

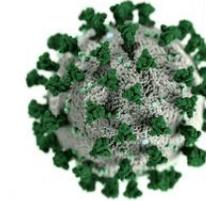
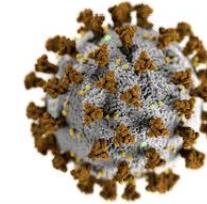
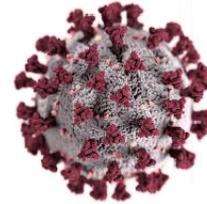
Les variants

- La survenue de mutations est « inéluctable » quand les virus (particulièrement à ARN) se répliquent
- Plus l'épidémie est forte, plus il y aura de mutations
- Certaines de ces mutations peuvent conférer un avantage « écologique » aux virus mutés (transmissibilité-résistance à l'immunité) :
« *les virus initiaux n'étaient pas complètement adaptés à l'homme* »
- Plusieurs mutations « avantageuses » sur une souche → variants

Les variants : trois catégories

- ▶ **Variant préoccupant, ou VOC** « variant of concern » :
 - ▶ Augmentation de la transmissibilité ou impact défavorable sur l'épidémiologie du COVID-19 (ex. échappement à l'immunité naturelle post-infection) ;
 - ▶ Augmentation de la gravité ou changement de présentation clinique ;
 - ▶ Diminution de l'efficacité des mesures de contrôle et de prévention mises en place.
- ▶ **Variant à suivre, ou VOI** « variant under investigation » ou « variant of interest » :
 - ▶ Transmission communautaire ou multiples cas confirmés ou clusters, ou détecté dans de multiples pays.
- ▶ **Variant en cours d'évaluation, ou VUM** (« variant under monitoring »):
 - ▶ Absence d'élément virologique, épidémiologique ou clinique probant en faveur d'un impact en santé publique en France ou à l'international, malgré la présence de mutations partagées avec un ou plusieurs variants préoccupant(s) / à suivre.

Variants of Concern



WHO label	Alpha	Beta	Gamma	Delta
PANGO Lineage	B.1.1.7	B.1.351	P.1	B.1.617.2
First detected	United Kingdom	South Africa	Japan / Brazil	India
No. of spike mutations	10-13	10	11	11-15
Receptor binding domain mutations	N501Y	K417N E484K N501Y	K417T E484K N501Y	(K417N*) L452R T478K
Attributes	<ul style="list-style-type: none"> • 50% increased transmission • Minimal impact on neutralization by convalescent or vaccine sera • No impact on antibody therapies 	<ul style="list-style-type: none"> • 50% increased transmission • Significantly reduced efficacy of some antibodies • Reduced neutralization by convalescent or vaccine sera 	<ul style="list-style-type: none"> • Significantly reduced efficacy of some antibodies • Reduced neutralization by convalescent or vaccine sera 	<ul style="list-style-type: none"> • Increased transmission • Potential reduced antibody efficacy • Potential reduced neutralization by vaccine sera

Les variants dits "indiens" ou δ sont les plus préoccupants (ou lignage B. 1.617)

- **Associent**
 - une transmissibilité sans précédent
 - un certain degré de résistance à l'immunité acquise par la maladie antérieure ou la vaccination
 - Possiblement une gravité accrue
- Représentent maintenant la **majorité des souches circulantes** dans le Monde → la reprise épidémique est clairement liée au δ

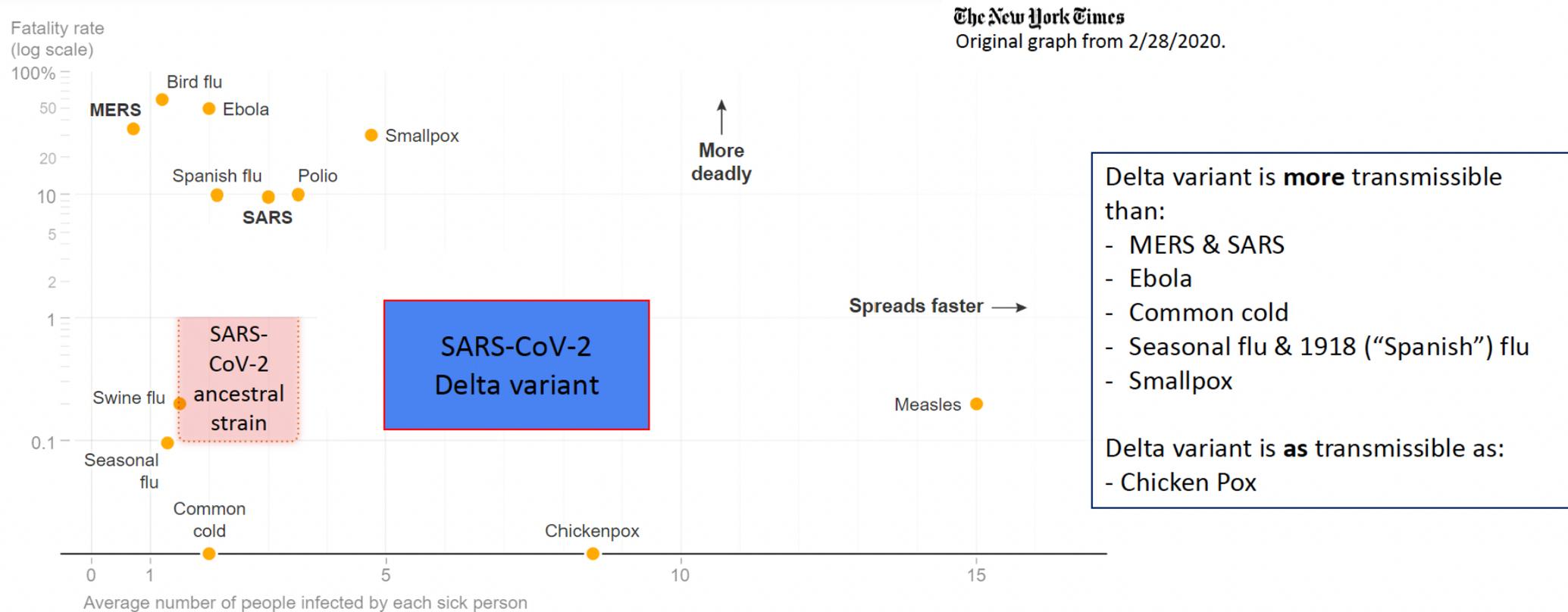
Les variants dits "indiens" ou δ sont les plus préoccupants (ou lignage B. 1.617)

