

Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale

Note du 30 septembre 2021 - Efficacité comparée des vaccins de Pfizer (BNT162b2) et Moderna (mRNA-1273)

Le Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale a été sollicité pour évaluer les indications d'utilisation des vaccins à ARNm dans le contexte de la parution de données scientifiques à propos de l'efficacité comparée des vaccins BNT162b2 et mRNA-1273 (cf annexe).

Les résultats de ces études suggèrent une possible supériorité du vaccin mRNA-1273 sur le vaccin BNT162b2. Les données montrent que la primo-vaccination par le vaccin mRNA-1273 induit un taux d'anticorps plus élevé que celui induit par BNT162b2.¹⁻² D'autres publications font état d'une réduction plus importante du taux d'infection en utilisant le vaccin mRNA-1273^{3-4,5}, voire dans une mesure plus limitée du risque d'infections sévères.⁶⁻⁷⁻⁸⁻⁹ A noter que dans une étude, il n'y a pas de différence en terme de protection contre l'infection.¹⁰

Cette différence d'efficacité pourrait être liée à la quantité supérieure d'ARN codant pour la Spike contenue dans le vaccin mRNA-1273 (100µg) par rapport au vaccin BNT162b2 (30µg) (soit environ 3 fois plus par dose de vaccin).

Néanmoins, Il convient de rappeler que ces résultats sont issus d'une série d'études observationnelles et ne sont pas à l'abri de biais, dans la mesure où elles peuvent ne pas avoir pris en compte tous les facteurs confondants, notamment d'ordre temporel.¹¹ Il faut noter que ces études concernant les dosages d'anticorps (à une exception près¹²) ne comportent

¹ Steensels D et al. (Août 2021) *Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response Following Vaccination with BNT162b2 and mRNA-1273*. JAMA.

² Abe, K.T. et al. (2021) *Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 variants in vaccinated Ontario long-term care home residents and workers*. Cold Spring Harbor Laboratory.

³ Tang, P. (Août 2021). *BNT162b2 and mRNA-1273 Covid-19 vaccine effectiveness against the Delta variant in Qatar*. Cold Spring Harbor Laboratory.

⁴ Puranik A. et al.(Août 2021) *Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for Covid-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence*. Cold Spring Harbor Laboratory.

⁵ *Estimation de l'efficacité de la vaccination pour la prévention des formes symptomatiques de COVID-19 confirmées biologiquement chez les sujets de 50 ans et plus*, Santé Publique France

⁶ Grannis SJ et al. (June–August 2021) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1291–1293.

⁷ Bajema KL, (February 1–August 6, 2021.) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1294–1299.

⁸ Puranik A. et al. (Août 2021) *Comparison of two highly effective mRNA vaccines for Covid-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence*. Cold Spring Harbor Laboratory.

⁹ Botton et al. (Juillet 2021) *Estimation de l'impact de la vaccination sur les personnes âgées de 75 ans et plus à partir des données du Système National des Données (SNDS)*, EPI-PHARE

¹⁰ Thompson, M.G. (2021) *Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines*. *New England Journal of Medicine*. 385(4), 320-329.

¹¹ Conférence de J.Stern, *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee; Meeting Presentation*, Septembre 17, 2021.

¹² Richards, E. et al (2021), *Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response by Age Among Recipients of the BNT16b2 vs the mRNA-1273 Vaccine*, JAMA Network

pas d'analyse comparative directe. On peut également remarquer qu'une partie de ces études analyse l'efficacité de ces vaccins soit dans un contexte de prédominance du variant Alpha¹³⁻¹⁴⁻¹⁵, soit dans un contexte d'émergence du variant Delta¹⁶. Enfin, les données en vie réelle pourraient inclure des populations non-représentatives de la population générale, dans la mesure où la vaccination a été autorisée par vagues à des population pré-ciblées.

Ces données ont conduit le Conseil à s'interroger sur la nécessité de modifier la stratégie de vaccination. Le Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale a identifié 4 situations distinctes pour lesquelles il souhaite émettre des recommandations :

- 1) La primo-vaccination en population générale
- 2) La primovaccination des personnes à risque
- 3) Le rappel en population générale
- 4) Le rappel des personnes à risque (immunodéprimées)

Dans l'état actuel des connaissances, et en prenant en compte des potentielles limites des données disponibles, le Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale recommande les conduites à tenir suivantes :

1) Primo-vaccination en population générale

L'efficacité des campagnes de vaccination en France et dans le monde est largement démontrée. En France, environ 81% de la population de plus de 12 ans a reçu un schéma complet d'immunisation dans le cadre de la primo-vaccination. A ce jour, l'utilisation des deux vaccins à ARNm a permis de réduire **de façon remarquable** l'infection par le SARS-CoV-2, et surtout la survenue de formes graves, d'hospitalisation et de décès. **On peut considérer que les comparaisons des données d'efficacité de la vaccination par les vaccins BNT162b2 et mRNA-1273 ne mettent pas en évidence une différence franche**, particulièrement en ce qui concerne les formes graves. **Ainsi, dans le contexte actuel de prévalence du variant delta, le Conseil recommande de poursuivre l'objectif de protection de la population avec l'un ou l'autre des deux vaccins à ARNm.**

¹³ Tang, P. et al. (Août 2021) *BNT162b2 and mRNA-1273 Covid-19 vaccine effectiveness against the Delta variant in Qatar*. Cold Spring Harbor Laboratory.

