergence du SARS-CoV en Chine) et 2012 (émergence du MERS-CoV en Arabie Saoudite). Des modèles animaux avaient été développés et des essais cliniques de phase 1 d'un vaccin à ADN codant la protéine S de ces deux coronavirus avaient montré la présence d'anticorps neutralisants chez les volontaires vaccinés [6]. Il avait été montré que le déclenchement

d'une réponse contre la protéine S ou que l'injection d'anticorps neutralisants permettait d'obtenir une protection contre l'infection [1, 2].

Dès la séquence du génome du SARS-CoV-2 publiée, il a suffi de quelques jours pour produire à partir d'ADN de synthèse l'ARNm correspondant à la protéine S stabilisée en conformation pré-fusion (par deux résidus proline au niveau du site de clivage entre les sous-unités S1 et S2) ; cette conformation est en effet plus propice à l'induction d'anticorps neutralisants. Il s'agit d'un délai incomparable par rapport au temps nécessaire à la production de protéines ou la culture du virus nécessaires aux plateformes vaccinales classiques.

Par chance, les essais rapidement menés chez l'animal ont confirmé qu'il était assez simple de déclencher une réponse immunitaire efficace contre le SARS-CoV-2.

3.4.3 Parce que des recherches antérieures déjà très poussées ont permis l'utilisation de plateformes vaccinales innovantes

Avant la pandémie de Covid-19, les plateformes de vaccination de types acides nucléiques et vecteurs viraux avaient déjà été largement étudiées contre le virus Zika, le virus de la rage et le VIH par exemple, mais aussi contre les coronavirus SARS-CoV et MERS-CoV, sur des modèles animaux et dans des essais cliniques de phase 1 et 2 [2, 7, 8]. Ce sont donc des années de travail gagnées sur l'élaboration d'un vaccin contre le SARS-CoV-2. Ces plateformes ont été identifiées comme les plus intéressantes pour la mise au point de vaccins contre une maladie infectieuse émergente car elles permettent d'élaborer très rapidement le candidat-vaccin après identification de l'agent infectieux en cause [9].

3.4.4 Parce qu'un effort scientifique et financier sans précédent a été déployé

Une force de frappe jamais égalée a été déployée en réponse à la pandémie de Covid-19 : la mobilisation des équipes de recherche et des États et la création de partenariats public-privé ont facilité et accéléré le développement, la fabrication (anticipation du développement industriel) et la distribution des vaccins. Le programme interinstitutionnel américain "*Operation Warp Speed*" a par exemple permis le financement de plusieurs entreprises pour le développement de vaccins basés sur les nouvelles technologies. Autre exemple, « Covax » est la partie « vaccins » d'une collaboration mondiale pilotée par la CEPI (*Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*), Gavi (*Global Alliance for Vaccine and Immunization*) et l'OMS visant à accélérer la mise au point et la production d'outils diagnostiques, de traitements et de vaccins contre la Covid-19 et à en assurer un accès équitable.

3.4.5 Parce que les essais cliniques ont été menés en un temps record

Dans le cadre de la pandémie, les différentes étapes du développement clinique des vaccins, permettant d'évaluer l'innocuité et l'efficacité des vaccins, se sont très rapidement succédé, voire chevauchées, en accord avec les autorités réglementaires de santé [10]. Les volontaires ont été rapidement recrutés et les objectifs quantitatifs de cas de Covid-19 ont été rapidement atteints. Sans être dégradés, les processus de collecte et d'analyse des données et de vérification des vaccins ont été considérablement accélérés. La *Food and Drug Agency* (FDA) et l'Agence des médicaments européenne (EMA) ont créé des procédures pour accélérer ces étapes, sans déroger à la rigueur scientifique. Par exemple, la "*rolling review*" consiste à analyser les données fournies par les laboratoires toutes les deux semaines, permettant de réduire la durée du processus. *In fine*, comme dans d'autres circonstances, les vaccins ne sont autorisés que lorsque les autorités indépendantes confirment leur qualité, leur sécurité et leur efficacité.

3.5 *Pourquoi les essais cliniques de certains vaccins ont-ils été interrompus ?*

À chaque fois qu'un doute est survenu sur un possible effet indésirable d'un vaccin, les essais ont été mis en pause. Dans les différents cas, un comité indépendant a analysé les données et permis la reprise des essais en l'absence de

preuve reliant la maladie au candidat vaccin [11]. Ainsi, les essais sur le vaccin AZD1222 reposant sur un adénovirus, développé par AstraZeneca et l'université d'Oxford ont été mis en pause le 06/09/2020 à la suite d'une myélite apparue chez l'un des participants au Royaume-Uni. Ils ont été repris après qu'un comité indépendant de neurologues a conclu qu'il s'agissait d'une myélite idiopathique et que les agences de régulation indépendantes ont donné leur accord. Le groupe Janssen a quant à lui suspendu le développement clinique de son candidat vaccin AD26.COV2-S le 12/10/2020 pour cause de maladie inexpliquée chez l'un des participants. Après évaluation par le comité indépendant de surveillance des données de sécurité, la reprise des essais a été recommandée.

3.6 *Quelle est la durée de surveillance nécessaire pour établir la sécurité d'un vaccin ?*

Jusqu'à récemment, l'expérience accumulée en vaccinologie a montré que les effets secondaires des vaccins survenaient dans les quelques jours, et au maximum dans les 6 semaines suivant la vaccination. Par ailleurs la responsabilité d'un vaccin dans la genèse d'une maladie auto-immune n'a pas été à ce jour démontrée. Une exception : les cas de narcolepsies décrits après l'administration de certains vaccins contre la grippe A(H1N1) pandémique 2009 (en particulier ceux utilisant l'adjuvant ASO3), rarissimes mais repérés par les systèmes de pharmacovigilance, et dont les premiers signes sont apparus 3 mois en médiane après l'injection vaccinale [12]. La durée de surveillance dans les essais cliniques est justement supérieure à 6 mois, afin de pouvoir détecter la survenue d'un tel événement indésirable [13].
La mise sur le marché des vaccins anti-Covid-19 pose la question cruciale de la vaccination des volontaires inclus dans les groupes placebo avant la fin de l'essai. Une fois ce moment venu, la possibilité de comparer le vaccin à un placebo pour déterminer l'efficacité et d'éventuels effets secondaires retardés est perdue [14]. Il existe un risque théorique que des effets indésirables très rares (fréquence < 1/10 000) et non observés au cours des essais cliniques puissent survenir pendant la campagne de vaccination. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a mis en place un double dispositif de surveillance renforcé : pharmacovigilance avec l'analyse médicale indépendante des déclarations et rapports réguliers, et pharmaco-épidémiologie avec l'analyse des données du Système National des Données de Santé (SNDS).

3.7 *Les vaccins peuvent-ils augmenter le risque de forme grave de Covid-19 ?*

Lors de certaines infections, la présence d'une immunité préexistante à l'infection (d'origine naturelle ou vaccinale) peut favoriser des formes graves de cette infection : soit parce que les anticorps préexistants facilitent l'infection de cellules immunitaires (macrophages en particulier) (phénomène dit « d'anticorps facilitants »), soit parce l'orientation de la réponse immune induite par le vaccin favorise une réaction inflammatoire délétère [15].
Ce phénomène dit « d'anticorps facilitants » existe, par exemple, avec la dengue : un antécédent d'infection par l'un des 4 sérotypes de la dengue expose à un risque plus élevé de dengue grave en cas d'infection ultérieure par l'un des 3 autres sérotypes [15]. Ce risque est également décrit avec la vaccination contre la dengue [16] : les personnes vaccinées et qui n'ont jamais été infectées par l'un des 4 sérotypes du virus de la dengue ont un risque accru de faire une forme grave de dengue (ce risque n'est par contre pas décrit chez les personnes vaccinées et qui ont par ailleurs un antécédent de dengue).
Le phénomène de polarisation délétère de la réaction inflammatoire macrophagique a été observé avec un vaccin vecteur viral basé sur un poxvirus, le *Modified Vaccinia Ankara* (MVA) dans un modèle primate non humain d'infection par le SARS-CoV [17], et avec d'autres vaccins anti-SARS-CoV dans des modèles murins. Les anticorps délétères étaient des anticorps anti-Spike dirigés en dehors du *Receptor Binding Domain* (RBD), conduisant certaines équipes à n'utiliser que ce domaine dans le développement d'un vaccin. En ce qui concerne le SARS-CoV-2, aucune donnée *in vitro* ou *in*

vivo dans les modèles animaux d'infection virale ou dans les essais cliniques vaccinaux ne suggère que ce risque est présent. Cela a fait néanmoins l'objet d'une attention particulière au cours du développement des vaccins contre le SARS-CoV-2. Le nombre de participants inclus dans les études ayant conduit aux AMM pour les vaccins de Pfizer-BioNTech, Moderna, AstraZeneca, Sputnik V etc. tend à démontrer que cet effet n'est pas présent au cours de l'infection par le SARS-CoV-2. Comme d'autres effets hypothétiquement possibles, cela est également surveillé dans le cadre de la pharmacovigilance en vie réelle (phase 4).

3.8 *Y a-t-il un danger à vacciner quelqu'un qui déjà eu la Covid-19 ou qui a été infecté par le SARS-CoV-2 de manière asymptomatique ?*

Dans les essais cliniques de phase 3 des vaccins de Pfizer-BioNTech, Moderna et AstraZeneca, l'antécédent de Covid-19 était un critère d'exclusion. Une PCR SARS-CoV-2 dans un prélèvement nasopharyngé ou une sérologie positive au screening ne l'étaient par contre pas. Ainsi, plus d'un millier de volontaires qui se sont révélés avoir un antécédent d'infection à SARS-CoV-2 a reçu au moins 1 dose de vaccin au sein de ces essais. Il n'y a pas eu de signal de mauvaise tolérance ni de survenue de cas de Covid-19 sévères dans ce groupe de volontaires, dans la limite de cet effectif. Les premières données de pharmacovigilance ne montrent pas d'incident grave, mais une réactogénicité plus importante a parfois été rapportée [18]. L'intérêt et l'indication à vacciner contre la Covid-19 les personnes récemment exposées ou ayant un antécédent d'infection à SARS-CoV-2 sont traités plus bas.

3.9 *En atteignant un certain seuil de couverture vaccinale, limitera-t-on la circulation de la maladie ?*

Au cours des premières phases de la campagne de vaccination, l'objectif est de protéger les personnes à risque de complications pour éviter les décès et les hospitalisations [19, 20]. Avant l'émergence des « variants » actuels du virus, il était envisagé que l'immunité de groupe pourrait être atteinte lorsqu'environ 60 % de la population serait immunisée (selon l'équation 1/R0-1) [21]. L'émergence de variants plus transmissibles (R0 plus élevé) risque de conduire à devoir augmenter la proportion de personnes immunisées nécessaires pour obtenir l'effet de groupe. Cet effet de groupe permettrait de protéger indirectement les personnes qui ne peuvent pas être vaccinées, voire permettre l'interruption de l'épidémie. Cela fait aussi intervenir la capacité des vaccins à empêcher non seulement la maladie, mais également l'infection asymptomatique ; à ce stade, les données concernant cet effet de la vaccination nécessitent d'être consolidées [22, 23] (cf question suivante).

