

# La vaccination contre la Covid-19

Éclairage scientifique (à la date du 01 septembre 2021)

## Commentaires à destination des élèves (à adapter par le professeur)

### DIAPO 2 Un virus dangereux

Les données générales montrent que l'augmentation des taux de positivité (démonstré par les tests de RT-PCR) est associée à une augmentation des cas graves nécessitant des réanimations mais aussi des décès. Les données épidémiologiques sont fournies par semaine. La population des 10-19 ans est concernée par cette augmentation :

“**Les hospitalisations en cours en moyenne hebdomadaire continuent d’augmenter dans toutes les tranches d’âges.** Les tranches d’âges les plus contributrices de cette hausse sont comprises entre 50 et 89 ans (78,4% de la hausse), qui représentent en outre 75% des hospitalisations en cours. Le taux de progression le plus élevé affecte en revanche les 10-19 ans (+20,2%, de 64 à 77 en moyenne hebdomadaire), ce qui correspond en phase ascendante au niveau déjà atteint lors de la semaine du 22/03/21. **Les soins critiques en cours en moyenne hebdomadaire augmentent dans toutes les tranches d’âges à l’exception des 20-29 ans**, où ils régressent légèrement (-3,7%). Les tranches d’âges les plus contributrices de cette augmentation sont comprises entre 50 et 79 ans (73,5% de la hausse). Viennent ensuite les 30-49 ans (17,3% de la hausse). Tout en représentant moins de 1% des soins critiques en cours, les 10-19 ans connaissent le taux de progression le plus élevé, avec un nombre moyen de soins critiques en cours multiplié par 2,4 en 1 semaine (+128,9%, de 5 à 12). Le taux de soins critiques en cours dans les hospitalisations en cours pour cette tranche d’âges connaît en outre un doublement en 1 semaine (16,2% vs 8,5%), ce qui traduit une forte aggravation des cas hospitalisés.” (source : <https://ducotedelascience.org/bulletin-epidemiologique-semaine-32/>); le site fournit des données par départements et par semaine. De très nombreux graphiques permettent de construire une argumentation scientifique étayée par des données statistiques robustes.

Le site geodes de Santé Publique France, fournit en référence, permet de suivre l'évolution des divers paramètres épidémiologiques et statistiques (nombre de décès cumulés par tranches d'âges, etc.)

Lien le site de visualisation de données sur la Covid19 en France (Germain Forestier):<https://germain-forestier.info/covid/index.html#menu>, à partir de données issues de <https://www.data.gouv.fr>.

#### Références scientifiques:

<https://ducotedelascience.org>

<https://www.vidal.fr/actualites.html>

<https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

<https://geodes.santepubliquefrance.fr/#view=map2&c=indicator>

## DIAPO 3

Les variants apparaissent suite à des mutations. Il existe trois types de variants dont les variants d'intérêts et les variants préoccupants. Ces mutants peuvent conduire à la formation de populations virales aux propriétés différentes des souches virales initiales : tous les variants ne sont pas inquiétants pour la santé publique. De nombreuses mutations sont apparues au sein du génome viral de SARS-CoV 2 entraînant entre autres des modifications fonctionnelles de la protéine spike. Des données de phylodynamie sont disponibles sur internet (<https://www.franceculture.fr/emissions/la-methode-scientifique/la-methode-scientifique-emission-du-lundi-18-mai-2020> ; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7604060/>) les nouveaux variants peuvent être alors plus contagieux et/ou infectieux.

Les mutations qui touchent la protéine Spike peuvent le rendre beaucoup plus contagieux et infectieux (c'est le cas du variant delta) : elles facilitent alors l'entrée du virus dans les cellules en augmentant l'affinité de Spike pour le récepteur membranaire ACE2.(1) Ces variations de la protéine Spike permettent aussi à certains variants d'être moins sensibles au système immunitaire : les anticorps neutralisants se lient plus faiblement à l'antigène Spike.

**Ces mutations sont aléatoires mais elles peuvent être ralenties voire évitées par les gestes barrières et la vaccination. Cette dernière permet de diminuer, au sein des populations vaccinés, l'apparition de variants.(2)**

**Lien vidéo OMS:**

<https://youtu.be/4VxE-iCBGNI>

**Références scientifiques:**

- (1) Korber *et al.*, 2020 : [https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(20\)30820-5.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(20)30820-5.pdf) (article accessible gratuitement)
- (2) [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3273017/fr/covid-19-face-aux-variants-emergents-vacciner-de-maniere-reactive](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3273017/fr/covid-19-face-aux-variants-emergents-vacciner-de-maniere-reactive)

Il existe aussi des données intéressante sur le site de l'université de Rennes (<https://www.univ-rennes1.fr/actualites/techniques-de-vaccination-anti-covid-et-variants-du-sars-cov-2>).