¹⁴ Botton et al. (Juillet 2021). *Estimation de l'impact de la vaccination sur les personnes âgées de 75 ans et plus à partir des données du Système National des Données (SNDS)*, EPI-PHARE

¹⁵ *Estimation de l'efficacité de la vaccination pour la prévention des formes symptomatiques de COVID-19 confirmées biologiquement chez les sujets de 50 ans et plus*, Santé Publique France

¹⁶ Puranik A. et al. (août 2021) *Comparison of two highly effective mRNA vaccines for Covid-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence*. Cold Spring Harbor Laboratory.

2) Primo-vaccination des personnes à risque (personnes âgées et personnes souffrant de comorbidités)

L'objectif pour cette catégorie de la population étant avant tout de minimiser le risque de développer une maladie grave, le même constat s'applique: il n'y a pas de bénéfice franchement supérieur à l'utilisation du vaccin mRNA-1273. Dans ce contexte, **il n'y a ainsi pas lieu de privilégier l'un des deux vaccins pour la primovaccination des personnes à risque.** Cette approche pourra être nuancée par les études en cours menées dans les populations ayant des comorbidités spécifiques.

3) Rappel en population générale

La baisse progressive des niveaux d'immunité post-vaccinale et l'émergence de variants préoccupants tels le variant delta a induit une diminution d'environ 10 à 15% de l'efficacité contre l'infection alors que l'efficacité vaccinale contre la maladie sévère persiste à des taux élevés. Le risque d'émergence de nouveaux variants combiné à cette perte progressive de l'immunité post-vaccinale et à la persistance d'une fraction non vaccinée de la population susceptible d'être infectée et de transmettre le virus, a conduit à recommander la pratique d'un rappel de vaccination chez les sujets âgés de plus de 65 ans et les personnes à risque de forme grave après un intervalle de 6 mois post primo-vaccination. Ce rappel doit permettre d'amplifier la réponse immune et de prolonger ainsi l'efficacité de la protection vaccinale.

La dose d'antigène vaccinal nécessaire à ce rappel susceptible d'activer les cellules mémoire du système immunitaire pourrait être inférieure à celle nécessaire à leur induction. Cela a conduit la firme Moderna à diminuer de moitié la dose antigénique intégrée dans le vaccin de rappel, soit 50 µg, proche de la dose contenue dans le vaccin BNT162b2, 30 µg.

Il n'existe à ce jour aucune donnée de comparaison de l'efficacité des vaccins BNT162b2 et mRNA-1273 dans le cadre du rappel. Les premières données montrent toutefois que l'utilisation d'un vaccin ARNm induit une production de titres d'anticorps neutralisants 5 à 10 fois supérieurs à ceux obtenus en primovaccination, et ce quel que soit l'âge.^{17,18} En ce qui concerne le vaccin BNT162b2, des données préliminaires indiquent que dans le mois suivant le rappel, le risque d'infection est **11.3** fois inférieur, et le risque d'hospitalisation **19.5** fois inférieur.¹⁹ Ces résultats, qui concernent à la fois les personnes âgées et les adultes de moins

¹⁷ Falsey, A.R. (Septembre 2021) *SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine dose 3*. New England Journal of Medicine.

¹⁸ Note : les données en rappel de Moderna ont été présentées de façon confidentielle, et ne sont à ce jour pas encore publiées.

¹⁹ Bar-On Y.M et al (Septembre 2021) *Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel*, Septembre 2021, New England Journal of Medicine,

de 65 ans, laissent espérer une protection contre la maladie de haut niveau, quel que soit le vaccin ARNm utilisé.

Dans ce contexte, le Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale estime donc qu'il n'y a pas lieu de privilégier l'un des deux vaccins à ARNm en rappel pour la population générale. **De ce fait, le COSV recommande que les deux vaccins à ARN-messager soient utilisés pour le rappel.**

4) Rappel des personnes immunodéprimées

Le schéma de primo-vaccination à deux doses n'a pu induire des taux significatifs d'anticorps anti-S que dans une fraction des sujets profondément immunodéprimés et à risque sévère de Covid grave. Cela a conduit le COSV à recommander une 3^e dose de primo-vaccination²⁰. Cette pratique, largement suivie dans le monde, a permis d'augmenter les titres d'anticorps anti-S post-vaccinaux d'une fraction de la population concernée. Néanmoins, un mois après la 3^e dose, il persiste environ 20 à 25% de sujets non répondeurs et entre 30 et 50% de faibles répondeurs²¹. Une 4^e dose de primo-vaccination a été préconisée par la Société Française de Transplantation (SFT). Les données préliminaires indiquent un effet bénéfique d'une 4^e injection de primo-vaccination chez les transplantés rénaux faiblement répondeurs à la 3^e dose. Aucun effet bénéfique de cette 4^e dose ne semble apparaître chez les sujets non

²⁰ Avis du COSV du 6 avril, modifié le 7 mai

²¹ -Boyarsky B.J. et al (2021), *Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients*, JAMA

-Chavarot, N. et al (2021), *Poor Anti-SARS-CoV-2 Humoral and T-cell responses after 2 injections of mRNA Vaccine in Kidney Transplant Recipients Treated with Belatacept*. Transplantation, 105(9), e94-e95.