3.10 *Les mutations du SARS-CoV-2 impactent-elles l'efficacité des vaccins ?*

Ce n'était pas le cas avec la plupart des mutations identifiées au cours de la première année de pandémie. Depuis, il s'agit d'une crainte réelle.

Le séquençage et la surveillance continue des souches virales circulantes ont été mis en place à l'échelle mondiale, permettant de suivre l'apparition des mutations dans les génomes viraux et de repérer l'émergence de variants d'intérêt, dont les mutations confèrent des particularités épidémiologiques.

Le variant détecté en décembre 2020 au Royaume-Uni (variant B.1.1.7, ou 20I/501Y.V1) possède un nombre élevé de mutations par rapport à la souche de référence, dont une mutation modifiant un acide aminé dans le domaine RBD (*Receptor Binding Domain*) de la protéine S (mutation N501Y) [24]. Le variant détecté en République d'Afrique du Sud (variant B.1.351, ou 20H/501Y.V2) et le variant détecté au Japon lors d'un dépistage de personnes rentrant de Manaus (Brésil) puis identifié comme circulant dans le Nord du Brésil (variant P1, ou 20J/501Y.V3) comportent la même mutation N501Y et 2 autres mutations dans le RBD, K417N/T et E484K [25-27].

Pfizer-BioNTech et Moderna ont annoncé que le sérum de volontaires vaccinés par leur vaccin respectif avait une activité neutralisante équivalente sur un pseudo-virus comportant les mutations du variant 20I/501Y.V1 par rapport au virus de référence [28, 29], tandis que des travaux montrent que d'autres mutations parmi lesquelles E484 réduisent significativement la reconnaissance du domaine RBD de la protéine S par les sérums de convalescents [30]. Le laboratoire Moderna a annoncé que les titres neutralisants du sérum de volontaires vaccinés par leur vaccin étaient 6 fois inférieurs contre le variant B.1.351 par rapport à la souche de référence, mais conservaient néanmoins des titres supérieurs aux niveaux considérés comme protecteurs [29]. Wang *et al*. ont testé sur différentes souches l'activité neutralisante de 20 plasmas de convalescents, les sérums de 22 personnes ayant reçu les deux doses de vaccins de Pfizer-BioNTech ou Moderna, et 30 anticorps monoclonaux, dont ceux du laboratoire Regeneron® [31] ; ils observaient une diminution de l'activité neutralisante des anticorps vis à vis des virus présentant la mutation E484K (diminution de l'ordre de 6 à 8 fois par rapport aux autres variants) ; La mutation N501Y, associée à une plus grande affinité au récepteur ACE2, n'était pas associée à une diminution de l'activité neutralisante des anticorps naturels. Enfin, les études de phase 2/3 de Novavax et Johnson&Johnson/Janssen, qui ont été en partie réalisées en Afrique du Sud et au Brésil alors que les variants y étaient déjà présents, montrent une perte d'efficacité significative mais relativement limitée de l'efficacité clinique de ces deux vaccins sur les variants. Novavax rapporte une efficacité vaccinale de son vaccin NVX-CoV2373 de 89 % (IC95% 75-95) dans un essai de phase 3 incluant 15 000 participants au Royaume-Uni, le variant 20I/501Y.V1 représentant alors plus de 50 % des souches individualisées ; et une efficacité de 60 % (IC95% 20-80) dans un essai de phase 2b mené en Afrique du Sud où le variant 20H/501Y.V2 était majoritaire (https://ir.novavax.com/node/15506/pdf). Leurs données suggèrent en outre qu'un antécédent d'infection protège incomplètement contre une réinfection symptomatique par ce variant (un tiers des personnes incluses avaient une sérologie SARS-CoV-2 positive). Le laboratoire Johnson&Johnson/Janssen rapporte quant à lui une efficacité globale du vaccin Ad.26.COV2.S de 66 % (et 85 % contre les formes sévères/critiques) ; l'efficacité vaccinale était de 66 % en Amérique Latine et 57 % en Afrique du Sud (https://www.nih.gov/news-events/news-releases/janssen-investigational-covid-19-vaccine-interim-analysis-phase-3-clinical-data-released).

La technologie des vaccins à ARNm étant compatible avec un développement rapide, des nouvelles versions du vaccin, incorporant une ou plusieurs séquence(s) de variant(s), pourraient être élaborées en 8 semaines environ et pourraient faire l'objet d'une variation d'AMM, sachant que la composition des particules nanolipidiques nécessaires à la vectorisation intracellulaire de l'ARNm resterait la même.

3.11 *Devra-t-on se faire vacciner tous les ans comme pour la grippe ?*

Il apparait peu probable que les différentes mesures de distanciation et la vaccination éliminent complètement la circulation du SARS-CoV-2 ; l'obtention d'une immunité de longue durée dans la proportion la plus élevée possible de la population est nécessaire afin que cette circulation soit la moins délétère. Rentrent alors en ligne de compte la durée de la protection post-vaccinale (ou post-infectieuse), et l'émergence de mutants échappant à cette immunité.

- La durée de l'immunité post-vaccinale ou post-infectieuse n'est pas connue, même si les données disponibles avec le recul actuel font penser qu'elle s'étendra au-delà de 6 mois ; en fonction de la durée de persistance des anticorps neutralisants et de la cinétique de montée des titres anticorps lors d'une nouvelle exposition via la mémoire B, des rappels vaccinaux pourraient être nécessaires à un rythme encore à définir.

- Par ailleurs, si le virus acquiert des mutations lui permettant de ne plus être reconnu par la réponse immune post-vaccinale ou post-infectieuse, et si l'épidémie n'a pu être maîtrisée, alors il pourra être nécessaire de se vacciner

régulièrement avec un vaccin adapté à d'éventuels variants qui auraient échappé au système immunitaire (cf question précédente).

3.12 *La vaccination peut-elle être utilisée en post-exposition ou au cours d'une infection documentée par le SARS-CoV-2 ?*

Compte tenu de la période d'incubation de la Covid-19 (5 jours en médiane) et du délai entre la 1ère dose vaccinale et la protection conférée par les vaccins ARN ou le vaccin d'AstraZeneca (2 à 3 semaines) [22, 23, 32], la vaccination ne constitue très probablement pas une stratégie efficace pour prévenir la maladie après une exposition documentée.

3.12.1 En contexte d'exposition individuelle documentée

La HAS recommande que les personnes ayant eu une exposition documentée au SARS-CoV-2 ne soient pas vaccinées avant le résultat du dépistage et la fin de l'éventuelle période de quatorzaine [33]. Chez les sujets contacts ayant un test de dépistage positif, avec ou sans symptômes, avec ou sans sérologie témoignant d'une réponse immunitaire systémique, la HAS recommande que la vaccination soit réalisée de préférence 6 mois après le diagnostic de l'infection, en tout cas pas avant 3 mois, et avec une seule dose (cf question 6.11) [33]. S'il s'agit d'une infection survenant après la 1ère dose du vaccin et avant que la deuxième dose ait eu le temps d'être administrée, la 2nde dose sera repoussée à 6 mois du diagnostic de l'infection [33].

3.12.2 En contexte d'exposition au sein d'une collectivité

Pour les résidents d'Ehpad ou d'USLD, où le SARS-CoV-2 peut circuler de manière persistante pendant de longues périodes, une campagne de vaccination ne doit pas être décalée car elle pourrait prévenir la maladie chez les sujets contacts de sujets contacts (2ème génération de cas) [34]. La vaccination ne doit être évitée individuellement qu'en cas d'exposition avérée (voisin de chambre par exemple), en attendant le résultat du dépistage par test PCR ou antigénique. Par exemple, lorsqu'un dépistage est effectué à l'échelle d'une unité ou d'un établissement parce que des cas de Covid-19 y ont été diagnostiqués et que ce dépistage coïncide avec une période où la vaccination est prévue, les personnes qui ne sont pas sujets contacts et qui ne présentent pas de signe de Covid-19 peuvent être vaccinées. Chez les sujets contacts ayant un test de dépistage positif, avec ou sans symptômes, avec ou sans sérologie témoignant d'une réponse immunitaire systémique, la HAS recommande que la vaccination soit repoussée à 3 ou plutôt 6 mois (cf question 6.11) [33]. S'il s'agit d'une infection diagnostiquée après la 1ère dose du vaccin, la 2nde dose sera repoussée à 6 mois [33].

4 Fonctionnement des vaccins à acide nucléique (ARN, ADN)

4.1 *Qu'est-ce qu'un vaccin à acide nucléique ?*

Le composant principal des vaccins à base d'acide nucléique est de l'ADN (acide désoxyribonucléique) ou de l'ARN (acide ribonucléique). La molécule d'ADN ou d'ARN code pour une protéine virale qui sera produite par nos cellules. La séquence d'ADN ou d'ARN vaccinal est synthétisée en laboratoire puis produite au niveau industriel. La protéine dont elle constitue la séquence génétique a été choisie parce qu'une réponse immunitaire déclenchée contre cette protéine permet de protéger contre l'infection. Pour le vaccin SARS-CoV-2, il s'agit de la protéine S.

4.2 *Comment fonctionnent les vaccins à ARN ? [7, 35]*

Chez l'Homme, l'information génétique est codée par l'ADN de 46 chromosomes contenus dans le noyau de nos cellules. L'ADN est transcrit en ARN messagers (ARNm), qui quittent le noyau et rejoignent le cytoplasme, pour être traduits en protéines par le ribosome.

Lors de l'injection du vaccin intramusculaire, l'ARN vaccinal pénètre dans les cellules du muscle : les myocytes [7, 36] puis les cellules dendritiques, également présentes dans les ganglions drainants [37]. Les ARN messagers sont internalisés dans les cellules via les endosomes avant d'être libérés dans le cytoplasme par fusion entre les lipides des nanoparticules et les lipides de la face interne de la membrane des endosomes [38]. D'une part ils stimulent l'immunité innée, jouant ainsi le rôle d'adjuvant [39] ; d'autre part ils sont traduits dans le cytoplasme en protéine S. Dans les cellules dendritiques et les macrophages, la protéine S est présentée aux lymphocytes T de deux manières possibles : soit par traduction de l'ARNm vaccinal en protéine S (en parallèle de la stimulation du système immunitaire inné) si les cellules ont internalisé cet ARN, soit par phagocytose de cellules exprimant la protéine S. Les lymphocytes B naïfs capables de reconnaitre cette protéine sont activés. Ces interactions permettent la production d'anticorps neutralisants par les lymphocytes B et la génération de lymphocytes B mémoire, et une réponse lymphocytaire T cytotoxique et la génération de lymphocytes T mémoire. En cas de rencontre ultérieure avec le coronavirus, ces cellules mémoire pourront détecter et combattre plus rapidement le virus par une réaction humorale et la destruction des cellules infectées par le SARS-CoV-2.

4.3 *Les vaccins à ARN peuvent-ils modifier nos gènes ?*

Le haut poids moléculaire des molécules d'ARN empêche leur diffusion libre au travers des pores nucléaires. Lors de la synthèse protéique, l'information circule dans le sens ADN→ARN→protéine par l'intermédiaire de séquences d'export nucléaire (*Nuclear Export Signal*, NES) présentes sur les molécules d'ARN messager pour traverser les pores nucléaires. Pour entrer dans le noyau, les molécules d'ARN vaccinal devraient posséder une séquence de localisation nucléaire (*Nuclear Localization Sequence*, NLS) [40]. L'expression de l'antigène d'intérêt vaccinal étant dans le cytoplasme, les ARNm utilisés dans les vaccins n'ont pas été dotés de cette séquence NLS.