- **Ont en commun**
 - les mutations D614G, L452R (augmentant l'affinité du virus pour le récepteur) et P681R (facilitant la fusion virus et cellule hôte)
 - la mutation E484Q (responsable d'e l'échappement immunitaire)
- **Charge virale plus élevée // souches initiales**
- **R0 2,5-3 \rightarrow \geq 6** expliquant
 - la brutalité de la reprise épidémique
 - la multiplication des situations d'hyper contamination

Les variants dits "indiens" ou δ sont les plus préoccupants (ou lignage B. 1.617)

- Infection touche actuellement surtout des **sujets jeunes**
 - (> 50 % ont entre 12 et 30 ans)
 - pas vaccinés
- **Echecs de vaccination** après 2 doses surviennent à tout âge mais $\uparrow \uparrow \uparrow$ avec l'âge
- Le variant δ n'impacte pas les résultats des tests de diagnostic au contraire, vu l'importance de la charge virale on peut penser que **les tests antigéniques soient encore plus sensibles.**

Transmission of Delta variant vs. ancestral strain and other infectious diseases



Note: Average case-fatality rates and transmission numbers are shown. Estimates of case-fatality rates can vary, and numbers for the new coronavirus are preliminary estimates.

Charge virale et Variant δ

- Le nombre de Ct en PCR est plus faible pour le δ (16,5) comparée aux autres (19) témoignant d'une charge virale plus élevée
une étude chinoise retrouve 1000 fois plus de virus dans les prélèvements que dans les souches ancestrales de Wuhan il y a d'un an, mais la méthodologie est discutée

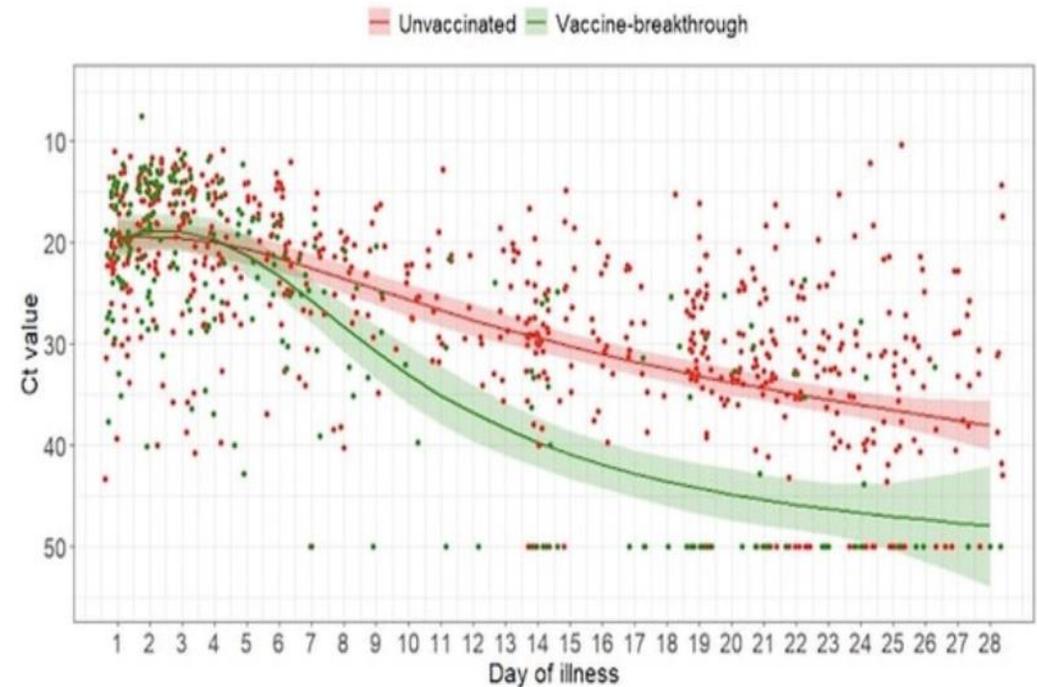
De toute façon \rightarrow charge virale $\uparrow\uparrow$

- La **durée de positivité** de la PCR avec le variant δ (ct > 30) est plus longue : 18 jours contre 13 jours ; elle serait plus courte chez les vaccinés
- Les **clusters** ont une taille > importante pour le δ
- Le **risque de réinfection** plus élevé :
aOR 1,46 (IC 1,03-2,05) // au variant α si ... l'infection antérieure est ≥ 180 jours

Charge virale et Variant δ

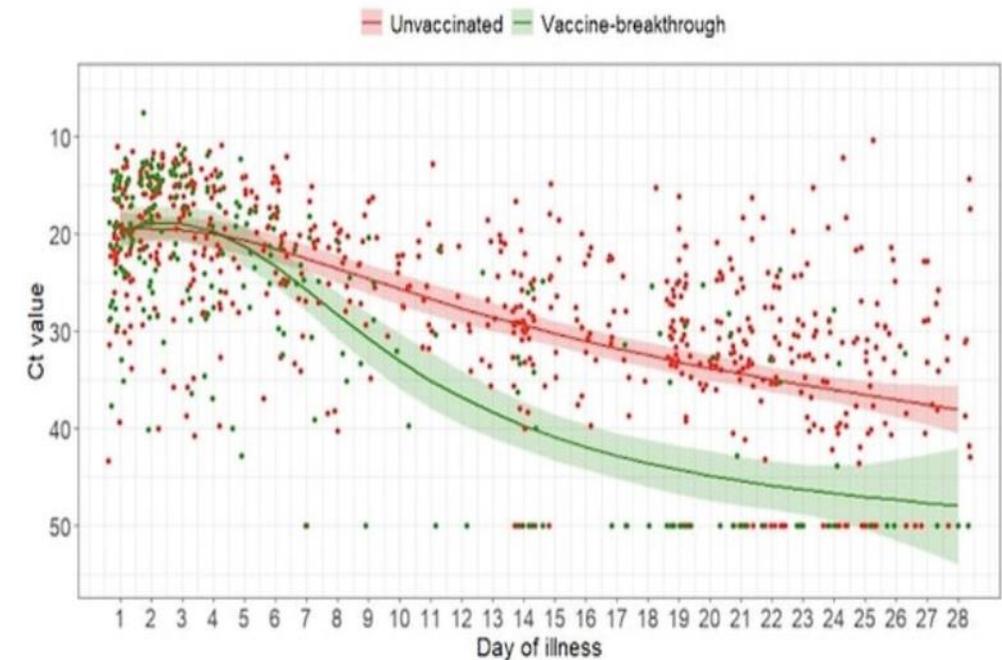
Au début de l'infection par δ , les patients vaccinés **symptomatiques** semblent présenter des charges virales = à celles des non vaccinés \rightarrow *possibilité de contagiosité aussi forte chez les vaccinés en échec, mais :*