-Benotmane, I. et al (2021), *Antibody Response after a third dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients with minimal serologic response to 2 doses*. JAMA.

-Kamar, N et al (2021). *Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients*. New England Journal of Medicine. 385(7), 661-662.

-Hal, V.G. et al. (2021), *Randomized trial of a third dose of mRNA-1273 vaccine in transplant recipients*. New England Journal of Medicine. 385 (13), 1244-1246.

-Marinaki, S. et al (2021), *Immunogenicity of SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in solid organ transplant recipients*. American Journal of Transplantation, 21(8), 2913-2915.

-Grupper, A. et al (2021), *Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus: Not alarming, but should be taken gravely*. American Journal of Transplantation, 21 (8), 2909-2909.

-Husain, S.A. et al (2021), *Post vaccine anti-SARS-CoV-2 Spike Protein Antibody Development in Kidney Transplant Recipients*. Kidney International Reports, 6(6), 1699-1700.

-Deepak P. et al (2021) *Glucocorticoids and B Cell Depleting Agents Substantially Impair immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2*. Cold Spring Harbor Laboratory.

-Apostolidis, S.A. et al (2021) *Altered cellular and humoral immune responses following SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy*, Cold Spring Harbor Laboratory.

répondeurs à la 3^e dose²². Il est important de souligner que le taux d'anticorps anti-S est corrélé au niveau d'efficacité vaccinale contre la maladie grave²³.

Il convient ici de distinguer le schéma de primo-vaccination, composé d'injections mensuelles renforcées d'une troisième ou quatrième dose dans cette population d'immunodéprimés, du rappel, qui lui intervient environ 6 mois après la primo-vaccination. Une injection de rappel devrait être bénéfique dans ces populations profondément immunodéprimées, et devrait accroître significativement les titres d'anticorps des sujets profondément immunodéprimés ainsi que leur niveau de protection vaccinale. Cependant, aucune donnée n'est disponible à ce jour dans cette population. Toutefois, chez les personnes âgées dont le système immunitaire est sénescence, le rappel par l'un des deux vaccins anti-Covid19 à ARNm a permis d'atteindre de très hauts niveaux d'anticorps anti-S.²⁴⁻²⁵ Cela suggère que ces rappels, qu'ils soient dosés à 30µg ou à 50µg d'ARN, devraient également agir de façon puissante sur la mémoire immunitaire des sujets profondément immunodéprimés chez lesquels la primo-vaccination a induit une réponse immunitaire détectable.

Ainsi sur la base de l'ensemble de ces données le COSV recommande :

- 1) **De procéder à l'injection de rappel par l'un des deux vaccins à ARNm, pour l'ensemble des personnes profondément immunodéprimées²⁶. Cette recommandation ne s'applique pas aux personnes restées séronégatives au moins un mois après un schéma complet de primo-vaccination (à 2 ou 3 doses).**
- 2) **Le COSV recommande également que l'entourage des patients profondément immunodéprimés bénéficient d'une dose de rappel par l'un des deux vaccins à ARN pour toutes personnes à partir de l'âge de 12 ans.**

²² Caillard S. et al (2021) *Antibody response to a fourth mRNA Covid-19 vaccine boost in weak responder kidney transplant recipients* Cold Spring Harbor Laboratory.

²³ Khoury D.S et al (2021), *Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection*, Nat Med 27, 1205-1211

²⁴ Falsey, A.R. et al (Septembre 2021) *SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine dose 3*. New England Journal of Medicine.

²⁵ Note : les données en rappel de Moderna ont été présentées de façon confidentielle, et ne sont à ce jour pas encore publiées.

²⁶ Liste de l'avis du 6 avril relative à l'élargissement des priorités d'accès à la vaccination anti-covid-19, mise à jour le 7 mai

Conclusion :

Les deux vaccins ARNm ont prouvé leur efficacité pour protéger la population contre le SARS-CoV-2. Le vaccin mRNA-1273 induit une production d'anticorps neutralisant et une protection contre l'infection un peu supérieures à celles du vaccin BNT162b2, sans que cela se traduise par un avantage net en terme de protection contre les formes graves de la maladie. Ce faible avantage n'est pas de nature à justifier de privilégier l'un ou l'autre des vaccins à ARNm, ni chez les personnes à risque, ni chez les personnes immunodéprimées, ni dans la population générale.

Le Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale se réserve la possibilité de procéder à des ajustements de ces recommandations en fonction de l'évolution épidémiologique et de la parution de nouvelles données scientifiques sur le sujet.