La haute autorité de santé signale aussi de nombreuses données ([https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3165982/fr/coronavirus-covid-19](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3165982/fr/coronavirus-covid-19))

## DIAPO 4

### Le principe de la vaccination

La vaccination consiste à présenter aux cellules de l'immunité une ou plusieurs parties du virus (antigène) afin d'apprendre au système immunitaire du sujet vacciné à reconnaître cet antigène comme « étranger ». Le sujet vacciné pourra ainsi développer plus rapidement, plus intensément et de façon plus prolongée ses propres défenses immunitaires (anticorps et cellules spécifiques de l'immunité). Il permet de réduire la dangerosité du virus en cas d'infection à venir mais ce n'est pas un bouclier anti-virus absolu.

### Le vaccin est un médicament particulier

En plus de s'adresser habituellement à des sujets en bonne santé (action préventive), il donne les moyens au corps de se défendre lui-même sans substance exogène qui persiste ou qu'il faut continuer de prendre très régulièrement (action indirecte).

### La mémoire immunitaire induite par une infection par le SARS-Cov-2 ou suite à la vaccination

Différentes données (1) suggèrent **que l'infection par le SARS-CoV-2 induit une immunité à long terme chez la plupart des individus** permettant de réduire la dangerosité du virus en cas d'infection.

Pour ceci, des chercheurs ont caractérisé et quantifié les cellules immunitaires « mémoires » (lymphocyte B et T CD4 mais aussi plasmocytes mémoires) de patients au cours des mois qui ont suivi l'infection. La présence dans la moelle osseuse de plasmocytes mémoire sécrétant des anticorps est probablement le meilleur marqueur d'une immunité de longue durée mais ces cellules sont très difficiles à mettre en évidence, car elles sont extrêmement rares.

Des chercheurs (2) ont notamment réussi à identifier dans la moelle osseuse **les plasmocytes mémoire produisant des anticorps contre la protéine Spike du SARS-CoV-2 chez la plupart des individus étudiés, environ 7 mois après l'infection**. Lorsque les auteurs ont obtenu des échantillons 4 mois plus tard (11 mois après l'infection initiale), **le nombre de ces plasmocytes était resté stable chez tous les individus analysés sauf un** (ces cellules ne sont pas capables de proliférer). Leur nombre était comparable à celui retrouvé chez les individus après vaccination contre le tétanos ou la diphtérie, vaccinations qui confèrent une immunité à long terme contre ces maladies et déjà documentées depuis de nombreuses années.

De plus, on a pu montrer par ailleurs que le système immunitaire crée une bibliothèque de lymphocytes mémoire légèrement différents ( hypermutation somatique ), ce qui permet notamment de contrer d'éventuels variants du virus. En testant des lymphocytes B ou T prélevés chez des des individus exposés au SARS-CoV-2 depuis plusieurs mois, soit naturellement, soit par la vaccination, contre des versions inoffensives du SARS-CoV-2 conçues pour ressembler à l'un des nouveaux variants, des chercheurs ont mis en évidence des réponses efficaces de ces cellules en présence des variants (3).

### Liens schéma et vidéo:

- <http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/spip.php?article3082>
- CANOPE: <https://www.reseau-canope.fr/corpus/video/la-memoire-immunitaire-44.html>  
ou aussi: Chaîne Youtube de l'INSERM: <https://www.youtube.com/watch?v=m5SprSTxWfQ>

### Références scientifiques:

- (1) Cinzia Nobile, **Covid : une mémoire immunitaire à vie ?**, *La Revue du Praticien*, juin 2021
- (2) Turner JS, Kim W, Kalaidina E, et al. [SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans](#). *Nature* 24 mai 2021.
- (3) Brouillette Monique, [Covid-19 : le système immunitaire évolue pour contrer les variants](#), *Pour la Science*, Avril 2021  
[On évitera cependant l'expression finaliste -"pour"- utilisée dans ce titre]

## DIAPO 5

Il existe de nombreux schémas sur les vaccins ARN dans la littérature scientifique, cependant à l'état brut ils sont difficiles pour les élèves (vous avez un exemple dans les diapos "données scientifiques"). De ce fait le schéma présenté est discutable mais résume l'approche globale. Pour les élèves de spécialité SVT en 1ere, il serait possible d'entrer dans le chapitre "expression de l'information génétique" par cette notion de vaccins à ARN. La technique consiste à injecter un ARN codant la protéine Spike : cet ARN peut être simple ou associé au gène de la réplicase issu de virus comme des flavivirus (on parle alors d'ARN auto-répliquatif). Cette technologie basée sur les ARN n'est pas née en 2020 lors de la crise sanitaire (voire diapo 11) : les premières approches datent des années 1990 : La société californienne de biotechnologie, Vical a pu inclure au sein d'une nanoparticule formée de lipides un ARN messenger et à transférer dans diverses cellules ces ARN. Ce n'est cependant que quelques mois plus tard, en 1990, que l'histoire des vaccins à ARN débute véritablement : un article publié dans la revue *Science* en 1990, démontre l'expression *in vivo* dans les cellules musculaires d'un ARN messenger après injection directe chez des souris.