4.4 *L'ARN viral peut-il être transcrit par des rétrovirus endogènes ?*

Les rétrovirus sont des virus à ARN capables de « transcrire à l'envers » leur ARN en ADN grâce à leur transcriptase inverse. C'est le cas par exemple du VIH qui peut rétro-transcrire son ARN en ADN puis s'intégrer dans le génome par l'intermédiaire d'une autre enzyme virale, l'intégrase.

Notre génome contient des reliquats de virus qui avaient infecté nos lointains ancêtres, il y a des centaines de milliers d'années : on les appelle des rétrovirus endogènes. Ces séquences sont souvent considérées comme des fossiles : elles ne peuvent pas donner naissance à une transcriptase inverse ni à une intégrase [41]. La possibilité que l'ARN des vaccins donne naissance à des séquences d'ADN ensuite intégrées dans le génome de la cellule hôte reste hautement improbable.

4.5 *Et les vaccins à ADN : peuvent-ils modifier nos gènes ?*

Dans les vaccins à ADN, l'acide nucléique est sous forme de plasmide, qui ne peut pas s'intégrer à l'ADN chromosomique. Par ailleurs, le vaccin ne contient pas l'enzyme (intégrase) qui permettrait cette intégration. D'autres modes de délivrance de l'ADN ont pu être utilisés pour obtenir au contraire cet effet, mais il s'agit de technologies différentes, et pas d'ADN vaccinal.

4.6 *Pourquoi utiliser des « nanoparticules » pour véhiculer les ARN vaccinaux ?*

L'ARN vaccinal ne peut pas être injecté sous une forme « nue » car il serait en grande partie immédiatement dégradé, avant même de pénétrer dans une cellule. Pour éviter ce phénomène de dégradation et favoriser l'internalisation cellulaire, les molécules d'ARNm sont associées à un mélange de 4 lipides différents. L'un de ces lipides est chargé positivement afin de complexer les molécules d'ARNm chargées négativement [42]. Les 3 autres sont le cholestérol, un lipide possédant des chaînes de 18 carbones (comme les lipides des membranes cellulaires) et un lipide conjugué à une chaine de polyéthylène glycol (PEG). Les particules lipides/ARNm ont une taille d'environ 100 nm de diamètre et sont stables colloïdalement par force de répulsion stérique entre les chaînes de PEG. Une fois injectées, les nanoparticules fusionnent avec les membranes cellulaires et libèrent l'ARN pour qu'il puisse être traduit en protéine antigénique, à l'origine de la réaction immunitaire adaptative.

4.7 *Le polyéthylène glycol (PEG) contenu dans les nanoparticules lipidiques des vaccins à ARN peut-il être toxique ?*

Les PEG constituent une classe de composés dont le poids moléculaire varie entre 200 et plus de 10 000 Da. Après exposition orale ou intraveineuse, les PEG sont excrétés principalement sous forme inchangée dans les fèces et l'urine, respectivement [43]. Les PEG de fort poids moléculaire sont souvent utilisés dans l'industrie médicale du fait de leurs propriétés à la fois hydrosolubles et liposolubles. Ils sont utilisés au quotidien par voie orale pour lutter contre la constipation (macrogol). Conjugués à certains principes actifs administrés par voie parentérale, ils permettent d'augmenter la demi-vie de ces derniers (interférons dits « PEGylés » dans le cadre du traitement des hépatites, de certains cancers ou de la sclérose en plaques, certains facteurs de croissance hématopoïétique, facteurs de la coagulation ou chimiothérapies anti-cancéreuses, la naloxone pégylée, le certolizumab pégylé etc.).

- Le risque théorique de libération d'éthylène glycol (toxique) après administration de PEG n'est pas avéré (absence de toxicité typique de l'éthylène glycol dans les études à doses répétées et à des niveaux d'exposition élevés).
- Les réactions allergiques vis-à-vis du PEG sont très rares mais elles existent. Sur l'expérience accumulée dans d'autres médicaments, les agences d'enregistrement considèrent que PEG et nanoparticules lipidiques sont bien tolérés. Dans les vaccins à ARNm, le PEG 2000 Da forme des sortes de longs fils à l'extérieur des nanoparticules leur permettant de ne pas s'agréger entre elles [44]. Il est probable que les réactions anaphylactiques observées avec les vaccins à ARNm soient liées à des anticorps anti-PEG préexistants [45].

4.8 *Quel recul a-t-on sur la technologie des vaccins à acide nucléique ?*

Il n'existait jusqu'à aujourd'hui aucun vaccin à ARN homologué. Cependant, des chercheurs y travaillent depuis plus de 20 ans [46]. Cette technologie a fait l'objet d'améliorations continues, qui ont largement contribué à sa sûreté. Des vaccins à ARN ont été testés chez l'homme contre les virus Zika, de la grippe, de la rage, et cytomégalovirus, avec de l'ordre de 600 participants inclus dans ces essais. Les vaccins à ARN contre le SARS-CoV-2, ont quant à eux été évalués dans les essais de phase 3 sur plusieurs dizaines de milliers de personnes, ont obtenu une autorisation de mise sur le marché et ont déjà été administrés à plusieurs millions de personnes depuis le début des campagnes de vaccination en décembre 2020 (https://ourworldindata.org/covid-vaccinations).

C'est également le cas pour les vaccins à ADN qui ont montré des résultats prometteurs chez l'animal, et dont les essais cliniques avaient déjà commencé avant le développement des vaccins à ADN contre le SARS-CoV-2. Quatre vaccins à ADN ont par ailleurs reçu les autorisations règlementaires nécessaires à leur exploitation commerciale pour protéger plusieurs espèces animales contre des maladies virales ou traiter le mélanome buccal du chien [47].

4.9 *Quels sont les avantages des vaccins à acide nucléique ?*

Ils sont très faciles et rapides à produire. Leur synthèse est faite en laboratoire et ne requiert pas de manipuler le virus. De plus, une fois le vaccin injecté, la protéine d'intérêt est produite par nos cellules de façon naturelle ; elle prend donc la conformation qu'elle a habituellement dans le virus ; et ce mode de délivrance de la protéine cible induit une réponse immunitaire complète spécifique (anticorps et lymphocytaire T). C'est un avantage par rapport aux vaccins inactivés ou sous-unitaires qui induisent uniquement une réponse immunitaire de type anticorps.

4.10 *Quelles sont les données d'efficacité et d'immunogénicité des vaccins de Pfizer-BioNTech et Moderna issues des modèles animaux d'infection à SARS-CoV-2 et des essais cliniques de phases 1/2 ?*

Dans un modèle animal (macaques Rhésus) d'infection par le SARS-CoV-2, l'injection de deux doses de 30 ou 100 µg d'ARN du vaccin de Pfizer-BioNTech permettait de les protéger contre une infection expérimentale ultérieure [48]. Dans les essais cliniques de phase 1/2, les titres d'anticorps neutralisants obtenus après 2 doses de vaccin étaient comparables ou supérieurs à ceux des plasmas de convalescents. Ils étaient généralement plus élevés chez les 18-55 ans par rapport aux 65-85 ans, mais les réponses étaient comparables aux niveaux observés chez les patients convalescents dans les deux groupes d'âge. La dose de 30 µg d'ARNm a été choisie pour les essais de phase 2/3 [49].

Avec le vaccin de Moderna, l'injection de deux doses de 10 ou 100 µg d'ARN permettait d'obtenir l'indétectabilité du SARS-CoV-2 au niveau pulmonaire chez des macaques Rhésus vaccinés puis infectés par voie nasale et trachéale [50]. Seule la dose de 100 µg permettait par contre de stériliser tous les prélèvements, pulmonaires et nasaux. Dans les essais de phase 1, des taux satisfaisants d'anticorps neutralisants similaires à ceux de convalescents étaient observés après 2 doses [51]. Les taux d'anticorps étaient plus élevés avec la dose la plus élevée (100 µg) et on observait une augmentation significative après la deuxième dose. Une réponse similaire a été décrite chez des personnes plus âgées [52]. Enfin, la persistance de ces anticorps à un taux significatif a été démontré jusqu'à 119 jours après la 1ère dose parmi les participants à ces phases précoces, et ce taux était supérieur à celui observé chez les convalescents [53].

5 Fonctionnement des vaccins utilisant un vecteur viral

5.1 *Comment fonctionnent les vaccins à vecteurs viraux ?*

Cette technologie a été largement explorée depuis une trentaine d'année dans 2 domaines : la vaccination anti-cancer et la vaccination anti-infectieuse. On utilise dans ce type de vaccins un virus non pathogène pour déclencher une réponse immunitaire contre la maladie d'intérêt [8]. Le virus utilisé est appelé « vecteur viral » : il s'agit de virus atténués, ou naturellement non pathogènes pour l'homme ; ils ne peuvent pas se répliquer. On a modifié leur génome en y insérant la séquence d'ADN ou d'ARN de la protéine d'intérêt, ici la protéine S du SARS-CoV-2. Une fois que le vecteur viral est injecté, il infecte des cellules de l'hôte, et leur délivre son ADN ou ARN ; la machinerie de la cellule exprime alors la protéine vaccinale, qui est prise en charge par les cellules présentatrices d'antigènes permettant d'activer les lymphocytes T et B. La nature virale du vecteur permet par ailleurs de développer un signal d'activation au système immunitaire, et donc la mise en place d'une réaction immune d'intérêt. Ces vaccins peuvent être classés en deux catégories.

5.1.1 Vecteurs viraux non réplicatifs

Les adénovirus humains et non humains sont des virus très utilisés dans les vaccins vectorisés viraux non réplicatifs. Ce sont des virus communs responsables de légers symptômes de type rhume ou grippe. Les candidats vaccins développés

par l'Université d'Oxford-AstraZeneca et par Johnson&Johnson/Janssen reposent sur des adénovirus (adénovirus du chimpanzé pour le vaccin d'AstraZeneca [ChAdOx1, AZD1222], adénovirus humain pour le vaccin de Janssen [Ad26.COV2.s]). C'est aussi le cas du candidat-vaccin de Gamaleya [rAD26-S, puis rAd5-S] et du vaccin de CanSinoBIO [Ad5] développé en Chine (adénovirus humain). Parce que ces vecteurs adénoviraux sont volontairement porteurs d'un défaut de réplication, une fois que le virus a infecté une cellule, aucun autre virus n'est produit.

5.1.2 Vecteurs viraux réplicatifs

Les vaccins développés par MSD sont des exemples de vaccins vectorisés viraux réplicatifs. L'un d'eux utilise le virus de la stomatite vésiculeuse dont l'infection chez l'homme est généralement asymptomatique ou responsable d'une légère maladie de type grippal. Les chercheurs ont remplacé une partie de sa séquence d'ARN par de l'ARN codant pour la protéine S du SARS-CoV-2. Après qu'il a infecté une cellule hôte, la cellule fabrique puis exprime la protéine S ; le virus vaccinal étant compétent pour la réplication, celui-ci va donc à son tour infecter d'autre cellules, et ainsi de suite. Cette technologie imite donc plus fidèlement une véritable infection virale. Ces vecteurs réplicatifs ne peuvent pas être utilisés chez les immunodéprimés. Il a été annoncé le 25 janvier 2021 que MSD stoppait le développement clinique de ses 2 vaccins (reposant sur le virus de la stomatite vésiculeuse et sur le virus vaccinal de la rougeole respectivement) du fait d'une immunogénicité non optimale dans les essais de phase 1/2 [54]. D'autres vecteurs viraux réplicatifs sont en cours de développement [5].