- Lorsque les sujets vaccinés asymptomatiques sont pris en compte, les vaccinés ont des charges virales $\square \searrow$
- *Les échecs « clinique » de vaccination sont l'exception et pas la règle*



Charge virale et Variant δ

- La charge virale des vaccinés semble \downarrow plus rapidement que celle des non vaccinés
- La charge virale des vaccinés « infectées » \uparrow avec l'ancienneté de la vaccination, avec une \downarrow après le rappel
- La capacité infectante des particules produites lors d'infections reste en suspens à Ct égale :
 - 2 études ne trouvent pas de \neq entre vaccinés et non vaccinés
 - une autre retrouve une moindre probabilité d'isoler du virus infectieux chez les vaccinés



Le variant δ engendre t'il des formes plus graves ?

Aucune certitude

- La charge virale élevée et les modèles animaux le laissaient craindre...
- Les études cliniques semblent le confirmer
 - ✓ Canada : Risque plus élevé
 - d'hospitalisation [aOR 2,20 (IC 1,93-2,53)],
 - d'admission en réanimation aOR 3,87 (IC 2,98-4,99)]
 - de décès [aOR 2,37 (IC 1,50-3,30)]
 - ✓ Singapour : probabilité plus élevée de besoin en oxygène, d'admission en USI ou de décès [* aOR 4,90 (IC 1,43-30,78)] et pneumonie [aOR 1,88 (IC 0,95-3,76)]
 - ✓ Écosse : Risque plus élevé d'hospitalisation [HR 1,85 (IC 1,39-2,47)]

Le variant δ engendre t'il des formes plus graves ?

Aucune certitude

- La dissociation « relative » entre le nb de cas qui $\uparrow\uparrow$ très rapidement et la charge hospitalière relativement modeste initialement (en Angleterre, Israël ou France...) était liée au fait
 - du délai entre l'infection et les formes graves
 - du % relativement élevé de sujets vaccinés
 - du jeune âge des sujets touchés pour l'instant...
- Dans un second temps, on peut craindre que l'épidémie touche des populations plus fragiles
 - Non vaccinées
 - Incomplètement vaccinées
 - Ou plus susceptibles de présenter des échecs de vaccination
- Importance des mesure barrières y compris le masque en milieu fermé
- Rôle d'une troisième dose

Bad news from US

Increasing COVID-19 hospitalizations among U.S. children and adolescents since the rise of the Delta variant*

Hospitalizations among
ages 0-4



10x increase

Hospitalizations among
unvaccinated adolescents

10x higher

than fully vaccinated

PREVENT COVID-19 AMONG CHILDREN

Everyone ages 2 and up:
Wear a mask in public indoor spaces,[†]
schools, and childcare centers

Everyone ages 12 and up:
Get vaccinated



* During June 20-August 14, 2021
† In areas with substantial or high transmission

bit.ly/MMWR9321b



<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7036e2.htm>

« Des centaines de milliers
de cas attendus pour
la rentrée scolaire »

Le Monde



Un mois après la rentrée
scolaire ce n'est pas ce
qu'on voit en France

Not so bad i n US

In August, hospitalizations among children and adolescents increased 4x in...

States with low levels of vaccination



Compared with states with high levels of vaccination



322041-AC

Protect kids by getting vaccinated

bit.ly/MMWR9321

MMWR

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7036e2.htm>

Not so bad i n US

Summary

What is already known about this topic?

COVID-19 can cause severe illness in children and adolescents.