Il existe cependant une énorme différence entre les vaccins à ADN et ARN. Contrairement à un vaccin à ADN, un vaccin à ARN n'a pas besoin de pénétrer dans le noyau de la cellule. Une fois dans le cytoplasme de la cellule, il peut être immédiatement traduit en protéine. Dans les années 1990, des articles font état d'expériences concluantes sur des vaccins à base d'ARN sur des souris générant une défense immunitaire contre des virus (virus de la forêt de Semliki) ou de cancers (cancer colo-rectaux). Cependant à l'époque cette technique pose problème par rapport à la stabilité de l'ARN et de sa synthèse *in vitro*. Les développements des techniques ont permis de résoudre ces divers points d'achoppements techniques (travaux de Katalin Karikó aux USA) permettent alors des progrès importants dans le domaine des vaccins à ARN (source :

<https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/12/14/laventure-scientifique-des-vaccins-a-arn-messenger/>)

Les vaccins à ARN permettent de créer une immunité contre l'un des constituants du virus.<sup>(1)</sup>

(1) <https://www.univ-rennes1.fr/actualites/techniques-de-vaccination-anti-covid-et-variants-du-sars-cov-2>

Les cellules de l'organisme ne synthétisent que ce constituant et exclusivement celui-ci

Il est donc impossible que les personnes vaccinées développent la maladie à la suite de la présence de ce seul constituant viral.

De même, l'ADN des cellules n'est pas modifié <sup>(2)</sup> <https://presse.inserm.fr/les-vaccins-a-arnm-susceptibles-de-modifier-notre-genome-vraiment/41781/>

Intérêt des vaccins à ARN: il est plus rapide de produire un nouveau vaccin en cas d'apparition de variants non neutralisés par les anticorps développés avec les vaccins actuels

### Références scientifiques:

Le site de l'INSERM (<https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>) donne de nombreuses pistes les données médicales et biologiques sur la COVID ainsi que des données utiles pour lutter contre les "fake news" comme la modification du génome par l'ARNm (<https://presse.inserm.fr/canal-detox/>). L'institut Pasteur fournit aussi de nombreuses données sur l'épidémie

(<https://www.pasteur.fr/fr/actualites-covid-19>)

<https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/12/14/laventure-scientifique-des-vaccins-a-arn-messenger/>

Les différentes étapes illustrées de la vaccination avec de l'ARNm (site du CEA):

<https://www.cea.fr/presse/Pages/actualites-communiques/sante-sciences-du-vivant/decryptage-vaccin-arn-messenger.aspx>

**Accessible pour les élèves: la vaccination anti-Covid expliquée en BD par Védécé @VieDeCarabin**

<https://spondyloaction.fr/category/vaccin>

(PDF téléchargeable)

## DIAPO 6

Pour produire un vaccin, après des tests sur des cellules en cultures ( études in vitro) et chez l'animal (études in vivo) et l'autorisation , les essais cliniques comportent trois étapes:

- la première, menée sur quelques dizaines de volontaires, permet de s'assurer que le vaccin est sûr et n'entraîne pas d'effets secondaires sévères;
- la deuxième phase clinique, conduite sur un échantillon plus large (environ 200 personnes), permet de vérifier que les personnes vaccinées produisent bien les anticorps recherchés pour lutter contre la maladie;
- la troisième phase, menée généralement sur 30 000 à 50 000 personnes au minimum, fait la preuve de l'efficacité du vaccin sur le terrain, grâce à un système de tests en double aveugle.

Le développement de vaccins traditionnels peut prendre 15 ans ou plus, en commençant par une longue phase de découverte au cours de laquelle les vaccins sont conçus et des expériences précliniques exploratoires sont menées. Ceci est généralement suivi d'une phase au cours de laquelle des expériences précliniques et des études toxicologiques plus formelles sont réalisées et au cours de laquelle les processus de production sont développés. Au cours de ce processus, une demande de nouveau médicament expérimental (IND) est déposée et le candidat vaccin entre alors dans les essais de phase I, II et III. Si, lorsque les essais de phase III sont terminés, les points finaux prédéterminés ont été atteints, une demande de licence de produits biologiques (BLA) est déposée, examinée par les organismes de réglementation et enfin le vaccin est autorisé. Après ce point, la production à grande échelle commence. Le développement d'un vaccin contre le SRAS-CoV-2 suit un calendrier accéléré. En raison des connaissances acquises lors du développement initial de vaccins contre le SRAS-CoV et le MERS-CoV, la phase de découverte n'est pas nécessaire. Les processus existants ont été adoptés et les essais de phase I/II ont été lancés. Les essais de phase III ont été initiés après l'analyse intermédiaire des résultats de phase I/II, avec plusieurs étapes d'essais cliniques se déroulant en parallèle.