5.2 *Quel recul a-t-on avec les vaccins vecteurs viraux ?*

Leur développement remonte aux années 1980. Le vaccin contre la dengue (Dengvaxia®) utilise ainsi la souche vaccinale du virus de la fièvre jaune exprimant les gènes de structure de chacun des quatre virus de la dengue. Plus récemment, MSD a utilisé cette technologie et le virus de la stomatite vésiculeuse pour développer un vaccin contre le virus Ebola (Ervebo®), qui a été approuvé par la FDA et l'EMA et a permis de vacciner des dizaines de milliers de personnes. D'autres vaccins de ce type sont en cours de développement : vaccins contre le chikungunya, le Zika, la fièvre du Nil, le VRS, le VIH… Le candidat vaccin Covid-19 de Johnson&Johnson/Janssen s'appuie quant à lui sur la plateforme technologique AdVac® (adénovirus humain 26), qui a également été utilisée pour développer et fabriquer leur vaccin Ebola combiné (Zabdeno® et Mvabea®), approuvé par la Commission européenne, et construire ses candidats vaccins Zika, VRS et VIH (https://www.janssen.com/infectious-diseases-and-vaccines/vaccine-technology). Cette plateforme technologique AdVac® a été utilisée pour vacciner plusieurs milliers de personnes à ce jour dans le cadre des programmes de vaccins expérimentaux de Janssen.

5.3 *Quelles sont les données d'efficacité et d'immunogénicité du vaccin d'AstraZeneca issues des modèles animaux d'infection à SARS-CoV-2 et des essais cliniques de phases 1/2 ?*

Comme les vaccins à ARN, les vaccins vectorisés viraux ont des propriétés immunogènes intéressantes. En effet, les particules virales - indépendamment des protéines qu'elles expriment et de l'information génomique qu'elles transportent - sont reconnues par le système immunitaire inné, permettant la constitution d'une réponse immunitaire humorale et cellulaire CD4 et CD8 cytotoxique. Dans un modèle macaque d'infection par le SARS-CoV-2, la vaccination par 1 ou 2 doses du vaccin ChAdOx1 conférait une protection clinique et réduisait la charge virale dans le LBA de manière significative. La charge virale nasale n'était par contre pas différente entre les animaux vaccinés et les animaux contrôles [55]. Dans un essai de phase 1/2 mené sur un millier de volontaires, la réponse immunitaire conférée par 1 ou 2 doses était de type humoral (montée des titres d'anticorps anti-protéine S à J28 après la 1ère dose et la présence d'anticorps

neutralisants) et de type cellulaire (réponse LT spécifique à J14) [56]. La deuxième dose de vaccin à J56 permettait une augmentation considérable des titres d'anticorps neutralisants anti-protéine-S, et de l'activité anticorps Fc-médiée incluant la phagocytose par les neutrophiles et les macrophages, de l'activation du complément et des cellules NK [57].

6 Que sait-on au sujet des vaccins à ARN et des vaccins vectorisés viraux anti-Covid-19 grâce aux essais cliniques de phase 3 et aux données en vie réelle ?

6.1 *Quels sont les vaccins à ARN en phase 3 de développement clinique ?*

Deux vaccins à ARN sont approuvés en Europe : il s'agit du vaccin de Pfizer-BioNTech [BNT162b2], approuvé par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) le 21 décembre 2020 pour la prévention de la Covid-19 chez les sujets de plus de 16 ans et enregistré sous le nom de Comirnaty® et du vaccin de Moderna [mRNA-1273], approuvé par l'EMA le 6 janvier 2021 pour la prévention de la Covid-19 chez les sujets de plus de 18 ans et enregistré sous le nom de COVID-19 Vaccine Moderna®. Un autre vaccin à ARN, CVnCoV Vaccine de CureVac est en cours d'évaluation à l'EMA [5]. Trois vaccins à ADN ont également atteint les phases 2/3 du développement clinique [5].

6.2 *Quels sont les vaccins vectorisés viraux en phase 3 de développement clinique ?*

Il s'agit des vaccins d'AstraZeneca-Université d'Oxford [ChAdOx1-S-AZD1222-Covishield], approuvé par l'EMA le 29 janvier 2021 pour la prévention de la Covid-19 chez les sujets de plus de 18 ans, et enregistré sous le nom de Covid-19 vaccine AstraZeneca® ; et des vaccins de CanSino Biological Inc./Institut de Biotechnology de Pékin [Recombinant novel coronavirus vaccine], de l'Institut de recherche Gamaleya- [Gam-COVID-Vac], et de Johnson&Johnson/Janssen [Ad26.COV2.S] [5].

6.3 *Quelle est l'efficacité des vaccins à ARN de Pfizer-BioNTech et de Moderna ?*

Les preuves d'efficacité de ces vaccins proviennent de deux vastes essais cliniques de phase 3 randomisés, en double aveugle et contre placebo [22, 32]. Ces deux essais, portant sur 43 000 participants environ dans l'essai de Pfizer et 30 000 participants environ dans l'essai de Moderna montrent une efficacité de 95 % (IC95% 90-98) et 94 % (IC95% 89-97) contre la survenue de Covid-19 symptomatique 7 ou 14 jours après la seconde dose de vaccin respectivement. Concrètement, pour le vaccin de Pfizer-BioNTech, sur 170 cas de Covid-19 symptomatiques, 8 sont survenus dans le groupe des volontaires vaccinés contre 162 dans le groupe placebo ; pour le vaccin de Moderna, sur 196 cas de Covid-19 symptomatiques, 11 sont survenus dans le groupe des volontaires vaccinés contre 185 dans le groupe placebo. Cette efficacité ne variait pas dans les différentes catégories d'âge et de sexe, et chez les personnes souffrant de problèmes médicaux sous-jacents ; d'autres résultats permettront de préciser plus finement si cette efficacité varie dans différents groupes de personnes.

Concernant l'efficacité sur les formes graves, dans l'essai clinique de Moderna, il y a eu 30 cas de Covid-19 graves dans le groupe placebo (dont 1 décès) contre aucun dans le groupe ayant reçu le vaccin ; dans l'essai clinique de Pfizer-BioNTech, il y a eu 9 cas graves dans le groupe placebo et 1 dans le groupe ayant reçu le vaccin.

La durée de la protection induite par le vaccin n'est pour le moment pas connue ; la période d'étude dans les essais cliniques était de moins de 2 mois ; les taux d'anticorps observés à 119 jours de la 1ère dose par le vaccin Moderna (chez des personnes ayant par ailleurs reçu la 2nde dose 28 jours après la 1ère) suggère que cette protection s'étend au moins jusqu'à ce terme. Le principal obstacle à la persistance de la protection est l'émergence de variants : le problème serait alors non pas la durée de la réponse immune, mais son inadéquation progressive.

L'efficacité vaccinale en vie réelle (« *effectiveness* ») sera évaluée dans le cadre d'études européennes permettant d'inclure un nombre important de sujets.

6.4 *Quelle est l'efficacité du vaccin vectorisé viral d'AstraZeneca ?*

Les données d'efficacité clinique du vaccin d'AstraZeneca publiées sont issues de 2 essais cliniques de phase 3 poolés, conduits sur 24 000 volontaires environ, dont la moitié a reçu le vaccin ChAdOx1 nCoV-19, l'autre moitié un vaccin méningococcique ACYW ou un placebo [23]. La majorité des participants avaient entre 18 et 55 ans (88 %) ; 4 % seulement avaient 70 ans ou plus et peu avaient des comorbidités. L'efficacité vaccinale globale rapportée dans l'analyse intermédiaire sur 12 000 participants environ, jugée sur la prévention des cas de Covid-19 symptomatiques survenant au moins 14 jours après la seconde dose de vaccin, a été estimée à 70 % (IC95% 55-81). Sur les 131 cas confirmés de Covid-19, 30 étaient dans le groupe vaccinés et 101 dans le groupe contrôle. Dans le sous-groupe de volontaires inclus au Royaume-Uni et n'ayant reçu par erreur qu'une demi-dose de vaccin pour la première injection (en raison d'une modification des modalités de quantification des particules virales), l'efficacité vaccinale a été estimée à 90 % (IC95% 67-97), indépendamment des âges et intervalles entre les deux doses de vaccin. L'hypothèse d'une immunisation contre le vecteur viral (ici adénovirus non humain de chimpanzé) à la suite de la 1ère injection entrainant une moindre efficacité de la 2nde dose est émise, bien que les essais préalables n'aient pas montré de corrélation entre les titres d'anticorps anti-ChAdOx1 neutralisants et l'augmentation des titres anticorps anti-SARS-CoV-2 entre la 1ère et la 2nde dose vaccinale [55]. C'est cependant pour contourner le possible effet délétère de l'immunité anti-vectorielle que l'Institut de recherche russe Gamaleya utilise deux adénovirus différents pour le prime (rAd26) et pour le boost (rAd5) du vaccin Gam-COVID-Vac (Sputnik V) [58].
Aucune hospitalisation pour Covid-19 n'a eu lieu dans le groupe vacciné *versus* 10 dans le groupe contrôle.
Du fait de l'âge de la population incluse dans les essais de phase 3 du vaccin d'AstraZeneca, la HAS recommande de n'utiliser actuellement ce vaccin que chez les personnes de moins de 65 ans, en commençant par les professionnels du secteur de la santé ou du médico-social (quel que soit leur âge) et les personnes âgées de 50 à 64 ans et qui présentent des comorbidités. Les personnes âgées de 65 ans et plus devraient être vaccinées par un vaccin à ARN [59].

6.5 *Les vaccins à ARN et le vaccin d'AstraZeneca sont-ils efficaces dès la première dose ?*

Dans les études démontrant l'efficacité des vaccins à ARNm, les schémas comprenaient 2 doses administrées à un intervalle de 3 ou 4 semaines. Les tensions d'approvisionnement, l'apparition de variants plus transmissibles et l'orientation des recommandations d'autres pays, rendent la question d'actualité. Dans l'étude pivot de Pfizer-BioNTech, l'efficacité vaccinale du schéma vaccinal complet était de 95 % (IC95% 90-98) sur la survenue de Covid-19 symptomatique au moins 7 jours après la 2nde dose et l'efficacité vaccinale d'une 1ère dose de 87 % (IC95% 69-95) sur la survenue de Covid-19 symptomatique à partir du 10ème jour après la première dose de [32]. Les résultats du vaccin Moderna sont comparables après 2 doses et une dose [22]. L'analyse primaire des essais de phase 3 du vaccin d'AstraZeneca, disponible en *preprint*, montre quant à elle une efficacité vaccinale de 76 % (IC95% 59-86), avec l'absence de cas de Covid-19 sévère ou nécessitant une hospitalisation à partir du 22ème jour après la 1ère dose de vaccin [60]. Le principal argument contre l'augmentation de l'intervalle entre les 2 doses vaccinales (*a fortiori* contre l'utilisation d'une seule dose) est le fait que la réponse immunitaire humorale est 10 à 100 fois supérieure après la 2nde dose [52, 53], laissant augurer d'une protection plus prolongée, d'un effet supérieur sur la transmission, et possiblement d'une action plus marquée contre les variants. A l'inverse, les arguments en faveur de la réalisation en début de campagne vaccinale d'une seule dose sont la bonne efficacité dès la première dose, non significativement inférieure à

celle de deux doses et, face à l'urgence épidémique, l'intérêt que constitue la possibilité de vacciner deux fois plus de personnes dans les premiers temps de la campagne. Deux éléments sont venus conforter ces arguments : l'efficacité sur le terrain du vaccin Pfizer en Israël dès la première dose [61] et celle des vaccins de Johnson&Johnson/Janssen (https://www.nih.gov/news-events/news-releases/janssen-investigational-covid-19-vaccine-interim-analysis-phase-3-clinical-data-released) et de Gamaleya après une dose [62] (quoiqu'il ne s'agisse pas de vaccins à ARNm).
Pour l'instant le choix de la France et de la majorité des pays européens est de maintenir un schéma à 2 doses.