Annexes

1) Comparaison Pfizer/Moderna : études cliniques de vie réelle

Affiliation des auteurs/Institut de recherche	Référence de l'étude	Type d'étude/ Population/ Appariement	Résultats	Limites potentielles de l'étude/commentaire
1) Centers for Disease Control and Prevention	Grannis SJ et al. <i>Interim Estimates of COVID-19 Vaccine Effectiveness Against COVID-19-Associated Emergency Department or Urgent Care Clinic Encounters and Hospitalizations Among Adults During SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance</i> ; M June–August 2021. <i>MWR Morb Mortal Wkly Rep</i> 2021;70:1291–1293.	<ul style="list-style-type: none"> Analyse intermédiaire multi-états Etude de registre Juin-août 2021 (=Delta) Population éligible: adultes de plus de 18 ans n > 30 000 Appariement sur l'âge, Région, Calendrier, niveau d'incidence, propension à être vaccine ou non-vacciné 	<ul style="list-style-type: none"> Moderna > Pfizer > Janssen L'efficacité vaccinale contre l'hospitalisation pour Covid-19 était la plus élevée pour les personnes vaccinées au Moderna (95%), puis Pfizer (80%); elle était la plus faible pour Janssen (60%) L'efficacité combinée des 3 vaccins contre l'hospitalisation est de 86%, durant toute la période Juin-Août 2021 (prédominance du variant Delta). 	<ul style="list-style-type: none"> Deux limites potentielles aux conclusions de l'étude: <ol style="list-style-type: none"> Efficacité vaccinale en fonction du temps depuis la vaccination n'a pas été examinée Les résultats concernent 9 états des USA et pourraient ne pas être généralisables à la population américaine
2) Centers for Disease Control and Prevention	Bajema KL, <i>Effectiveness of COVID-19 mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Hospitalization – Five Veterans Affairs Medical Centers – United States</i> , February 1–August 6, 2021. <i>MMWR Morb Mortal Wkly Rep</i> 2021;70:1294–1299.	<ul style="list-style-type: none"> Etude cas contrôle (<i>test-negative case control assessment</i>) Etudes dans 5 hôpitaux vétérans des USA n = 1 175 Appariement : Sexe, Age, race/ethnicité/lieu d'étude/temps (date d'admission) 	<ul style="list-style-type: none"> Moderna > Pfizer ? L'efficacité du vaccin Moderna parmi les personnes totalement vaccinées contre les hospitalisations associées aux Covid-19 est de 91.6% [83.5 ; 95.7], contre 83.4% [74.0 ; 89.4] pour Pfizer. L'efficacité combinée des 2 vaccins est de 86.8%. Il existe un facteur âge : pour les 18-64, 95% ; pour les plus de 65 ans : 79,8% 	<ul style="list-style-type: none"> Deux limites potentielles aux conclusions de l'étude: <ol style="list-style-type: none"> Population non-représentative de la population générale US : les vétérans sont plus âgés, ont des origines ethniques plus variées et ont plus d'antécédents médicaux. Effectif relativement faible
3) -Department of Pathology, Doha, Qatar -Infectious Diseases Epidemiology Group, Weill Cornell Medicine Qatar	Tang, P et al. <i>BNT162b2 and mRNA-1273 Covid-19 vaccine effectiveness against the Delta variant in Qatar</i> . 11 August 2021. Cold Spring Harbor Laboratory.	<ul style="list-style-type: none"> Matched test-negative, case-control study design Appariement : Sexe, âge, nationalité, motif et date PCR, semaine calendaire du test PCR n = 1 280 000 (880 000 pour deux doses Pfizer et 400 000 pour deux doses Moderna) 	<ul style="list-style-type: none"> Moderna > Pfizer L'efficacité de Pfizer contre une infection du variant Delta (symptomatique ou asymptomatique) est de 64.2% 14 jours après la première dose et avant la seconde dose ; et 53.5% 14 jours après la seconde dose. 	<ul style="list-style-type: none"> -Biais potentiel: Il y a eu moins de temps pour le déclin de l'immunité vaccinale pour Moderna, car ce vaccin a été incorporé dans la campagne nationale de vaccination près