Ici, le délai de développement exceptionnellement court de ces vaccins contre le SARS-CoV2 (6 mois entre la déclaration de l'épidémie et la mise en place des essais de phase 3, 10,5 mois pour les premiers résultats d'efficacité clinique, et moins d'un an pour le début de la vaccination) a été **rendu possible grâce à une mobilisation mondiale exceptionnelle** et la conjonction de plusieurs facteurs :

- les progrès scientifiques en immunologie et virologie, ayant permis par exemple le séquençage du coronavirus dès janvier 2020 ;
- l'existence de technologies développées antérieurement pour d'autres vaccins (plateformes vaccinales), en particulier en anticipation d'une maladie infectieuse émergente, qui ont pu être adaptées aux vaccins Covid-19 ;
- l'identification de la protéine S comme antigène de choix lors des épidémies précédentes de SARS et MERS ;
- l'exceptionnelle mobilisation des équipes de recherche et des Etats pour le financement ;
- la mobilisation des volontaires pour réaliser les essais cliniques rapidement (les essais de phase 3 sont effectués dans des zones de forte circulation du virus, ce qui permet de gagner du temps).
- l'anticipation des industriels et des Etats pour le développement industriel de la production ;
- l'évaluation très précoce et rapide (« rolling review ») par les agences réglementaires (FDA, EMA, ...) ;

Après la mise sur le marché du médicament, celui est surveillé en vie réelle. La pharmacovigilance est un dispositif qui permet de s'assurer de la sécurité du vaccin en veillant à l'émergence d'effets secondaires ou indésirables. Les études ont permis d'en identifier la plupart mais lorsque le vaccin est utilisé sur des centaines de milliers ou des millions de patients il est nécessaire de surveiller les réactions. Des réévaluations du bénéfice/risque peuvent être conduites par les autorités de santé allant potentiellement jusqu'au retrait du vaccin.

### Quelques références scientifiques:

Les étapes de création d'un vaccin : <https://www.chu-lyon.fr/vaccin-contre-la-covid-19>

Accélérer le processus: Krammer, F. [SARS-CoV-2 vaccines in development](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3). *Nature* **586**, 516–527 (2020).

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>

Université de Rennes - Le point sur les données au début de la campagne vaccinale

[Vaccination anti-COVID : les explications de nos experts](#)

**Documentaire** Arte “La course aux vaccins” <https://www.arte.tv/fr/videos/104055-000-A/covid-19-la-course-aux-vaccins/>

## DIAPO 7

“La mesure de l’efficacité d’un vaccin dépend du critère retenu. Les essais sur ces vaccins ont en général pris comme critère principal le diagnostic de Covid-19 symptomatique confirmé par un test PCR. Si on prend en compte un critère différent, par exemple un Covid grave, c’est-à-dire nécessitant au moins une ventilation, on n’obtient pas la même mesure de l’efficacité !”

Ces valeurs fournies dans la littérature sont sujets à variation car elles sont dépendantes des paramètres de l’étude : populations étudiées, variants, etc. Ainsi la littérature montre des variations des taux d’efficacité (<https://www.vidal.fr/actualites/27475-variants-de-sars-cov-2-quelle-efficacite-pour-les-vaccins-en-vie-reelle.html> : cette page donne des tableaux de synthèse des diverses valeurs d’efficacité des vaccins autorisés sur les variants préoccupants) Des données récentes (

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.06.21261707v1> ;

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/fully-vaccinated-people.html> ) mettent en évidence une diminution de l’efficacité du vaccin de Pfizer sur le variant delta (66 %). Il est donc important de manipuler ces diverses valeurs avec précaution.

Pour comparaison :

(<https://www.infovac.ch/fr/les-vaccins/par-maladie/tetanos>)

(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997908/>)

<https://www.infovac.ch/fr/les-vaccins/par-maladie/poliomyelite>

<https://www.infovac.ch/fr/les-vaccins/par-maladie/rage>

<https://www.infovac.ch/fr/les-vaccins/par-maladie/grippe>

La détermination de l’efficacité porte sur le nombre de malades ou de cas graves. Dans ce cas, l’efficacité ne signifie pas que les personnes vaccinées ne peuvent pas être contaminées, porteuses et vectrices de la maladie. Cependant les personnes vaccinées ont une probabilité plus faible de transmettre le virus.

### Références scientifiques:

<https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/etude-comcor-analyse-efficacite-vaccins-arn-messenger-variants-alpha-beta-du-sars-cov-2-france>

[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3276955/fr/covid-19-adapter-la-strategie-de-vaccination-pour-faire-face-au-variant-delta](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3276955/fr/covid-19-adapter-la-strategie-de-vaccination-pour-faire-face-au-variant-delta)

<https://modelisation-covid19.pasteur.fr/evaluate-control-measures/impact-partially-vaccinated-population/>

## DIAPO 8

Les personnes qui ont développé suffisamment d'anticorps (guéries ou vaccinées) constituent une **barrière à la propagation du virus** pour les personnes non protégées (non vaccinées ou vaccin inefficace).