6.6 *Les vaccins anti-Covid-19 approuvés en Europe sont-ils efficaces contre les infections asymptomatiques ?*

Les essais cliniques de phase 3 des vaccins à ARN approuvés en Europe ont été élaborés afin de démontrer une efficacité contre la maladie Covid-19 (infection symptomatique par le SARS-CoV-2), les protocoles ne prévoyant pour cet objectif la recherche d'infection qu'en cas de symptômes [22, 32]. Si les premiers résultats sont en faveur d'une excellente efficacité contre les épisodes symptomatiques d'infection par le SARS-CoV-2 et contre les formes graves de la Covid-19, il n'y a pas encore de résultats consolidés concernant la protection contre l'infection asymptomatique ou sa transmissibilité. Dans l'essai sur le vaccin Moderna, une PCR nasopharyngée était réalisée avant l'administration de la deuxième dose : 39 sujets ont eu une PCR SARS-CoV-2 positive sans signe clinique dans le groupe placebo contre 15 dans le groupe vaccin. Sans pouvoir conclure, ces données sont intéressantes et montrent possiblement un effet du vaccin sur les infections asymptomatiques.
Dans l'essai clinique du vaccin d'AstraZeneca dont l'analyse intermédiaire a été publiée, une partie des participants effectuaient un prélèvement hebdomadaire systématique pour détecter les infections asymptomatiques [23]. Le schéma demi-dose/pleine dose protégeait à 58 % contre les infections asymptomatiques (IC95 % : 1-83 %) ; le schéma pleine dose/pleine dose n'apportait par contre pas de protection significative. D'après l'analyse primaire des essais de phase 3, disponible en *preprint*, la vaccination réduisait de 67 % (IC95% 49-78) le taux de PCR positive après la 1ère dose et de 50 % (IC95% 38-59) après les 2 doses [60].

Il est nécessaire d'obtenir des données cliniques complémentaires et des données d'immunité muqueuse pour pouvoir juger (et comprendre) d'un éventuel effet de certains vaccins sur la transmission. Même si à l'évidence les personnes infectées symptomatiques jouent un rôle majeur dans la transmission du virus, les résultats concernant l'efficacité des vaccins sur l'infection asymptomatique et la transmission seront probablement moins spectaculaires que leur effet sur les formes symptomatiques.

6.7 *Quels sont les effets indésirables les plus fréquents des vaccins à ARN ?*

La grande majorité des événements indésirables observés lors des essais cliniques des vaccins à ARN apparaissaient le lendemain de la vaccination et duraient habituellement moins de 3 jours [22, 32]. Il s'agissait surtout de signes de réactogénicité : réaction au point d'injection, asthénie, céphalées, myalgies, frissons ou fièvre. Les effets systémiques étaient plus fréquents après la 2nde dose de vaccin et chez les personnes de moins de 65 ans. Ils étaient le plus souvent minimes à modérés. La prise de paracétamol est possible, mais elle n'est pour le moment pas recommandée de manière préventive.
Les données concernant la fréquence des symptômes de réactogénicité rapportées dans les deux essais sont issues d'un sous-groupe « sollicité », à qui il était demandé tous les jours pendant 7 jours après chaque injection de rapporter et quantifier d'éventuels événements indésirables. A titre d'exemple, dans l'essai clinique du vaccin de Moderna, dans le groupe placebo, 23 % des sujets ont rapporté des céphalées (contre 59 % dans le groupe vacciné) et 23 % une fatigue (contre 65 % dans le groupe vacciné) dans les 7 jours suivant la 2nde dose [22]. Notons enfin la survenue plus fréquente

d'adénopathie(s) axillaire(s) dans le groupe des volontaires vaccinés (0,3 et 1,1 % dans les essais de Pfizer-BioNTech et Moderna respectivement) que parmi ceux ayant reçu le placebo. Dans un seul cas l'adénopathie a été classée « effet indésirable grave ».

6.8 *Les vaccins anti-Covid-19 sont-ils responsables de paralysie faciale ?*

Plusieurs cas de paralysie faciale ont été rapportés dans les essais cliniques de Pfizer-BioNTech et Moderna [22, 32]. Dans celui de Pfizer-BioNTech, il y a eu 4 cas de paralysie faciale dans le groupe des participants vaccinés, dont 2 attribués au vaccin, contre aucun dans le groupe placebo. La paralysie faciale est apparue le jour 37 après la dose 1 (ce participant n'a pas reçu la dose 2) et les jours 3, 9 et 48 après la dose 2 pour les trois autres. Dans l'essai de Moderna, il y a eu 3 cas dans le groupe vacciné et 1 dans le groupe placebo. Dans les essais d'AstraZeneca, 3 cas de paralysie faciale sont survenus dans les deux groupes [23]. La fréquence de survenue de paralysie faciale parmi les volontaires vaccinés est proche de ce qui est attendu en population générale (15 à 40 pour 100 000 personnes par an) [63]. Ces événements font l'objet d'une surveillance particulière depuis la mise sur le marché des vaccins. Les données de pharmacovigilance française du vaccin Pfizer-BioNTech, correspondant à la période du 27 décembre 2020 au 29 janvier 2021 et environ 1,5 million de vaccinations font état de 6 cas de paralysie faciale, dont 4 paralysies faciales périphériques typiques survenues 1, 5, 10 et 15 jours après la vaccination [64].

6.9 *Quels ont été les effets indésirables graves avec les vaccins à ARN et le vaccin d'AstraZeneca ?*

Dans les essais de phase 3 des vaccins de Pfizer-BioNTech et Moderna, la fréquence des événements indésirables graves n'était pas supérieure dans le groupe vacciné par rapport au groupe placebo (0,6 % et 1 % respectivement dans le groupe des vaccinés *versus* 0,5 % et 1 % respectivement dans le groupe ayant reçu le placebo). Les fréquences étaient également comparables dans les essais d'AstraZeneca (0,7 % dans le groupe ayant reçu le vaccin AZD1222 et 0,8 % dans le groupe contrôle -placebo ou vaccin méningococcique ACYW). La plupart de ces événements ont été considérés par les investigateurs comme non liés au vaccin (appendicites, cholécystites, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, etc.).

De très rares événements graves ont par contre été considérés par les investigateurs comme liés à la vaccination. Dans l'essai de Pfizer-BioNTech (19 000 participants vaccinés) il s'agissait d'un cas de lésion à l'épaule (par injection par erreur du vaccin en intra-articulaire ?), une arythmie ventriculaire pendant 8 jours, et une adénomégalie axillaire. Dans l'essai de Moderna (15 000 vaccinés), il s'agissait d'un cas de vomissements importants, de 2 cas de gonflement transitoire du visage, et d'un cas de polyarthrite rhumatoïde. Aucune réaction anaphylactique grave n'a été rapportée à la vaccination dans ces essais, mais les personnes ayant des antécédents allergiques graves n'étaient pas incluses. Dans les essais de phase 3 d'AstraZeneca (12 000 participants ayant reçu le vaccin AZD1222), 1 cas de myélite transverse a été jugé possiblement lié au vaccin.

Depuis la mise sur le marché et le début des campagnes de vaccination au Royaume-Uni, plusieurs cas de « réactions allergiques graves immédiates » ont été rapportés ; certaines des personnes concernées étaient déjà connues pour avoir un terrain d'allergie. Aux États-Unis, au 18/01/2021, les CDC ont identifié parmi les événements indésirables déclarés au VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*) 47 et 19 cas d'anaphylaxie pour environ 10 millions et 7,5 millions de doses de vaccin de Pfizer-BioNTech et Moderna administrées, respectivement, soit une fréquence de survenue de 4,7 et 2,5 par million de vaccinés [65] (à mettre en regard de la fréquence des accidents allergiques graves de 1 pour un million de vaccinés avec l'ensemble des vaccins commercialisés [66], ou des anaphylaxies à la pénicilline estimées à 1-5 par 10 000 traitements [67]). Plus de 90 % des événements ont concerné des femmes et un tiers environ

avaient un antécédent d'anaphylaxie. Le délai médian entre l'injection du vaccin et la survenue des symptômes était 10 minutes [65]. Les premières données de pharmacovigilance française font état de 4 cas d'anaphylaxie grave pour environ 950 000 doses [64].
Les données accumulées sont donc rassurantes et le rapport bénéfice/risque est très nettement en faveur de la vaccination pour les populations chez lesquelles elle est recommandée. Il faut rappeler que le taux de létalité de l'infection à SARS-CoV-2 est estimé à 0,5-1,4 %, et dépasse 10 % après 70 ans.

6.10 *Les personnes avec des antécédents d'allergie peuvent-elles se faire vacciner avec un vaccin à ARN ?*

La vaccination est contre-indiquée aux personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin, en particulier au PEG, ou qui ont un antécédent d'allergie au polysorbate (risque d'allergie croisée avec le PEG contenu dans le vaccin). Le PEG est le constituant du macrogol et est présent dans différents médicaments parentéraux (cf question 4.7, liste non exhaustive). On peut également le trouver dans l'enrobage de nombreux traitements (antibiotiques et AINS en particulier) ; dans la situation d'une réaction à ces traitements, l'allergène est exceptionnellement le PEG.
Au vu des données rassurantes depuis le lancement de la campagne à l'échelle mondiale, la Fédération française d'allergologie a recommandé que les antécédents d'allergie ou d'anaphylaxie ne constituent pas une contre-indication systématique à cette vaccination [68]. La conduite à tenir devrait tenir compte de la description de l'allergie, de la substance en cause ou potentiellement en cause et des conclusions d'un éventuel bilan allergologique :

- *Anaphylaxie prouvée au PEG ou au polysorbate* : pas de vaccination ;
- *Antécédent d'anaphylaxie à un traitement contenant du PEG ou du polysorbate, et bilan allergologique d'imputabilité non fait* : vaccination différée en attendant le bilan allergologique, sauf vaccination particulièrement nécessaire ;
- *Antécédent de réaction immédiate sans signe de gravité à un médicament ou une autre substance dont l'enrobage contient du polysorbate (par exemple urticaire isolée ou œdème du visage sans œdème laryngé après une prise de Ciflox®,)* : vaccination puis surveillance prolongée (30 minutes) ;
- *Antécédent de réaction d'allure allergique tardive (survenant au-delà de deux heures) au PEG ou au polysorbate, ou à une autre substance* : vaccination et surveillance « standard » (15 minutes) ;
- *Antécédent d'anaphylaxie à un médicament connu avec identification de l'allergène (différent du PEG ou du polysorbate) après bilan allergologique* : vaccination puis surveillance prolongée (30 minutes).