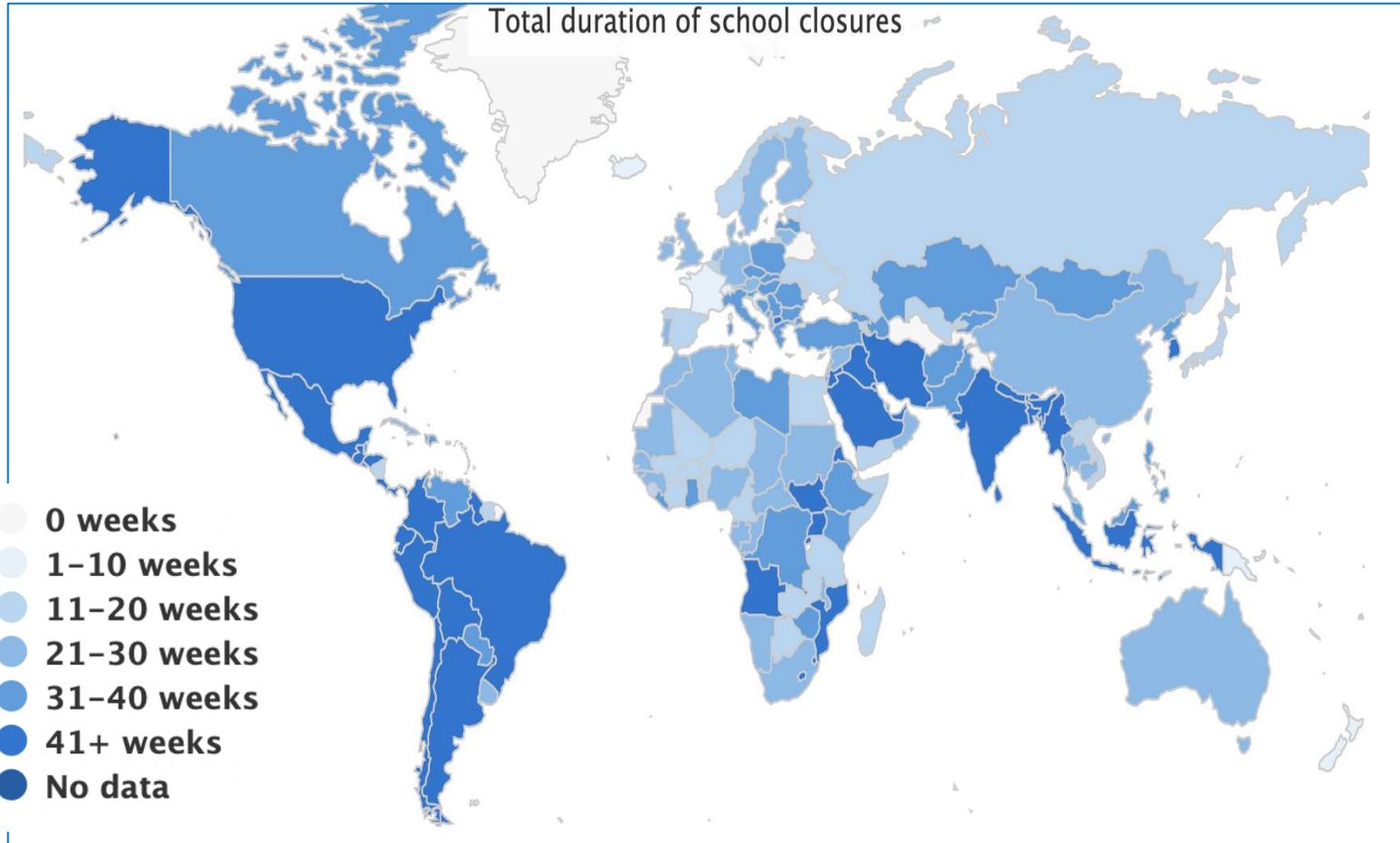
What is added by this report?

Weekly COVID-19-associated hospitalization rates among children and adolescents rose nearly five-fold during late June–mid-August 2021, coinciding with increased circulation of the highly transmissible SARS-CoV-2 Delta variant. The proportions of hospitalized children and adolescents with severe disease were similar before and during the period of Delta predominance.

Hospitalization rates were 10 times higher among unvaccinated than among fully vaccinated adolescents.

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7036e2.htm>

Les fermetures d'école en 2020 dans le monde



France	10 semaines
Espagne	15 semaines
Portugal	21 semaines
Suède	23 semaines
UK	27 semaines
Allemagne	28 semaines
Italie	35 semaines
Canada	40 semaines
USA	47 semaines

Les fermetures d'école en 2020 dans le monde

Pays	Nombre de semaines d'arrêt d'école	Nb de cas par 1.000.000	Nb de décès par 1.000.000
France	10 semaines	103,561	1,728
Espagne	15 semaines	104,049	1,809
Portugal	21 semaines	103,200	1,742
Suède	23 semaines	111,430	1437
Allemagne	28 semaines	48,677	1,112
Canada	40 semaines	40,900	723
USA	47 semaines	123,257	1,988

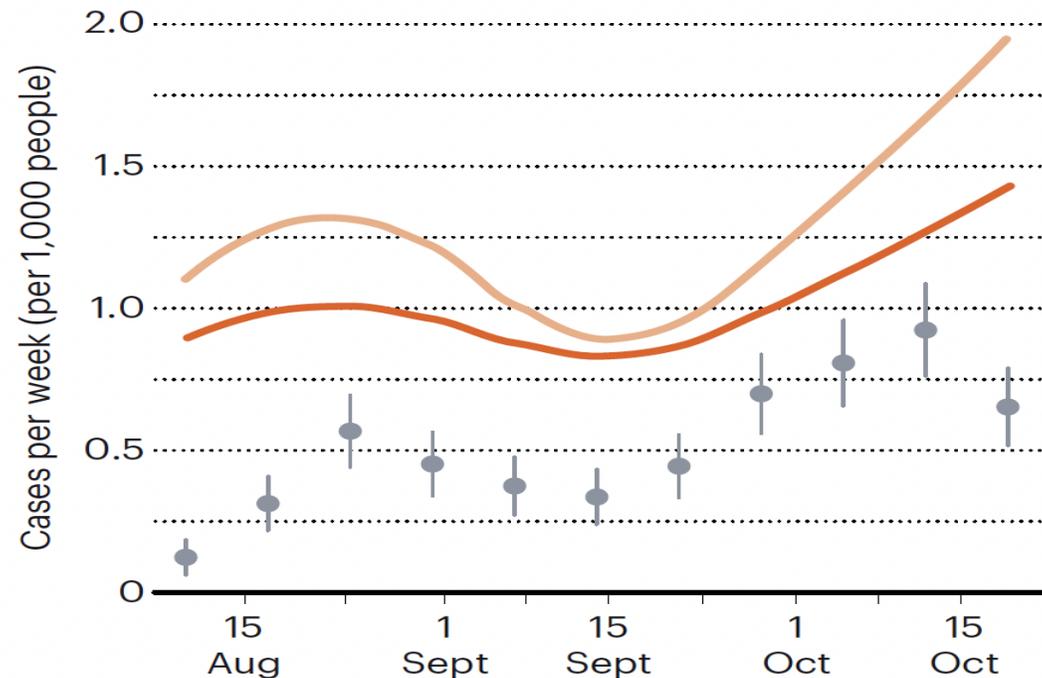
<https://en.unesco.org/covid19/educationresponse#schoolclosures>