⇒ Intérêt d'une immunité collective à défaut de la garantie absolue d'une immunité individuelle

L'immunité collective correspond au pourcentage d'une population donnée qui est immunisée/protégée contre une infection à partir duquel un sujet infecté introduit dans cette population va transmettre le pathogène à moins d'une personne en moyenne, amenant de fait l'épidémie à l'extinction, car le pathogène rencontre trop de sujets protégés. Cette immunité de groupe, ou collective, peut être obtenue par l'infection naturelle ou par la vaccination. Le niveau nécessaire pour passer ou rester sous le seuil d'immunité collective dépend du nombre de reproduction de base de la maladie ( $R_0$ ), c'est à dire du nombre moyen d'individus immunologiquement naïfs qu'un sujet va infecter après contact. Plus ce taux de reproduction de base est élevé, plus le pourcentage de sujets immunisés doit être élevé. Par exemple, le  $R_0$  de la grippe saisonnière = 2 ; de Covid-19 = 3 avec le virus historique, pourrait être de 4 ou plus avec les variants beta ou delta; de la rougeole = 12-20.

Le pourcentage de sujets immunisés nécessaire pour obtenir l'immunité collective est calculé comme suit :  $1 - 1/R_0$

Par conséquent, le calcul pour obtenir ce pourcentage permet d'obtenir les résultats suivants : 50 % pour la grippe, 80% pour Covid-19 avec les nouveaux variants, 90 à 95 % pour la rougeole.

Il faut bien sûr que l'immunité acquise reste efficace au cours du temps. Si ce n'est pas le cas, des rappels de vaccination sont nécessaires.

Source: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/qu-est-ce-que-immunite-collective>

### Données actualisées:

Infographies à jour <https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/infographies-covid-19-morts-hospitalisations-age-malades-l-evolution-de-l-epidemie-en-france-et-dans-le-monde-en-cartes-et-graphiques.html>

**Modélisation utilisable en classe :** <https://www.pedagogie.ac-nice.fr/svt/?p=654> À télécharger et à dézipper: [https://www.pedagogie.ac-nice.fr/svt/productions/flash/couvac/couvac\\_exe.zip](https://www.pedagogie.ac-nice.fr/svt/productions/flash/couvac/couvac_exe.zip)

## DIAPO 9

**Etudes en continu des données** concernant l'évolution du virus et des risques liés à la maladie (mortalité, hospitalisations, contagiosité), l'efficacité du vaccin (production d'anticorps effectivement neutralisants pour les différentes souches virales, nombre de malades et de formes graves) et les effets indésirables graves associés à l'administration du vaccin (pharmacovigilance).

Sources: <https://www.gouvernement.fr/quels-sont-les-benefices-et-risques-des-vaccins-contre-la-covid-19>  
<https://fr.vaccine-safety-training.org/mise-en-balance-de-lefficacite-et-de-la-securite-dun-vaccin.html>

**Mises en perspectives en lien avec des arguments anti-vaccination - prise de conscience de biais cognitifs à l'origine des doutes et de la procrastination vaccinale :**

- : le sujet est complexe et nécessite des connaissances, mais aussi de prendre en considération simultanément un nombre de paramètres bien supérieur à ce que le cerveau peut gérer (informations, influences, émotions, expériences personnelles, témoignages...) d'où l'existence de doutes et d'hésitations chez certaines personnes.
- À titre individuel, selon sa tranche d'âge, on peut estimer que la balance bénéfice/risque pèse en faveur de la non-vaccination (risque faible de développer des symptômes graves), mais chaque individu étant susceptible de transmettre le virus à une personne vulnérable et en raison des effets indirects sur le fonctionnement de la société, la balance bénéfice/risque doit être évaluée dans une perspective collective.
- Les désagréments ou les dangers liés à la vaccination sont perçus comme réels, immédiats et évitables (en échappant à la vaccination), par rapport aux bénéfices à long-terme liés aux risques hypothétiques de développer des symptômes graves en cas d'infection. Ceci peut expliquer l'inaction malgré la compréhension des enjeux.
- L'attention est focalisée sur le coût de l'action de se faire vacciner au risque de rester aveugle sur le coût de l'inaction (dangers liés au fait de ne pas se faire vacciner).

**Suggestion de lecture:** "Comment surmonter l'hésitation ?" L'anticipation du regret:

<https://www.cerveauetpsycho.fr/sd/psychologie-sociale/vaccins-comment-surmonter-l-hesitation-21134.php>

La vaccination, comme chaque médicament, est associée à un risque individuel. La prescription ou la prise d'un médicament (ou d'un vaccin) nécessite d'évaluer le bénéfice attendu du traitement par rapport au risque spontané de la maladie et au risque de survenue d'effets secondaires liés au traitement.