En pratique, l'administration d'un vaccin à ARNm doit avoir lieu dans une structure capable de prendre en charge une réaction d'hypersensibilité immédiate grave. Toutes les personnes vaccinées doivent être observées pendant 15 minutes (ou plus selon les antécédents). En cas de réaction allergique grave ou immédiate après la 1ère dose du vaccin, la 2nde est contre-indiquée [68].

6.11 *Faut-il, et quand vacciner les personnes ayant un antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 ?*

Il est apparu assez tôt dans l'histoire de la pandémie que la réinfection était très peu fréquente à court terme. C'est pour cette raison que la HAS a initialement recommandé que les personnes ayant fait une infection par le SARS-CoV-2 documentée ne soient pas vaccinées de façon prioritaire, et en tout cas au moins 90 jours après l'infection [19].
Plus récemment, d'autres données ont permis de nourrir la réflexion sur ce sujet :

- D’une part, les réponses lymphocytaires T et B persistent plusieurs mois après une infection par le SARS-CoV-2, y compris (bien qu’à des niveaux moins élevés) chez les personnes ayant fait une forme asymptomatique, et l'augmentation des titres anticorps et de la réponse cellulaire après une deuxième exposition dans les modèles primates suggère une mémoire immunitaire. [69-72] ;

- D’autre part, le suivi des cohortes de personnes ayant eu une infection documentée par une PCR ou bien ayant une sérologie positive montre, par comparaison avec des groupes contrôle, un taux d’infection diminué de 83 à 100 %, les rares cas de réinfection étant très majoritairement asymptomatiques d’une part et survenant après 6 à 7 mois en général [73-76].

- Enfin, plusieurs *preprints* montrent qu’une dose unique de vaccin dans cette population déclenche une importante ascension des titres d’IgG et IgA et des titres d’anticorps neutralisants [18, 77, 78]. Dans une de ces études, l’injection vaccinale permettait d’obtenir des titres neutralisants vis-à-vis de souches divergentes (variant 20H/501Y.V2 et SARS-CoV-1) [78]. Une étude de l’immunogénicité de la 1ère dose de vaccin de Pfizer-BioNTech réalisée chez 514 professionnels de santé dans la vraie vie a montré des titres anticorps 10 fois supérieurs chez les personnes ayant un antécédent d’infection [79].

De ce fait, la HAS a recommandé le 12 février 2021 que la vaccination des personnes non immunodéprimées ayant un antécédent d’infection à SARS-CoV-2 (symptomatique ou non) ne soit pas réalisée dans les 6 mois ; et qu’elle ne comporte qu’une seule injection vaccinale, tenant lieu de rappel [33].

6.12 *Les femmes enceintes peuvent-elles recevoir un vaccin anti-Covid-19 à ARN ou le vaccin d’AstraZeneca ?*

Les vaccins à ARNm et le vaccin d’AstraZeneca contre la Covid-19 étant dépourvus de pouvoir infectieux, il n’y a pas lieu de craindre une infection maternelle ou fœto-embryonnaire liée au vaccin lors d’une injection en cours de grossesse. Par ailleurs, les premières études de tératogénicité chez l’animal montrent l’absence d’effet sur le développement embryonnaire et fœtal et l’absence d’effet sur la reproduction (études non finalisées pour le vaccin d’AstraZeneca). Dans les essais cliniques des vaccins à ARN de Pfizer-BioNTech et Moderna, les femmes enceintes étant exclues mais 23 et 13 grossesses ont eu lieu respectivement, autant dans le groupe des participants vaccinés que dans le groupe recevant le placebo. Aucun événement indésirable n’est survenu chez les femmes enceintes. Compte tenu des données disponibles, le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) en France et l’*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) considèrent que la vaccination par les vaccins à ARNm est possible en cours de grossesse, *a fortiori* s’il existe des facteurs de risque exposant la femme enceinte à une forme sévère de la maladie. La personne doit être informée des bénéfices attendus et des risques (de réactogénicité) [80, 81]. De principe et dans la mesure du possible, il est préférable de vacciner après 10 semaines d’aménorrhée. Si une femme enceinte a mal toléré sa première dose de vaccin, quel que soit le vaccin, il est conseillé de différer la deuxième dose après la fin de la grossesse, en concertation avec son médecin ou sa sage-femme. Si une première dose a été administrée alors que la grossesse était encore méconnue, il n’existe aucun élément inquiétant à ce jour pour la mère et pour l’enfant à naitre, quel que soit le vaccin. Si la première dose a été bien tolérée, le schéma vaccinal peut être normalement poursuivi. Enfin, Il n’y a aucun délai à respecter entre une vaccination contre la Covid-19 et le début d’une grossesse [80].

6.13 *Les femmes qui allaitent peuvent-elles recevoir un vaccin anti-Covid-19 à ARN ou le vaccin d’AstraZeneca ?*

Il n'existe pas de données sur la sécurité des vaccins anti-Covid-19 chez les femmes qui allaitent (exclues des essais cliniques) ou sur leurs effets sur les nourrissons allaités ou sur la production de lait. Néanmoins, les vaccins approuvés

en Europe et aux Etats-Unis étant dénués de pouvoir infectieux, sans passage systémique attendu, donc sans passage dans le lait, le CRAT et les CDC considèrent qu'une vaccination par un vaccin à ARNm est envisageable chez une femme qui allaite [80, 82]. Il n'y a pas d'argument pour penser que cela sera différent pour le vaccin d'AstraZeneca ; au Royaume-Uni, les femmes qui allaitent et qui appartiennent à un groupe ciblé par la vaccination peuvent d'ailleurs le recevoir [83].

6.14 *Les personnes atteintes de maladie auto-immune peuvent-elles recevoir un vaccin anti-Covid-19 à ARN ou un vaccin vectorisé viral ?*

Ces vaccins stimulent le système immunitaire inné en interagissant avec les *Toll like receptors*, induisant un « signal d'alerte » et l'expression de certaines cytokines. Les cytokines et les interférons pro-inflammatoires ainsi présents dans l'environnement sont propices au recrutement et à l'activation adéquate des cellules immunitaires, et à l'acquisition de la mémoire immunitaire. Il existe une hypothèse selon laquelle cette réponse inflammatoire pourrait être délétère chez certains individus ayant un terrain les prédisposant aux réactions inflammatoires, voire aux maladies auto-immunes ; à ce jour, ce risque n'est que théorique et cela n'a jamais été observé avec aucun vaccin.

L'ARN des vaccins de Pfizer-BioNTech est composé de nucléotides légèrement différents des nucléotides naturels (pseudo-uridines) afin d'atténuer ce phénomène, pour qu'il n'aboutisse pas à la destruction de l'ARN avant qu'il n'ait eu le temps d'être traduit en protéine [84]. La société CureVac a quant à elle choisi de ne pas modifier les nucléotides.

Dans l'essai clinique de phase 2/3 de Pfizer-BioNTech, un antécédent de maladie dysimmunitaire n'était pas un critère d'exclusion, à la condition qu'elle ne fût pas instable. Avec un suivi médian de 2 mois après la 2nde dose vaccinale, il n'y a pas eu de signal de poussées de maladie dysimmunitaire [32]. Dans l'essai de Moderna, un cas de polyarthrite rhumatoïde est survenu dans le groupe ayant reçu le vaccin [22].

La Société Française de Rhumatologie recommande de ne pas attendre que la maladie soit contrôlée pour proposer la vaccination si la personne est éligible [85].

Aucun cas de syndrome de Guillain-Barré (SGB) n'a été signalé à la suite de la vaccination parmi les participants aux essais cliniques des vaccins de Pfizer-BioNTech, Moderna, ou AstraZeneca. Le suivi de pharmacovigilance française n'a fait état d'aucun cas de SGB possiblement lié au vaccin au 22 janvier 2021 [64].

6.15 *Les personnes immunodéprimées (sous immunosuppresseurs ou autres) peuvent-elles recevoir un vaccin anti-Covid-19 à ARN ou le vaccin d'AstraZeneca ?*

Ces situations ne constituent pas une contre-indication à la réalisation d'un vaccin à acide nucléique ou d'un vaccin vectorisé viral non réplicatif (tel que le vaccin d'AstraZeneca) puisqu'ils sont dénués de pouvoir infectieux. Dans certaines situations, il peut être raisonnable de décaler la vaccination chez les individus en poussée de leur maladie auto-immune. La plupart des immunodépressions et des traitements immunosuppresseurs risquent par contre d'impacter négativement l'efficacité des vaccins pour les réponses immunitaires à la fois humorales et cellulaires. La description de Covid-19 chroniques chez des patients souffrant de déficit immunitaire humoral ou recevant un anticorps monoclonal anti-CD20 suggère que la réponse humorale est probablement nécessaire au contrôle de l'infection virale. On peut craindre que ces patients acquièrent une immunité acquise post-vaccinale insuffisante. Des essais cliniques et des études de cohorte sont en cours ou à venir afin de mieux préciser l'immunogénicité et la tolérance des vaccins disponibles en France dans ces catégories de personnes à risque d'une moindre réponse immunitaire, y compris chez les personnes très âgées. Plusieurs Sociétés savantes ont émis des recommandations concernant l'indication et les

modalités de vaccination des patients concernés, par exemple la Société Française de Rhumatologie et l'Institut National du Cancer [85, 86].

6.16 *Peut-on vacciner les enfants ?*

Les vaccins de Pfizer-BioNTech, Moderna et AstraZeneca n'ont pas été évalués en population pédiatrique (mis à part chez les adolescents de 16-18 ans pour Pfizer-BioNTech). La vaccination n'est donc pas indiquée dans cette population. Cependant, un petit nombre d'enfants présentant des facteurs de risques d'infections graves voire mortelles (déficit congénital en interféron, greffés…) pourrait bénéficier dans les prochaines semaines ou mois de dérogations. Plus largement, la vaccination de tous les enfants dans une stratégie visant à obtenir une immunité de groupe dans cette population n'est pas envisagée à court terme.

7 Administration des vaccins approuvés en Europe

7.1 *Quel délai respecter entre les 2 injections des vaccins de Pfizer-BioNTech et Moderna ?*

Le schéma vaccinal de Pfizer-BioNTech comporte 2 doses (30 µg, 0,3 ml chacune) administrées par voie intramusculaire, à 21 jours d'intervalle. Pour le vaccin de Moderna, il s'agit de 2 doses (100 µg, 0,5 ml) administrées par voie intramusculaire à 28 jours d'intervalle. Dans les essais cliniques, certains participants n'avaient pas parfaitement respecté le calendrier, des données limitées sont donc disponibles sur des administrations plus précoces ou plus tardives de la deuxième dose.

Concernant une administration plus précoce de la 2nde dose, selon les CDC, elle peut être administrée jusqu'à 4 jours avant le J21 ou le J28 recommandé [34]. Si par erreur elle était faite encore plus tôt, il ne serait pas nécessaire de la répéter.