			<ul style="list-style-type: none"> ● L'efficacité correspondante de Moderna est de 79.0% et 84,8%, respectivement. 	de trois mois après Pfizer ?
4) Réseau Mayo Clinic	Puranik A. et al. <i>Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for Covid-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence.</i> August 2021. Cold Spring Harbor Laboratory.	<ul style="list-style-type: none"> ● Critères population étudiée : + de 18 ans ; ont reçu au moins une dose de vaccin ; n'ont pas eu de test positif avant leur première dose ; ont reçu deux doses du même laboratoire ● Etude conduite de Janvier à Juillet ● n > 50 000 ● Appariement : Sexe, âge, race, ethnicité, état de résidence, antécédent de COVID, date de vaccination complète 	<ul style="list-style-type: none"> ● Moderna > Pfizer ● Moderna est efficace à 86% contre une infection SARS-CoV-2, contre 76% pour Pfizer. ● Alors que la prévalence de Delta est passée de 0.7% en mai à 70% en Juillet, l'efficacité des deux vaccins contre une hospitalisation a diminué pour les deux vaccins en Juillet, avec une réduction plus prononcée pour Pfizer. (Moderna : 76% ; Pfizer : 42%) 	<ul style="list-style-type: none"> ● La diminution plus prononcée du vaccin Pfizer coïncide temporellement avec la date à laquelle Delta est devenu prévalent, mais cette association temporelle ne suggère pas de lien de causalité.
5) EPI-PHARE (Gis ANSM – CNAM)	Botton et al. <i>Estimation de l'impact de la vaccination sur les personnes âgées de 75 ans et plus à partir des données du Système National des Données (SNDS),</i> Juillet 2021	<ul style="list-style-type: none"> ● Double objectif : Pharmacovigilance et analyse d'efficacité (événement d'intérêt : survenue d'une hospitalisation pour covid-19) ● Utilisation de la base VAC-SI couplée au SNDS ● Données d'hospitalisation actualisées jusqu'au 20 avril 2021 ● n > 3 200 000, un témoin par personne vaccinée ● Cohorte de sujets de 75 ans ou plus, vaccinés entre le 27 décembre 2020 et le 31 mars, la plupart (92%) par Pfizer ● Appariement sur le sexe, la date de vaccination, l'année de naissance, le type de résidence 	<ul style="list-style-type: none"> ● Moderna > Pfizer ? ● Protection vis-à-vis de l'hospitalisation entre la date de la première dose de vaccin et la fin du suivi : 89% pour Pfizer [87 ; 91] et 96% [93 ; 98] pour Moderna. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Etude conduite sur Alpha uniquement
6) Santé publique France	<i>Estimation de l'efficacité de la vaccination pour la prévention des formes symptomatiques de</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Etude cas-témoin avec un 'test negative design' ● Croisement entre les bases SI-DEP (statut infectieux) et VAC-SI (statut vaccinal) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Moderna > Pfizer > Astra Zeneca ● Protection vis-à-vis des formes symptomatiques de l'infection au SARS-CoV-2 pour les adultes de 50 ans 	<ul style="list-style-type: none"> ● Etude conduite sur Alpha uniquement ● Les antécédents d'infection n'ont pas été pris en compte dans cette analyse

	<i>COVID-19 confirmées biologiquement chez les sujets de 50 ans et plus</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Données sur l'infection uniquement • n>300 000 • Près de 3 témoins (personnes symptomatiques testées négatives) par personne vaccinée • Sujets vaccinés à 64.2% par Pfizer, 4.7% par Moderna, les 30% restant essentiellement Astra Zeneca • Appariement sur la date de vaccination, l'année de naissance, la région administrative 	<p>et plus, pour la première dose : 43,5% [40,8 ; 46,1] Pfizer, 74,1% [68,6 ; 78,7] Moderna, 46.4% [43 ,6 ; 48,5] Astra Zeneca.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protection vis-à-vis des formes symptomatiques de l'infection au SARS-CoV-2 pour les adultes de 50 ans et plus, 8 jours après la seconde dose de 84,1% tous vaccins confondus ; de 84,2% [83,2 ; 85,2] pour Pfizer, 90,5% [86,6 ; 93,3] pour Moderna, et 65,4% [14,8 ; 85,9] pour Astra Zeneca. 	<ul style="list-style-type: none"> • Des données plus actualisées et plus puissantes permettrons d'affiner ces comparaisons fin septembre, notamment avec intégration du variant Delta. • La DREES fournira également des analyses du parcours des patients en fonction de leur statut vaccinal et du type de vaccin.
7) Centers for Disease Control and Prevention COVID-19 Response Team (and others)	Thompson, M.G. (2021) <i>Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines.</i> New England Journal of Medicine. 385(4), 320-329.	<ul style="list-style-type: none"> • Etude de cohorte sur le risque d'infection covid-19 • Données sur les professionnels de santé et autres travailleurs de première ligne n'ayant pas contracté le covid dans le passé • n = 3977 ; 3179 (80%) avaient reçu au moins une dose de vaccin avant avril 2021, et parmi eux, 84% avaient reçu deux doses. 67% ont été vaccinés au BNT162b2 et 33% au mRNA-1273. • Décembre 2020 – Avril 2021 • Ajustements sur la propension à être vacciné, site d'étude, circulation virale locale • Appariement sur emploi, âge, sexe 	<ul style="list-style-type: none"> • Moderna = Pfizer • Efficacité globale des deux vaccins contre une infection covid-19 est de 91% [76 ; 97] avec un schéma vaccinal complet et 81% [64 ; 90] avec vaccination partielle. • L'efficacité globale des vaccins à ARNm chez les sujets à schéma vaccinal complet est de 90% [69 ; 97] chez les moins de 50 ans et 94% [51 ; 99] chez les plus de 50 ans. • Chez les sujets vaccinés, l'efficacité du vaccin mRNA-1273 contre l'infection est de 82% [20-96]. Celle du vaccin BNT162b2 est de 93% [78-98]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les données concernent les personnels soignants et non la population générale. • Les résultats concernant les symptômes covid et la durée de la maladie étaient basés sur des données déclaratives des participants
8) Vaccine Research and Development Pfizer ; University of New-York and others	Polack et al. <i>Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine.</i> December 2020. New England	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccin : Pfizer • Ongoing, placebo-controlled, observer-blinded, pivotal efficacy trial • Etude transnationale (130 sites aux USA ; 1 en 	<ul style="list-style-type: none"> • Le vaccin Pfizer continue de maintenir sa sécurité et son efficacité 6 mois après la vaccination (données sur la population âgée de 16 ans et plus). 	<ul style="list-style-type: none"> • Les données n'indiquent pas si la vaccination prévient les infections asymptomatiques • Pas de corrélat de protection identifié