Un exemple: Le 7 avril 2021, l'Agence Médicale Européenne (EMA) a conclu que la thrombose associée à une thrombocytopénie (TTS) représentait un événement indésirable probable suite à la vaccination contre la Covid-19 avec le vaccin Vaxzevria (Astra Zeneca). Les chercheurs de l'unité Modélisation mathématique des maladies infectieuses à l'Institut Pasteur ont utilisé un modèle mathématique pour évaluer les bénéfices et les risques de la distribution de ce vaccin en France métropolitaine en tenant compte de la disponibilité de vaccins alternatifs. Pour ceci ils ont évalué le nombre de décès dus au COVID-19 évités grâce à l'utilisation de ce vaccin donné chez les personnes pour une tranche d'âge en le comparant au nombre attendu de décès dus à un effet secondaire dans ce groupe d'âge. Dans les différents scénarios proposés, les bénéfices associés à la distribution de Vaxzevria chez les personnes de 55 ans et plus ont largement dépassé les risques de décès par TTS. Chez les jeunes adultes, les risques étaient supérieurs ou similaires aux bénéfices. Ces résultats ont contribué aux recommandations de la Haute Autorité de Santé et de l'ANSM.(2)

**Références scientifiques:**

(2) Tran Kiem Cécile, Andronico Alessio, Bosetti Paolo, Paireau Juliette, Alter Lise, Boëlle Pierre-Yves, Fontanet Arnaud, Lévy-Bruhl Daniel, Cauchemez Simon. Benefits and risks associated with different uses of the COVID-19 vaccine Vaxzevria: a modelling study, France, May to September 2021. [Euro Surveill.](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.26.2100533) 2021;26(26):pii=2100533. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.26.2100533>

## DIAPO 10 (voir également diapo 20)

Précautions importantes quant à l'utilisation des données de sécurité vaccinale publiées par les agences de santé (ANSM, EMA, OMS,...) et reprises par les médias/réseaux sociaux:

Au cours d'une campagne de vaccination massive, des millions de personnes seront vaccinées et, inmanquablement, des décès, des maladies ou plus généralement des troubles de santé surviendront au cours de la même période (coïncidences?).

La publication régulière des données de surveillance des événements indésirables post-vaccinaux est un gage de transparence.

Globalement, le nombre d'événements indésirables suivant la vaccination est très faible quand on le rapporte au nombre très élevé de personnes vaccinées.

Pour autant, un événement indésirable post-vaccinal n'est pas synonyme d'effet indésirable imputable au vaccin, même si les deux termes sont souvent utilisés indifféremment. Les termes utilisés ont leur importance : dans "effet" on a tendance implicitement à supposer une relation causale, de même que dans une phrase du type "événement indésirable suite à la vaccination". Les informations recueillies au cours de cette surveillance doivent permettre l'analyse de la causalité et l'évaluation du rôle propre du vaccin. Ce n'est qu'au terme de cette démarche que l'imputabilité peut être établie

Ces données montrent que le développement d'une maladie après administration d'un vaccin, parfois considéré comme la preuve de l'imputabilité de la vaccination, est en réalité le plus souvent une coïncidence temporelle.

Un **biais cognitif** habituel est ici en jeu: le biais de corrélation illusoire ( il vaudrait mieux parler de causalité illusoire d'ailleurs) ou effet cigogne (1). Ce biais consiste à percevoir une causalité entre deux événements, alors qu'il s'agit d'une simple corrélation temporelle. Corrélation ne veut pas dire causalité ( voir à ce propos des exemples farfelus sur le site [Spurious correlations](#) à montrer dans ce type de situation pour faire acquiescer ce point de vigilance).

Il s'agit donc d'être **attentif à l'interprétation des données de sécurité vaccinale publiées** par les agences de santé ( ANSM, EMA, OMS,...) et reprises par les médias/réseaux sociaux:

-les valeurs de nombre d'évènements indésirables dans une population donnée sont à rapporter à la taille de l'échantillon ( nombre total d'individus de la population) et sont à comparer avec des valeurs relevées ( ou attendues, à défaut) dans une population similaire non vaccinée mais aussi dans une population similaire d'individus ayant développé la Covid19;

-les conclusions des rapports des agences ou des articles scientifiques sont souvent associées à un niveau de probabilité/certitude, parfois omis dans les médias ( du moins dans le titre de l'article si ce n'est en 1ère page du journal) et bien souvent relayés ainsi dans les réseaux sociaux.

-toutes les études scientifiques ne se valent pas ( voir ressources [site Esprit critique de l'Ac. de Strasbourg](#), notamment concernant l'échelles des preuves ( rubrique *boîte à outils* mais aussi *activités ciblées*)

Un exemple. Imaginons qu'une personne décède subitement quinze minutes après l'injection d'un vaccin. Cela peut paraître dû au vaccin, mais en réalité, il n'a pas encore eu le temps de faire effet, et se situe toujours plus ou moins dans le bras du patient. Il n'y a donc que très peu de chances que le décès soit dû à la vaccination. Pour ce type de cas, il faut rechercher des signes d'une réaction allergique sévère et instantanée, comme une chute de la tension artérielle ou des difficultés respiratoires. Ce n'est qu'une fois que tout le reste est exclu que l'on peut affirmer qu'un vaccin a causé la mort d'un patient.