<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

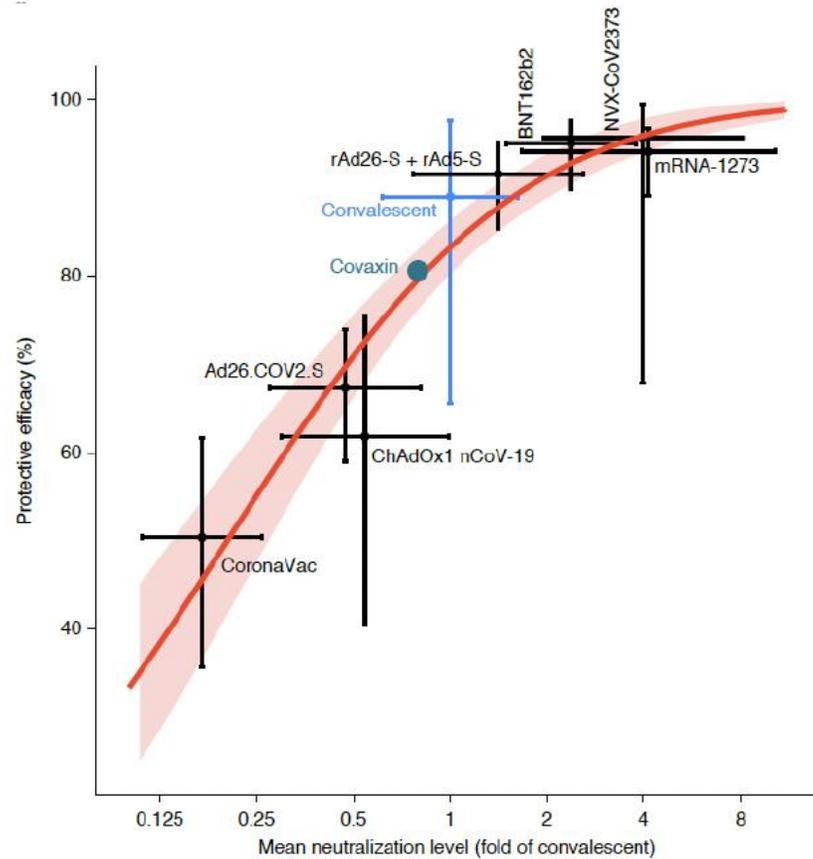
La fréquentation des écoles semblent diminuer le risque de COVID chez l'enfant

Data from 11 school districts in North Carolina show that rates of COVID-19 transmission in 2020 were lower for students attending schools in person than they were for all residents in those districts and for the entire state.

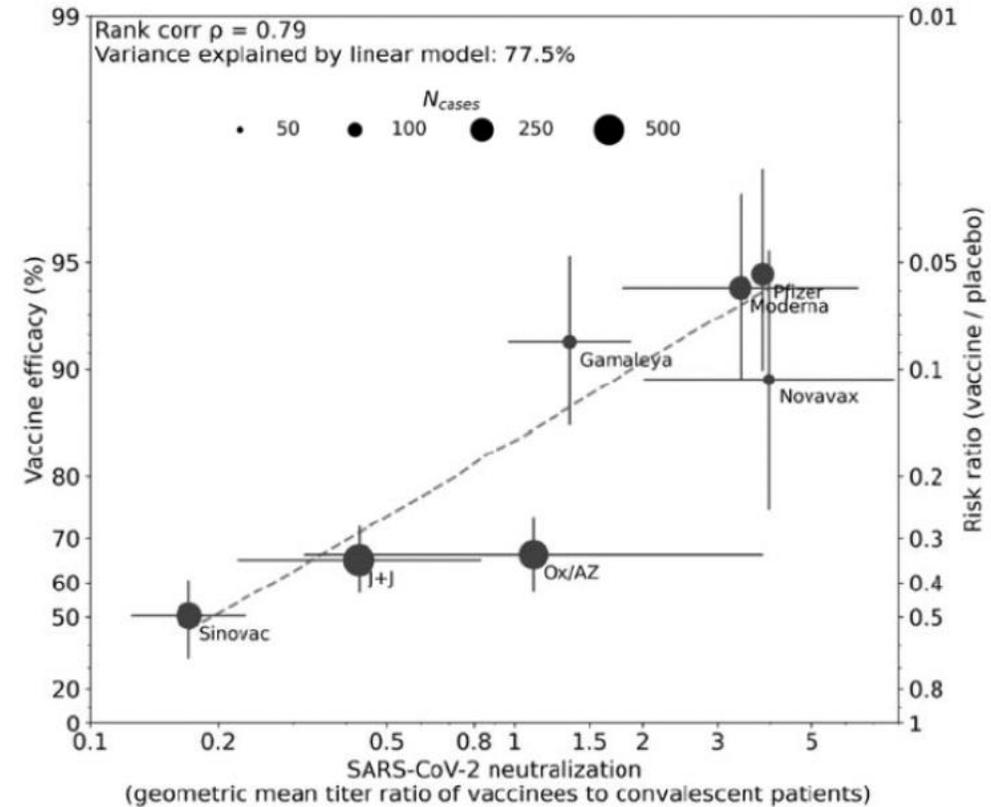
- Counties in studies
- Whole state
- In-school