	Journal of Medicine. 383(27), 2603-2615.	<p>Argentine ; 2 au Brésil ; 4 en Afrique du Sud ; 6 en Allemagne ; 9 en Turquie)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● n > 40 000 ● Etudie l'efficacité + la sécurité sur 6 mois après la vaccination ● Critères d'éligibilité : de 12 à 15 ans ou 16 ans et plus ; participants sans historique Covid-19 ● 21 jours entre les deux doses ● Population d'âge, sexe, race, groupe ethnique et facteurs de risque variés ● Sécurité mesurée selon réactions pré-spécifiées dans les 7 jours après chaque dose + événements adverses jusqu'à un mois après la deuxième dose + événements adverses sérieux entre 1 et 6 mois après la deuxième dose 	<p>=> L'efficacité du vaccin contre l'infection Covid-19 est de 91.3% [89 ; 93,2] sur les 6 mois de suivi après la vaccination (à partir de 7 jours après la deuxième dose), parmi les participants sans évidence d'infection passée au SARS-CoV-2.</p> <p>=> L'efficacité du vaccin diminue graduellement sur les 6 mois (de 2 à 4 mois après la deuxième dose : 90.1% [86.6 ; 92,9] ; de 4 à 6 mois : 83,7% [74.7 ; 89,9])</p> <p>=> L'efficacité du vaccin varie selon les pays : de 86% à 100%. (100% : Afrique du Sud, où le variant SARS-CoV-2 est prédominant)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Pas de données sur l'efficacité et la sécurité vaccinales chez les femmes enceintes ou les enfants de moins de 12 ans.
9) Public Health England, NIHR London School of Hygiene and Tropical Medicine (and others)	Andrew, N. et al. <i>Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK</i> , 2021. Cold Spring Harbor Laboratory.	<ul style="list-style-type: none"> ● Vaccins : Moderna, Pfizer, AstraZeneca ● Test-negative case-control design ● Données de test + Emergency Care Dataset (ECDS) ● n > 3 million dont 38.7% vaccinées par AstraZeneca, 31.7% par Pfizer et 2.4% par Moderna ● Efficacité : contre hospitalisation, infection symptomatique, mortalité ● Alpha + Delta ● Appariement : Âge, comorbidité Astra et Pfizer jusqu'à 20 semaines ● Hospitalisation : dans les 14 jours après PCR positif ● Mort : dans les 28 jours suivant PCR positif 	<ul style="list-style-type: none"> ● Efficacité contre maladie symptomatique Delta 1 semaine après la deuxième dose : (16+) -62.7% [61.7 ; 63.8] AstraZeneca -92.4% [92.1 ; 92.7] Pfizer -95.2 [94.4 ; 95.9] Moderna ● Efficacité contre maladie symptomatique Delta 10-14 semaines après la deuxième dose : (16+) -59.3% [58.8 ; 5.9] AstraZeneca -80.3% [79.9 ; 80.6] Pfizer -90.3% [67.2 ; 97.1] Moderna ● Efficacité contre une hospitalisation due au variant delta après une semaine : (16+) -93.9 [91.3 ; 95.7] AstraZeneca -99.7% [97.6 ; 100] Pfizer -97.5% [82.3 ; 99.7] Moderna 	<ul style="list-style-type: none"> ● Les données n'ont pas encore été certifiées par la revue des pairs. ● Pas de données Moderna au delà de 14 semaines pour l'efficacité face à une infection symptomatique ; au-delà de 9 semaine pour l'efficacité face à l'hospitalisation ● Aucune données Moderna concernant l'efficacité face à la mort ● Parmi les individus ayant déjà été infectés, seuls ceux qui ont été positifs à un test PCR sont exclus : le groupe de contrôle non-vacciné peut déjà avoir un niveau de protection

			<ul style="list-style-type: none"> ● Efficacité contre une hospitalisation due au variant delta après 2 – 9 semaines: -95.2% [94.6 ; 95.6] Astra Zeneca -98.4% [97.9 ; 98.8] Pfizer -100% Moderna 	dû à une infection naturelle.
--	--	--	--	-------------------------------