**Un exemple actuel réel concernant l'étude d'un lien entre certains évènements indésirables très rares de type inflammations cardiaques (myocardites/péricardites) et les vaccins à ARNm est détaillé en fin de diaporama dans les ressources à destination du professeur ( lien causal probable d'après le rapport de l'OMS du 9 juillet 2021). Voir [BARDA, 25/08/2021 \( The New England Journal of Medicine\)](#)**

### Références scientifiques:

- (1) L.J. Chapman et J.P. Chapman, « Genesis of popular but erroneous psychodiagnostic observations », *Journal of Abnormal Psychology*, vol. 72, n° 3, 1967, p. 193–204 ([PMID 4859731](#), [DOI 10.1037/h0024670](#))
- (2) Fiches de synthèse pour les différents vaccins disponibles <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines>
- (3) Suivi des "effets indésirables" des vaccins( site de l'ANSM): <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-suivi-hebdomadaire-des-cas-deffets-indesirables-des-vaccins>
- (4) Effets indésirables du vaccin Pfizer ( ANSM) [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche\\_effets\\_indesirables\\_comirnaty\\_pfizer\\_biontech.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_effets_indesirables_comirnaty_pfizer_biontech.pdf)

## DIAPO 18

### **Modélisation développée par une équipe de chercheurs du Centre de Recherches en Épidémiologie et Statistiques (Université de Paris).**

Les estimations présentées sont issues de données scientifiques publiées et reflètent la situation COVID à un moment donné, mais peuvent ne pas refléter la situation actuelle de l'épidémie. Par ailleurs, les incertitudes des données indiquées dans les publications ne sont pas représentées.

(voir les méthodes et sources des données précises dans l'onglet Méthodes de la modélisation).

Si un vaccin ne réduit pas fortement les risques d'être contaminé, il réduit surtout les risques d'être atteint de symptômes sévères et de transmettre le virus.

Des modélisations mathématiques permettent d'évaluer les bénéfices sur une population.

L'animation proposée est le fruit de travaux de recherche d'un laboratoire de l'Université de Paris (dont le lien est indiqué dans la diapo).

Il est souhaitable de présenter de façon adaptée les méthodes et les sources des données utilisées ( voir l'onglet Méthodes sur le site).

Il serait pertinent de faire un rappel sur l'une des diapos à venir sur les risques inhérents à toute molécule exogène (dont les médicaments, les effets secondaires listés dans le Vidal nous le rappellent). Il serait aussi intéressant d'évoquer la notion de risque pour certaines populations (dont les jeunes) pour d'autres exemples.

### **Références scientifiques:**

Ce logiciel a été établi par l'un des laboratoires du "Centre de recherche en épidémiologie et statistiques" : <https://cress-umr1153.fr/>

#### **Précisions : méthodes et sources de données utilisées**

Les estimations présentées sont issues de données scientifiques publiées et reflètent la situation COVID à un moment donné, mais peuvent ne pas refléter la situation actuelle de l'épidémie (e.g., amélioration de la prise en charge, modification de la contagiosité de la maladie, efficacité du vaccin en vie réelle pouvant différer des chiffres présentés dans les essais, etc.).

Par ailleurs, seules les estimations ponctuelles sont présentées. Ces estimations peuvent avoir une précision variable (par exemple dépendant de la taille de ces études), non représentée sur les figures.

#### **Risques liés à la COVID-19**

Les estimations des risques de la COVID-19 sont tirées de la publication de Salje et al., Science, 2020 (doi : 10.1126/science.abc3517).

Les données utilisées dans cet article étaient celles de la base de données SI-VIC, gérée par l'ANS (Agence du Numérique en Santé) et envoyée quotidiennement à Santé Publique France. Ces données couvrent la période du 13 Mars au 7 Mai 2020.

Nous faisons l'hypothèse que tous les patients testés à cette période étaient symptomatiques et donc, que les proportions étaient rapportées dans la population des patients symptomatiques.

Nous avons utilisé les données présentées dans les tables supplémentaires S1 et S2, disponibles ici

: <https://science.sciencemag.org/content/suppl/2020/05/12/science.abc3517.DC1>

#### **Symptômes persistants**

Les estimations des risques de symptômes persistants de la COVID-19 sont tirées de la publication de Sudre et al. accessible sur medRxiv (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.19.20214494v2>)

Ces données proviennent d'un suivi des patients via l'application COVID 19 Symptom Study. Cette application a permis l'enregistrement prospectif des symptômes au Royaume-Uni, aux Etats-Unis et en Suède. Les données ont été collectées depuis le 24 mars 2020. L'étude se concentre sur 4182 utilisateurs qui ont déclaré avoir été testés positifs au CoV2-SARS par un test PCR par écouvillonnage avec apparition de symptômes entre le 25 mars 2020 et le 30 juin 2020.