Corrélations entre immunogénicité des vaccins et efficacité



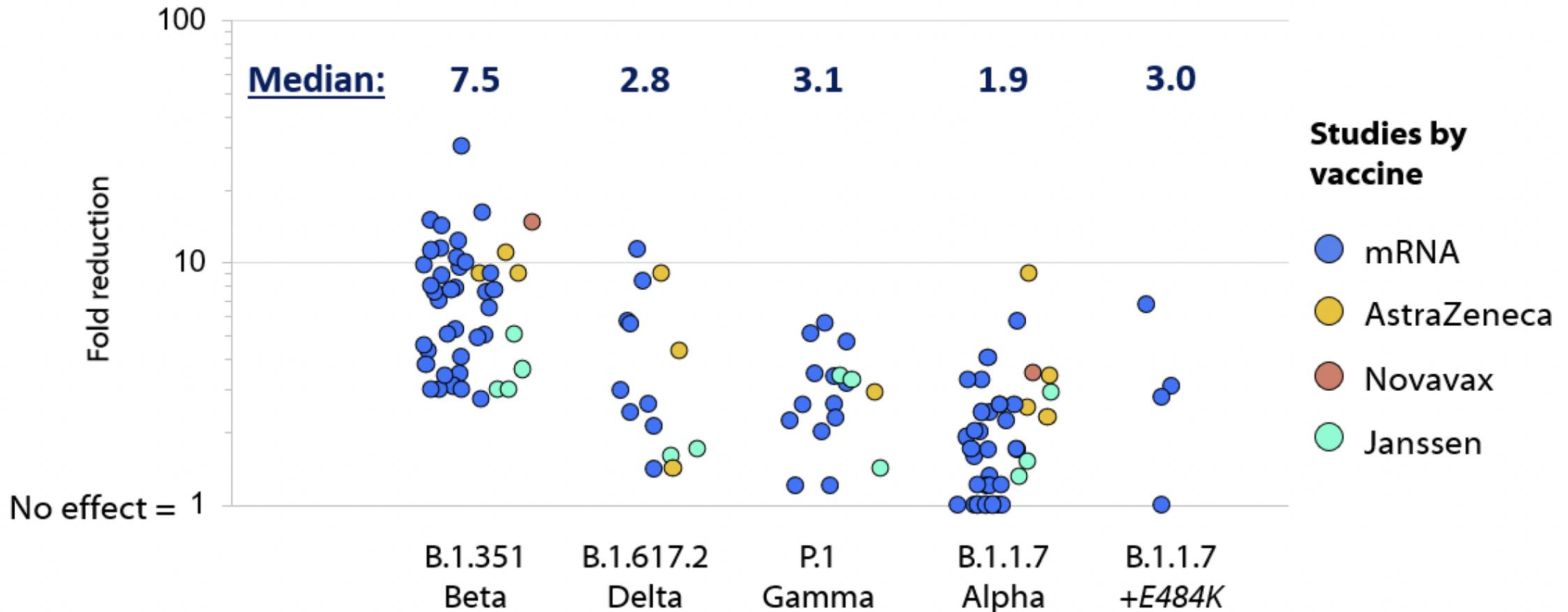
[Khoury et al. Nature Medicine \(2021\)](#)



[Earle et al. medRxiv preprint \(Mar 20 2021\)](#)

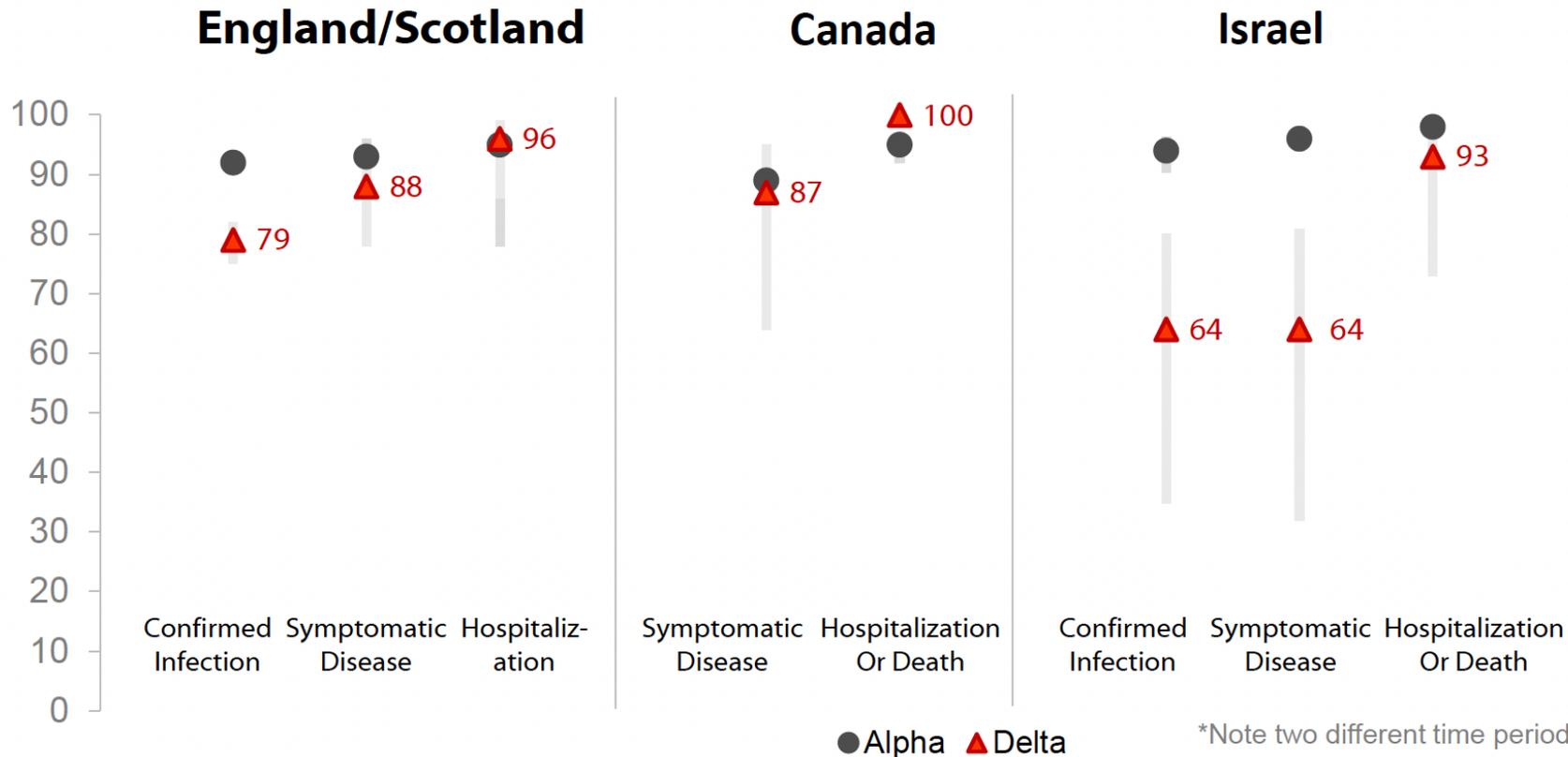
- ▶ Les méthodes de dosage des anticorps n'étant pas standardisées, les résultats obtenus ne peuvent être directement comparés.
- ▶ Cependant de nombreuses études ont comparé les taux d'anticorps obtenus après vaccination avec des sérums de convalescents.
- ▶ L'ensemble des vaccins utilisés donnent des taux d'anticorps (neutralisation) > à ceux retrouvés dans le serum de convalescents.
- ▶ Ce sont les vaccins les plus immunogènes qui donnent les meilleures efficacités dans les études cliniques et contre les variants β ou δ

Reduced antibody neutralization activity of vaccine sera relative to wildtype/dominant strain by study (n=50)



Efficacité des vaccins sur les variants α et δ

Pfizer 2-Dose Vaccine Effectiveness for Alpha vs. Delta



Immunité naturelle plus efficace que la vaccination sur δ ?