2) Comparaison Pfizer/Moderna: études immunologiques

Affiliation des auteurs/Institut de recherche	Référence de l'étude	Caractéristiques de l'étude	Résultats	Commentaires/reflexions
1) Ziekenhuis Oost-Limburg, JAMA Network	Steensels D et al. <i>Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response Following Vaccination With BNT162b2 and mRNA-1273.</i> Août 2021. JAMA.	<ul style="list-style-type: none"> ● Etude menée sur plus de 1500 professionnels de santé ayant reçu deux doses de vaccin ● Un test sérologique a été effectué avant la première dose ainsi que 6 à 10 semaines après la deuxième dose 	<ul style="list-style-type: none"> ● Moderna > Pfizer ● Les titres d'anticorps étaient plus élevés chez les professionnels de santé ayant reçu deux doses de Moderna comparé à ceux qui ont reçu deux doses de Pfizer : 3836 U/mL contre 1444 U/mL ● L'efficacité supérieure de Moderna s'applique aux participants infectés comme non-infectés, et à toutes les catégories d'âge 	Limites de l'étude : -Manque de données sur l'immunité cellulaire et sur les anticorps neutralisants -Etudes conduite sur les professionnels de santé, potentiellement non généralisable
2) Sinai Hospital, University of Toronto	Abe, K.T. et al. <i>Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 variants in vaccinated Ontario long-term care home residents and workers.</i> 2021. Cold Spring Harbor Laboratory.	<ul style="list-style-type: none"> ● Etude menée dans un centre de soin de longue durée sur les résidents ainsi que les professionnels ● Résidents : n=119, âge médian 88 ● Professionnels : n=78, âge médian 47 ● 2 – 4 semaines après D2 	<ul style="list-style-type: none"> ● Moderna > Pfizer ● Les résidents vaccinés par Moderna ont développé des réponses humorales plus fortes (total et anticorps neutralisants) que les résidents vaccinés par Pfizer ; idem pour les professionnels de santé. ● Les résidents vaccinés par Moderna ont produit 3.89 fois plus d'anticorps neutralisant que ceux qui ont été vaccinés par Pfizer ● La différence entre les deux vaccins vaut également pour une population plus jeune, celle des professionnels (âge médian de 47 ans) (facteur environ 4/5) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Les anticorps neutralisants ne représentent qu'une seule facette de la réponse immunitaire à la vaccination. ● La réponse immunitaire a été observée seulement 2-4 semaines après la deuxième dose

3) Etudes sur l'efficacité des vaccins Pfizer et Moderna en rappel

Affiliation des auteurs/Institut de recherche	Référence de l'étude	Caractéristiques de l'étude	Résultats	Commentaires/reflexions
1) University of Rochester ; Pfizer Vaccine Research and Development	Falsey, A.R. <i>SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine dose 3</i> . 15 Septembre 2021. New England Journal of Medicine.	<ul style="list-style-type: none"> ● Vaccin : Pfizer ● Randomized, placebo-controlled, pivotal trial ● Troisième dose injectée entre 7.9 et 8.8 mois après la deuxième dose ● n=23 (11 de 18 à 55 ans, 12 de 65 à 85 ans) ● Echantillons prélevés avant la dose 1, entre 7 jours et un mois après la dose 2, avant la dose 3 et entre 7 jours et 1 mois après la dose 3 	<ul style="list-style-type: none"> ● A partir d'un mois après la troisième dose, les GMTs neutralisants contre le virus de type-sauvage augmentent plus de 5 (18-55 ans) à 7 fois (65-85 ans) comparativement à 1 mois après la dose 2. ● A partir d'un mois après la troisième dose, les GMTs neutralisants contre le variant delta augmentent de plus de 8 (18-55 ans) à 12 fois (65-85 ans) comparativement à 1 mois après la dose 2. 	
2) Weizmann Institute of Science ; Israel Institute of Technology ; Israel Ministry of Health	Bar-On Y.M et al, <i>Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel</i> , Septembre 2021, New England Journal of Medicine,	<ul style="list-style-type: none"> ● Vaccin : Pfizer (D1, D2 et D3) ● Troisième dose au moins 5 mois après la deuxième ● Critère d'éligibilité : Plus de 60 ans ● 30 juillet (début campagne de rappel) à 31 août (infection confirmée) ou 26 août (covid sévère) ● Critère d'exclusion : personnes qui ont été testées positives au Covid-19 avant le 30 juillet ● Appariement : dates de vaccination ou hospitalisation, variables démographiques ; résidence ● n > 1 100 000 	<ul style="list-style-type: none"> ● Au-delà de 12 jours après la troisième dose, le taux d'infection confirmées était plus faible par un facteur de 11.3 [10.4 ; 12.3] chez les personnes ayant reçu le rappel comparativement au groupe n'ayant pas reçu le rappel. ● Au-delà de 12 jours après la troisième dose, le taux de covid-sévères était plus faible par un facteur de 19.5 [12.9 ; 29.5] chez les personnes ayant reçu le rappel comparativement au groupe n'ayant pas reçu le rappel. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Changement comportementaux des personnes ayant reçu le rappel ● Certaines maladies non renseignées dans la base de données médicales du Ministère de la Santé

4) Etudes portant sur l'efficacité des vaccins Pfizer et Moderna sur les personnes immunodéprimées