Nous avons utilisé le risque de symptômes persistants à 56 jours en fonction de l'âge et du sexe présenté dans la Supplementary table 2 disponible ici : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.19.20214494v1.full-text>

Etant donné que la proportion de patients âgés de 18-30 ans ayant des symptômes persistants à 56 jours n'était pas rapportée dans l'article, nous avons contacté les auteurs et utilisé des valeurs non publiées qu'ils nous ont fourni. Ces valeurs étaient: une proportion de patients âgés de 18-30 ans ayant encore des symptômes persistants à 56 jours de 1.5% pour les femmes et 0.9% pour les hommes.

Pour rapporter la proportion de patients avec des symptômes persistants à une population de patients symptomatiques, nous avons fait l'hypothèse que les patients exclus car n'ayant pas renseigné leurs caractéristiques, leur date de début de symptômes, leur date de fin de symptômes, n'ayant pas eu un suivi suffisant ou ne s'étant pas connecté à l'application régulièrement avaient les mêmes caractéristiques que les patients inclus (Supplementary figure 1).

#### **Données sur les vaccins**

#### **Concernant le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (Astra Zeneca)**

Les données proviennent de la publication du Lancet ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1))

Concernant l'efficacité, nous avons considéré que l'efficacité du vaccin était de 70.4% (30/5807 vs. 101/5829 patients ont déclaré un COVID-19 après >14 jours après la seconde dose du vaccin). Ce chiffre correspond à l'efficacité globale sans tenir compte des doses reçues. Certains schémas vaccinaux testés avaient une meilleure efficacité.

Concernant les effets secondaires graves, nous rapportons les effets secondaires graves dans le bras intervention et considérés comme les auteurs comme considérés comme éventuellement liés au vaccin expérimental (n=2). Ces trois cas étaient un cas de myélite transverse et une fièvre supérieure à 40°C. A noter qu'un patient receveur du ChAdOx1 nCoV-19 est mort (vs. 3 dans le groupe contrôle). Ces décès n'ont pas été considérés par les auteurs comme liés au vaccin ou au placebo.

#### **Concernant le vaccin BNT162b2 mRNA (Pfizer BioNTech)**

Les données proviennent de la publication du New England Journal of Medicine

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

Nous avons fait l'hypothèse d'une efficacité équivalente du vaccin quel que soit l'âge, le sexe et les caractéristiques des patients. Concernant l'efficacité, nous avons considéré que l'efficacité du vaccin était de 95.027% (8/18198 vs. 162/18325 patients ont déclaré un COVID-19 après >7 jours après la seconde dose du vaccin).

Concernant les effets secondaires graves, nous rapportons les effets secondaires graves dans le bras intervention et considérés comme les auteurs comme considérés comme éventuellement liés au vaccin expérimental (n=4) : blessure à l'épaule liée à l'administration du vaccin, lymphadénopathie axillaire droite, arythmie ventriculaire paroxystique et paresthésie de la jambe droite. A noter que 2 patients receveurs de BNT162b2 sont morts (vs. 4 dans le groupe contrôle). Ces décès n'ont pas été considérés par les auteurs comme liés au vaccin ou au placebo.

#### **Concernant le vaccin mRNA-1273 SARS-CoV-2 (Moderna)**

Les données proviennent de la publication du New England Journal of Medicine

(<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035389>)

Nous avons fait l'hypothèse d'une efficacité équivalente du vaccin quel que soit l'âge, le sexe et les caractéristiques des patients. Concernant l'efficacité, nous avons considéré que l'efficacité du vaccin était de 94.1% (11 cas dans le groupe vaccin [3,3 pour 1000 personnes-années ; IC à 95%, 1,7 à 6,0] et 185 cas dans le groupe placebo [56,5 pour 1000 personnes-années ; IC à 95%, 48,7 à 65,3] après >14 jours après la seconde dose du vaccin).

Concernant les effets secondaires graves, nous avons rapporté la fréquence des effets secondaires graves potentiellement liés à la vaccination dans le groupe vaccin (8 participants [0.05%]). A noter que deux patients receveurs du mRNA-1273 SARS-CoV-2 sont morts (vs. 3 dans le groupe contrôle).

#### **Autres vaccins**

D'autres vaccins seront ajoutés. Nous faisons le choix de ne présenter que les vaccins disponibles dès aujourd'hui et dont les données d'efficacité et de sécurité préliminaires sont robustes

Transposition dans une population de vaccinés

Pour donner un aperçu des bénéfices et risques de la vaccination dans une population où tout le monde n'est pas infecté par la COVID-19, nous avons présenté une estimation (encadrée) où, en l'absence de vaccination, seul 1 patient vacciné sur 5 serait effectivement infecté par le SARS-COV2. Tous les patients vaccinés peuvent avoir des effets indésirables, mais la vaccination n'est bénéfique que pour les patients qui auraient été infectés en l'absence de celle-ci (hors effet de protection des populations). Si ce ratio est plus élevé, les bénéfices attendus de la vaccination seront plus élevés. Au contraire, si le ratio est plus bas, alors les bénéfices attendus seront moindres.