Table 3a. OR for SARS-CoV-2 infection, model 2, previously infected vs. vaccinated

Variable	Category	β	OR	95%CI	P-value
Induced Immunity					
	Previously infected	Ref			
	Vaccinated	1.78	5.96	4.85 – 7.33	<0.001

Etude Israélienne non encore publiée

Gazit S, Shlezinger R, Perez G

<https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262415>

Comparant le taux d'échec du variant δ , 6 mois après vaccination ou infection, les sujets vaccinés ont significativement plus d'échec que les infectés

Table 4a. OR for SARS-CoV-2 infection, model 3, previously infected vs. previously infected and single-dose-vaccinated

Variable	Category	β	OR	95%CI	P-value
Induced Immunity					
	Previously infected	Ref			
	Previously infected and vaccinated	-0.64	0.53	0.3 – 0.92	0.024

Les mieux protégés...ceux qui ont été infectés et qui ont reçu une dose

Immunité naturelle plus efficace que la vaccination sur δ ?

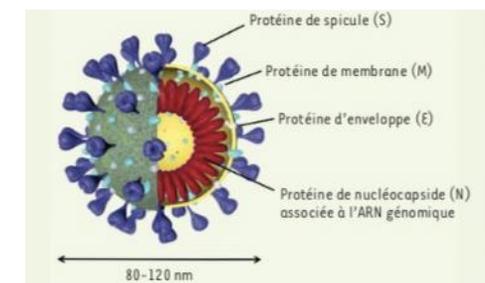
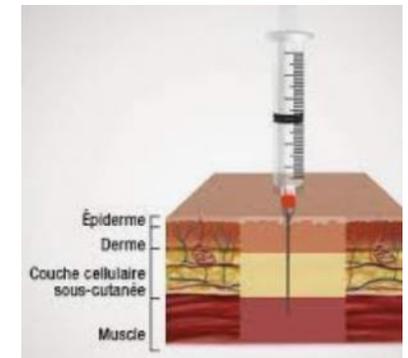
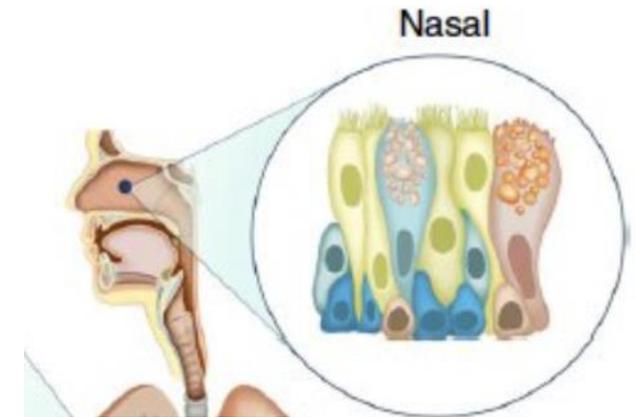
Avant les variants, les études

- montraient que les taux d'Ac anti spike étaient >>> après vaccination
- suggéraient que la protection induite par les vaccins à ARNm était \geq à la maladie naturelle

Si cette donnée se confirme, plusieurs hypothèses peuvent être soulevées :

- L'infection naturelle suscite une infection muqueuse avec production d'IgA et de cellules immunitaires spécifiques dans la muqueuse.
- La 2^{ème} est que les autres anticorps (en dehors de la spike), induits par l'infection pourraient exercer aussi un rôle protecteur.
- La 3^{ème} est qu'au moment où les patients ont été infectés en Israël c'est le variant α qui était prédominant alors que le vaccin contient un ARNm d'une souche ancestrale (\neq d'affinité des ac ?)

Enfin la proportion du type d'anticorps anti-spike (RDB ou autres) est peut-être différente.



Existe-t-il des preuves de l'efficacité des rappels ?