Affiliation des auteurs/Institut de recherche	Référence de l'étude	Caractéristiques de l'étude	Résultats	Commentaires/reflexions
1) Toulouse University Hospital	Kamar et al. <i>Three doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients.</i> 2021. New England journal of Medicine, 385(7), 661-662.	<ul style="list-style-type: none"> ● Vaccin : Pfizer ● n = 101 dont 78 transplantés rénaux, 12 transplantés de foie, 8 transplantés de poumon/cœur, 3 transplantés de pancréas ● 1 mois entre les deux doses, et la troisième dose administrée 60 à 62 jours après la deuxième dose 	<ul style="list-style-type: none"> ● La prévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 était de 0% [0 ; 4] avant la première dose, 4% [1 ; 10] avant la deuxième dose, 40% [31 ; 51] avant la troisième dose et 68% [58 ; 77] 4 semaines après la troisième dose. ● Les 40 patients qui étaient séropositifs avant la troisième dose étaient toujours séropositifs 4 semaines après la troisième dose ; leurs titres d'anticorps ont augmenté de 36 (+/- 12) avant la troisième dose à 2676 (+/- 350) 1 mois après 	
2) Universität-Medicin Berlin and others	Rincon-Arevalo, H. et al, <i>Impaired Humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients</i> , Juin 2021. Science Immunology.	<ul style="list-style-type: none"> ● Vaccin : Pfizer ● Réponses anticorps, lymphocytes B et plasmablast ● n > 100 dont 44 patients dialysés, 40 transplantés rénaux et 35 personnes en bonne santé dans le groupe contrôle. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Les patients dialysés et transplantés rénaux ont de faibles réponses anticorps et lymphocytes B ● Chez les patients dialysés, la réponse immunitaire était différée et réduite, avec une positivité anti-S1 IgG et IgA de 70.5% et 68.5% respectivement. ● Les patients transplantés rénaux n'ont pas développé de réponses IgG. 	
3) University health Network, University of Toronto.	Hall, V.G. et al. <i>Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients.</i> 2021. New England Journal of Medicine, 385(13), 1244-1246.	<ul style="list-style-type: none"> ● Vaccin : Moderna ● Double-blind, randomized, controlled trial ● Critère d'éligibilité : personnes ayant reçu deux doses de Moderna ; personnes ayant reçu une greffe d'organe ; personnes 	<ul style="list-style-type: none"> ● Au 4^{ème} mois, 55% des patients ayant reçu une troisième dose avaient un niveau d'anticorps anti-RBD d'au moins 100 U per millilitre ; et seulement 13% des patients dans le groupe placebo. (Risque relatif : 3.1 [1.7 ; 5.8]) ● Après la troisième dose, le pourcentage médian de neutralisation du virus était de 71% dans le groupe ayant reçu 	<ul style="list-style-type: none"> ● Le seuil de 100 U par millilitre est arbitraire et pas nécessairement prédictif d'une résistance à l'infection ● Certains patients du groupe placebo ont vu une augmentation dans leur niveau d'anticorps ; ce qui peut refléter une stimulation continue

		<p>n'ayant pas été diagnostiqués Covid-19 dans le passé</p> <ul style="list-style-type: none"> ● n = 120 ● Niveaux d'immunodépression et d'anticorps neutralisants avant la troisième dose similaires entre les deux groupes ● Âge médian : 66.6 ● Temps médian depuis la greffe : 3.16 ans 	<p>une troisième dose et 13% dans le groupe placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Après le troisième mois, le pourcentage de patients au-delà du seuil de 30% d'anticorps neutralisants était de 60% pour le groupe ayant reçu la troisième dose et 25% pour le groupe placebo. (Risque relatif : 2.4 [1.5 ; 4.0]) 	<p>lymphocyte-B des doses D1 et D2</p>
<p>4) Johns Hopkins University School of Medicine ; JAMA network</p>	<p>Boyarsky BJ. Et al. <i>Antibody Response to 2 dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in solid Organ Transplant recipients.</i> 2021. JAMA, 2021 ;325(21) : 2204-2206</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Vaccins : Pfizer et Moderna ● n= 658 ● Anticorps <p>301 = aucun anticorps 259 après D2 98 Qu'en avaient déjà à D1 et encore à D2</p> <p>Dans ceux qui ont eu du Pfizer, 51% ont pas d'anticorps, 40% en ont après D2, et 8% qui en avianet à D1 et en ont encore à D2 40 38 et 22</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Une faible proportion (17%) de greffés d'organes solides ont développé une réponse positive en termes d'anticorps suite à la première dose de vaccin à ARNm ● 301 patients avaient aucun anticorps après D1, 259 patients avaient des anticorps après D2 98 patients qui avaient des anticorps à D1 en avaient encore à D2 ● Suspicion d'avantage significatif pour Moderna : -Pfizer : 51% aucun anticorps ; 40% des patients ont des anticorps après D2 ; 8% des patients qui avaient des anticorps à D1 en ont encore à D2 -Moderna : 40% de patients sans ancticorps, 38% des patients ont des anticorps après D2, et 22% des patients qui avaient des anticorps à D1 en ont encore à D2 	