Concernant la possibilité d'une administration plus tardive de la 2nde dose du vaccin de Pfizer-BioNTech, l'ANSM a émis le 07 janvier l'autorisation, puis la HAS le 22 janvier la recommandation de reporter la 2nde vaccination jusqu'à J42 afin d'élargir la couverture vaccinale 1 dose parmi les populations cibles, en contexte contraint [87, 88]. Leur argumentaire reposait essentiellement sur le fait que certains participants inclus dans les essais cliniques ont reçu leur 2nde dose de vaccin au-delà de J21 (jusqu'à J42) et que l'efficacité vaccinale était visible à partir de J12, c'est-à-dire avant la 2nde dose. L'OMS s'est quant à elle positionnée le 5 janvier en faveur d'un intervalle entre les deux doses de Pfizer-BioNTech de 21 à 28 jours et, en cas de circonstances exceptionnelles, pour le fait d'allonger ce délai sans dépasser 42 jours [89]. En l'absence de données formelles à ce jour sur la durée de la protection conférée par la 1ère dose du vaccin et compte tenu du risque que la seule 1ère dose ne permette pas le développement d'une réaction immunitaire suffisante face aux variants émergents, le ministre de la santé a finalement annoncé le 26 janvier que la 2nde dose devait être administrée entre J21 et J28 [90].

En pratique, si l'intervalle recommandé entre les deux doses était dépassé, la deuxième dose doit être administrée dès que possible, sans qu'il y ait besoin de faire en tout plus que 2 doses.

Les erreurs d'administration doivent être rapportées en pharmacovigilance.

7.2 *Quel délai respecter entre les vaccins Pfizer-BioNTech et Moderna et un autre vaccin ?*

Un intervalle minimal de 14 jours est recommandé entre un vaccin ARN contre le SARS-CoV-2 et un autre vaccin (du fait du risque très théorique d'interférence entre les réponses immunitaires suscitées par les 2 vaccins). Cependant, si cet intervalle n'était pas respecté, il ne serait pas nécessaire d'administrer une dose supplémentaire pour l'un ou l'autre vaccin par rapport au schéma prévu.

7.3 *Quel délai respecter entre une immunothérapie passive anti- Covid-19 (anticorps anti-SARS-CoV-2 ou plasma de convalescent) et la vaccination ?*

Actuellement, il n'existe pas de données de vaccination chez les personnes infectées et ayant reçu des anticorps monoclonaux ou du plasma de convalescents dans le cadre du traitement Covid-19. Sur la base de la demi-vie estimée de ces traitements et les observations suggérant que la réinfection est peu fréquente dans les 6 mois suivant l'infection initiale, on recommande de différer la vaccination d'au moins 90 jours.

7.4 *Quel délai respecter entre un traitement par immunoglobulines polyvalentes et la vaccination ?*

Pour les personnes recevant des immunoglobulines polyvalentes (par voie intraveineuse ou sous-cutanée), l'administration d'un vaccin à ARN est possible sans qu'il soit nécessaire de respecter un intervalle avant ou après la perfusion. En effet à l'heure actuelle, les quantités d'anticorps anti-SARS-CoV-2 contenus dans ces traitements sont négligeables et ne semblent pas susceptibles d'antagoniser le développement d'une réponse anticorps protectrice.

7.5 *Faut-il décaler une intervention chirurgicale ou la vaccination anti-Covid-19 lorsque tous deux sont programmés de manière très proche ?*

Toute chirurgie nécessaire peut être réalisée quel que soit le délai avec la vaccination contre la Covid-19. En pratique, il est licite d'éviter de programmer une chirurgie à proximité immédiate de la vaccination (quelques jours) qui rendrait difficile l'interprétation de certains symptômes (fièvre postopératoire ou post-vaccinale).

7.6 *Quel délai respecter entre une infection à SARS-CoV-2 et la vaccination anti-Covid-19 ?*

Ce point est traité dans les paragraphes 3.12 et 6.11.

7.7 *Peut-on administrer les vaccins à ARN ou le vaccin d'AstraZeneca par voie sous-cutanée ?*

Non. Le vaccin doit être injecté par voie intramusculaire stricte. C'est cette voie d'administration qui a été utilisée dans les essais cliniques.

Chez les sujets présentant un trouble de l'hémostase primaire ou de la coagulation, ou bien chez les personnes sous anticoagulants, la vaccination (dont le volume est faible) peut être faite dans le muscle deltoïde (pour une compression plus facile) avec une aiguille fine (idéalement 25G, et une longueur de 25 mm pour un gabarit normal), suivie d'une compression forte et prolongée (2 minutes). Les personnes qui présentent un trouble de l'hémostase ou de la coagulation particulièrement sévères peuvent être vaccinées, au cas par cas, si les bienfaits éventuels l'emportent nettement sur les risques liés à l'administration [91]. La voie sous cutanée expose à une moins bonne immunogénicité et à une augmentation de la réactogénicité locale [92].

7.8 *Faut-il administrer les deux doses vaccinales dans le même bras ?*

Dans les essais précliniques des vaccins à acide nucléique, les injections du prime et du boost sont réalisées dans le même muscle. Les protocoles des essais de phase 3 des vaccins anti-Covid-19 de type ARN ou le vaccin d'AstraZeneca prévoyaient quant à eux l'injection de chaque dose vaccinale dans le bras non dominant (préférentiellement). En l'absence de données précises sur les modalités de circulation des lymphocytes et des

cellules présentatrices d'antigène après l'injection de vaccin à ARNm, il est préférable d'utiliser le même bras pour la 2nde dose.

§

Texte écrit par par le Groupe Prévention-Vaccination de la SPILF, en particulier *Maeva Lefebvre, Olivier Epaulard,* Nicolas Vignier, Bruno Pitard, et Elisabeth Botelho-Nevers ; ainsi que *Guillaume Béraud, Sophie Blanchi, Jean-François Faucher, Odile Launay, Zoha Maakaroun-Vermesse, Aba Mahamat, Dominique Salmon, Jean-Luc Schmit et Benjamin Wyplosz ; Claire Bernier, Céline Bressollette, Robert Cohen et Jean-Daniel Lelièvre ayant également apporté leur expertise en allergologie, virologie et vaccinologie/immunologie.*

§

Les réponses à ces questions sont par nature évolutives, les connaissances sur l'infection par le SARS-CoV-2 et sa prévention faisant l'objet d'une intense production scientifique et réglementaire.

Références

1. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. Trends Immunol 2020;41:355-9.
2. Padron-Regalado E. Vaccines for SARS-CoV-2: Lessons from Other Coronavirus Strains. Infect Dis Ther 2020;9:1-20.
3. Van Riel D, de Wit E. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. Nat Mater 2020;19:810-2.
4. Trovato M, Sartorius R, D'Apice L, Manco R, De Berardinis P. Viral emerging diseases: challenges in developing vaccination strategies. Front Immunol 2020;11:2130.
5. World Health Organization. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. [internet]; 2021 [cited 2021 February 06]. Available from: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines.
6. Martin JE, Louder MK, Holman LA, Gordon IJ, Enama ME, Larkin BD, et al. A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a Phase I clinical trial. Vaccine 2008;26:6338-43. Martinon F, Krishnan S, Lenzen G, Magné R, Gomard E, Guillet JG, et al. Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA. Eur J Immunol 1993;23:1719-22.
7. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. Nat Rev Drug Discov 2018;17:261-79.
8. Rappuoli R, De Gregorio E, Del Giudice G, Phogat S, Pecetta S, Pizza M, et al. Vaccinology in the post-COVID-19 era. Proc Natl Acad Sci U S A 2021;118:e2020368118.
9. Plotkin SA. Vaccines for epidemic infections and the role of CEPI. Hum Vaccin Immunother. 2017 Dec 2;13(12):2755-2762.
10. Pregelj L, Hine DC, Oyola-Lozada MG, Munro TP. Working Hard or Hardly Working? Regulatory Bottlenecks in Developing a COVID-19 Vaccine. Trends Biotechnol 2020;38:943-7.
11. Lemarchand M. Covid-19 : AstraZeneca et J&J reprennent leurs essais cliniques. Industrie Pharma. 29/10/2020. [internet]; 2020 [cited 2021 January 21]. Available from: https://www.industriepharma.fr/covid-19-astrazeneca-et-j-j-reprennent-leurs-essais-cliniques,113834
12. Miller E, Andrews N, Stellitano L, Stowe J, Winstone AM, Shneerson J, et al. Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. BMJ 2013;346:f794.
13. Kochhar S, Salmon DA. Planning for COVID-19 vaccines safety surveillance. Vaccine 2020;38:6194-8.
14. WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine Evaluation, Krause PR, Fleming TR, Longini IM, Peto R, Beral V, Bhargava B, et al. Placebo-Controlled Trials of Covid-19 Vaccines - Why We Still Need Them. N Engl J Med 2021;384:e2.
15. Halstead SB, Mahalingam S, Marovich MA, Ubol S, Mosser DM. Intrinsic antibody-dependent enhancement of microbial infection in macrophages: disease regulation by immune complexes. Lancet Infect Dis 2010;10:712-22.
16. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, Zhu M, Bonaparte M, Machabert T, et al. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. N Engl J Med 2018;379:327-40.
17. Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. JCI Insight 2019;4:e123158.

18. Krammer F, Srivastava K, the PARIS team, Simon V. 2021. Robust spike antibody responses and increased reactogenicity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. medRxiv 2021.01.29.21250653.
19. Haute Autorité de Santé (HAS). Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2. Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. 30 novembre 2020. [internet]; 2020 [cited 2021 January 21]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/strategie_de_vaccination_contre_le_sars-cov-2_2020-11-30_10-40-59_242.pdf
20. Kiem C, Massonnaud C, Levy-Bruhl D, Poletto C, Colizza V, Bozetti P, et al. Evaluation des stratégies vaccinales COVID-19 avec un modèle mathématique populationnel. 2020. Pasteur-03087143. Available from: https://www.hal.inserm.fr/pasteur-03087143/.
21. Fontanet A, Cauchemez S. COVID-19 herd immunity: where are we? Nat Rev Immunol 2020;20(10):583-584.
22. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med. 2021 Feb 4;384(5):403-16.
23. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. 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. Lancet 2021;397:99-111.
24. Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á, Hill V, McCrone JT, Ruis C, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. Nat Microbiol 2020;5:1403-7.
25. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. medRxiv 2020.12.21.20248640
26. Faria NR, Morales Claro I, Candido D, Moyses Franco LA, Andrade PS, Coletti TM, et al. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings. [internet]; 2021 [cited 2021 February 10]. Available from: https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586
27. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA, Crispim MAE, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. The Lancet [Internet]. 27 janv 2021 [cited 2021 January 28];0(0). Available from: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00183-5/abstract.
28. Muik A, Wallisch AK, Sänger B, Swanson KA, Mühl J, Chen W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. bioRxiv 2021.01.18.426984.
29. Wu K, Werner AP, Moliva JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE, et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. bioRxiv [Preprint]. 2021 Jan 25:2021.01.25.427948.
30. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY, et al. Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. bioRxiv 2020.12.31.425021.
31. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Barnes CO, Finkin S, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. bioRxiv [Preprint]. 2021 Jan 19:2021.01.15.426911.

32. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med 2020;383:2603-15.
33. Haute Autorité de Santé (HAS). Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 : Vaccination des personnes ayant un antécédent de Covid-19. 12 février 2021. [internet]; 2021 [cited 2021 February 12]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/strategie_de_vaccination_contre_le_sars-cov-2___vaccination_des_personnes_ayant_un_antecedent_de_covid-19_-_synthese.pdf.
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States [internet]; 2021 [cited 2021 February 08]. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html.
35. Martinon F, Krishnan S, Lenzen G, Magné R, Gomard E, Guillet JG, Lévy JP, Meulien P. Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA. Eur J Immunol. 1993 Jul;23(7):1719-22.
36. Bhosle SM, Loomis KH, Krischman JL, Blanchard EL, Vanover DA, Zurla C, et al. Unifying in vitro and in vivo IVT mRNA expression discrepancies in skeletal muscle via mechanotransduction. Biomaterials 2018;159:189-203.
37. Lindsay KE, Bhosle SM, Zurla C, Beyersdorf J, Rogers KA, Vanover D, et al. Visualization of early events in mRNA vaccine delivery in non-human primates via PET/CT and near-infrared imaging. Nat Biomed Eng 2019 ;3:371-80.
38. Le Bihan O, Chèvre R, Pitard B, and Lambert O. Probing the mechanism of action of cationic lipid/DNA lipoplxes at a nanometric scale. Nucleic Acids Res 2011;39:1595-609.
39. Blanchard EL, Loomis KH, Bhosle SM, Vanover D, Baumhof P, Pitard B, et al. Proximity ligation assays for in situ detection of innate immune activation: focus on in vitro-transcribed mRNA. Mol Ther Nucleic Acids 2019;14:52-66.
40. Soniat M, Chook YM. Nuclear localization signals for four distinct karyopherin-β nuclear import systems. Biochem J 2015;468:353-62.
41. Johnson WE. Endogenous Retroviruses in the Genomics Era. Annu Rev Virol 2015;2:135-59.
42. Habrant D, Peuziat P, Colombani T, Dallet L, Gehin J, Goudeau E, et al. Design of ionizable lipids to overcome the limiting step of endosomal escape: Application in the intracellular delivery of mRNA, DNA and siRNA. J Med Chem 2016;59:3046-62.
43. Fruijtier-Pölloth C. Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. Toxicology 2005;214:1-38.
44. Pitard B, Oudrhiri N, Lambert O, Vivien E, Masson C, Wetzer B, et al. Sterically stabilized BGTC-based lipoplexes: structural features and gene transfection into the mouse airways in vivo. J. Gene Med 2001;3:478-87.
45. Povsic TJ, Lawrence MG, Lincoff AM, Mehran R, Rusconi CP, Zelenkofske SL, et al. Pre-existing anti-PEG antibodies are associated with severe immediate allergic reactions to pegnivacogin, a PEGylated aptamer. J Allergy Clin Immunol 2016;138:1712-5.
46. Iavarone C, O'hagan DT, Yu D, Delahaye NF, Ulmer JB. Mechanism of action of mRNA-based vaccines. Expert Rev Vaccines 2017;16:871-81.
47. Ebrahimi M. DNA vaccine and its importance in veterinary. Dairy and Vet Sci J 2019;11:555819.
48. Vogel AB, Kanevsky I, Che Y, Swanson KA, Muik A, Vormehr M, et al. A prefusion SARS-CoV-2 spike RNA vaccine is highly immunogenic and prevents lung infection in non-human primates. bioRxiv 2020.09.08.280818.
49. Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. N Engl J Med 2020;383:2439-50.

50. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, et al. Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. N Engl J Med 2020;383:1544-55.
51. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. N Engl J Med 2020;383:1920‑31.
52. Anderson EJ, Rouphael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. N Engl J Med 2020;383:2427‑38.
53. Widge AT, Rouphael NG, Jackson LA, Anderson EJ, Roberts PC, Makhene M, et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. N Engl J Med 2021;384(1):80‑2.
54. Lemarchand M. Covid-19 : MSD abandonne deux candidats-vaccins, dont celui développé avec l'Institut Pasteur. Industrie Pharma. 25/01/2021. [internet]; 2021 [cited 2021 February 08]. Available from: https://www.industriepharma.fr/covid-19-msd-abandonne-deux-candidats-vaccins-dont-celui-developpe-avec-l-institut-pasteur,115819
55. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. Nature 2020;586:578-82.
56. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet 2020;396:467-78.
57. Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Dold C, Ewer KJ, Folegatti PM, Gilbride C, et al. Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. Nat Med. 2020 Dec 17.
58. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. Lancet 2020 ;396:887-97.
59. Haute Autorité de Santé (HAS). Stratégie de la vaccination contre la Covid-19 – Place du Covid-19 Vaccine Astra Zeneca® [internet]; 2021 [cited 2021 February 08]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/strategie_de_vaccination_contre_la_covid-19_-_place_du_covid-19_vaccine_astrazeneca_synthese.pdf.
60. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley, PK, et al. Single dose administration, and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine. [internet]; 2021 [cited 2021 February 08]. Available from SSRN: https://ssrn.com/abstract=3777268.
61. Chodick G, Tene L, Patalon T, Gazit S, Ben Tov A, Cohen D, et al. The effectiveness of the first dose of BNT162b2 vaccine in reducing SARS-CoV-2 infection 13-24 days after immunization: real-world evidence. medRxiv 2021.01.27.21250612.
62. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet 2021 Feb 2:S0140-6736(21)00234-8.
63. Hohman MH, Hadlock TA. Etiology, diagnosis, and management of facial palsy: 2000 patients at a facial nerve center. Laryngoscope 2014;124:E283-93.
64. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la COVID-19. 05/02/2021 [internet]; 2021 [cited 2021 February 08]. Available from:

https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-COVID-192.

65. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. JAMA. 2021 Feb 12. doi: 10.1001/jama.2021.1967. Epub ahead of print. PMID: 33576785..
66. Nokleby H. Vaccination and anaphylaxis. Curr Allergy Asthma Rep 2006;6:9-13.
67. Bhattacharya S. The facts about penicillin allergy: a review. J Adv Pharm Technol Res 2010;1:11-7.
68. Société Française d'Allergologie (SFA). Vaccination contre la Covid-19. 4 février 2021. [internet]; 2021 [cited 2021 February 08]. Available from: https://sfa.lesallergies.fr/vaccination-contre-la-covid-19/.
69. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. Science 2021;371:eabf4063.
70. Lau EHY, Tsang OTY, Hui DSC, Kwan MYW, Chan WH, Chiu SS, et al. Neutralizing antibody titres in SARS-CoV-2 infections. Nat Commun 2021;12:63.
71. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nat Med. 2020;26(8):1200-4.
72. Woolsey C, Borisevich V, Prasad AN, Agans KN, Deer DJ, Dobias NS, Heymann JC, Foster SL, Levine CB, Medina L, Melody K, Geisbert JB, Fenton KA, Geisbert TW, Cross RW. Establishment of an African green monkey model for COVID-19 and protection against re-infection. Nat Immunol. 2021 Jan;22(1):86-98.
73. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. N Engl J Med 2020:NEJMoa2034545.
74. Mahase E. Covid-19: Past infection provides 83% protection for five months but may not stop transmission, study finds. BMJ 2021;372:n124.
75. Hanrath AT, Payne BAI, Duncan CJA. Prior SARS-CoV-2 infection is associated with protection against symptomatic reinfection. J Infect 2020:S0163-4453(20)30781-7.
76. Breathnach AS, Riley PA, Cotter MP, Houston AC, Habibi MS, Planche TD. Prior COVID-19 significantly reduces the risk of subsequent infection, but reinfections are seen after eight months. J Infect 2021:S0163-4453.
77. Saadat S, Rikhtegaran-Tehrani Z, Logue J, Newman M, Frieman MB, Harris AD, et al. Single Dose Vaccination in Healthcare Workers Previously Infected with SARS-CoV-2, medRxiv doi: 10.1101/2021.01.30.21250843.
78. Stamatatos L, Czartoski J, Wan YH, Homad LJ, Rubin V, Glantz H, et al. Antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection and boosted by vaccination neutralize an emerging variant and SARS-CoV-1. medRxiv 2021.02.05.21251182.
79. Abu Jabal K, Ben-Amram H, Beiruti K, Batheesh Y, Sussan C, Zarka S, et al. Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. Euro Surveill. 2021 Feb;26(6).
80. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Vaccin à ARNm contre la Covid 19 - Grossesse et allaitement. Mise à jour : 29 janvier 2021. [internet]; 2021 [cited 2021 February 08]. Available from: www.lecrat.fr
81. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Vaccinating Pregnant and Lactating Patients Against COVID-19. December 2020. [internet]; 2020 [cited 2021 February 08]. Available from: https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/vaccinating-pregnant-and-lactating-patients-against-covid-19.

82. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccination considerations for people who are pregnant or breastfeeding. Updated Jan. 7, 2021. [internet]; 2021 [cited 2021 February 08]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html#print.

83. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Oxford University/AstraZeneca covid-19 vaccine approved. 30 Dec 2020. [internet]; 2020 [cited 2021 February 08]. Available from: https://www.gov.uk/government/news/oxford-universityastrazeneca-covid-19-vaccine-approved.

84. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. Nature 2020;586:589-93.

85. Société Française de Rhumatologie (SFR). Vaccination contre la Covid-19 des patients atteints de maladies inflammatoires à médiation immune. 23 janvier 2021. [internet]; 2021 [cited 2021 February 08]. Available from: https://sfr.larhumatologie.fr/sites/sfr.larhumatologie.fr/files/medias/vaccination_anti_covid_recommandations_pour_rhumatos_2021_01_22_1.pdf.

86. Institut National du Cancer (InCA). Préconisations de priorisation des patients atteints de cancer pour la vaccination contre le SARS-CoV-2. 25 janvier 2021. [internet]; 2021 [cited 2021 February 08]. Available from: https://e-cancer.fr/content/download/303523/4330146/version/1/file/INCa_Avis_Ultra-priorisation_vaccin_covid_2021-01-26-Vdef.pdf.

87. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Avis de l'ANSM concernant la seconde dose du vaccin Comirnaty Pfizer BioNtech. 7 janvier 2021. [internet]; 2021 [cited 2021 February 08]. Available from: https://ansm.sante.fr/content/download/189689/2483799/version/2/file/20210107_Avis_ANSM_Seconde_dose_vaccin_Comirnaty_2.pdf.

88. Haute Autorité de Santé (HAS). Modification du schéma vaccinal contre le SARS-CoV-2 dans le nouveau contexte épidémique. 22 janvier 2021. [internet]; 2021 [cited 2021 February 08]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-01/modification_du_schema_vaccinal_contre_le_sarscov-2_dans_le_nouveau_contexte_epidemique-synthese.pdf.

89. World Health Organization (WHO). 8 January 2021| COVID-19: Critical preparedness, readiness and response. Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing. [internet]; 2021 [cited 2021 February 08]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1.

90. Ministère des Solidarités et de la Santé. Intervention Olivier Véran : Délais vaccination entre deux doses. 26 janvier 2021. [internet]; 2021 [cited 2021 February 08]. Available from: https://solidarites-sante.gouv.fr/.

91. Evans DI, Shaw A. Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs. BMJ 1990;300:1694-5.

92. Herzog C. Influence of parenteral administration routes and additional factors on vaccine safety and immunogenicity: a review of recent literature. Expert Rev Vaccines 2014;13:399-415.