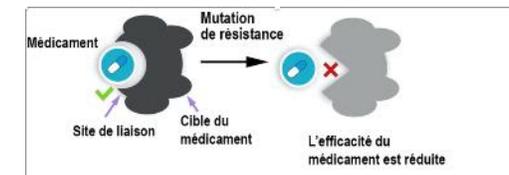
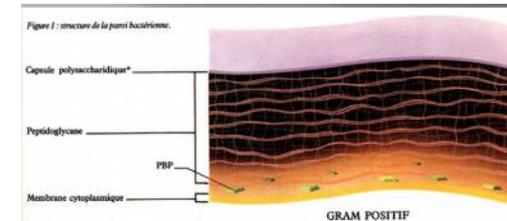
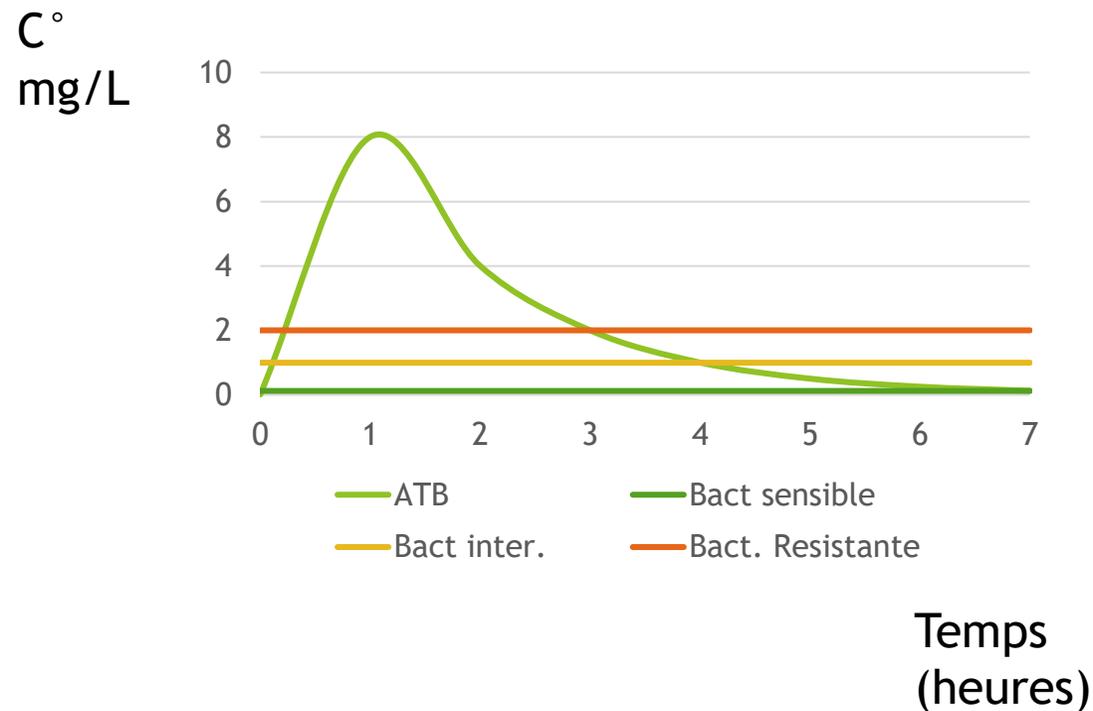
Cohort	Person-days at risk	Confirmed infections	Severe COVID-19	Estimated booster protection (95% CI)	
				Against confirmed infection	Against severe illness
2 doses only ("no-booster" cohort)	4,018,929	3,473	330	1	1
12+ days from 3 rd dose ("booster" cohort)	3,351,598	313	32	11.4 [10, 12.9]	15.5 [10.5, 22.8]

Bar-On Y, Goldberg Y, Mandel M et al.

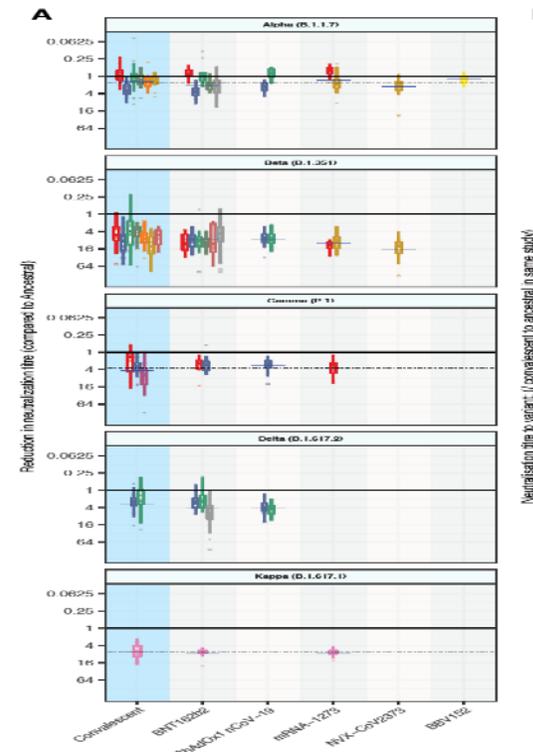
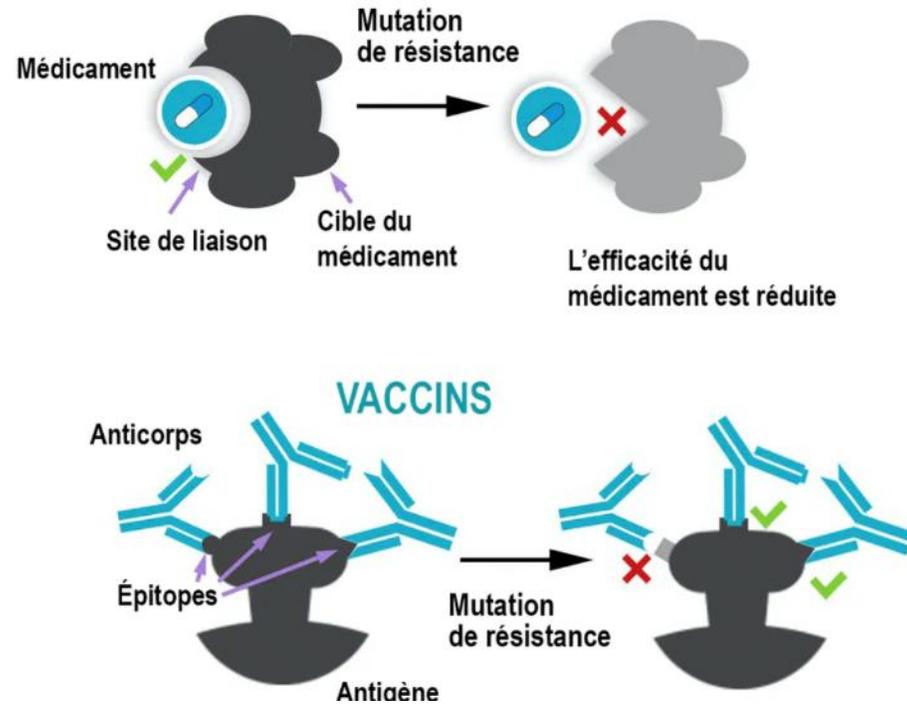
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.27.21262679v1>

Est-ce si différent de la diminution de la sensibilité aux antibiotiques de certaines bactéries ?

C° antibiotiques et CMI (PK/PD)



Est-ce si différent de la diminution de la sensibilité aux antibiotiques de certaines bactéries ?

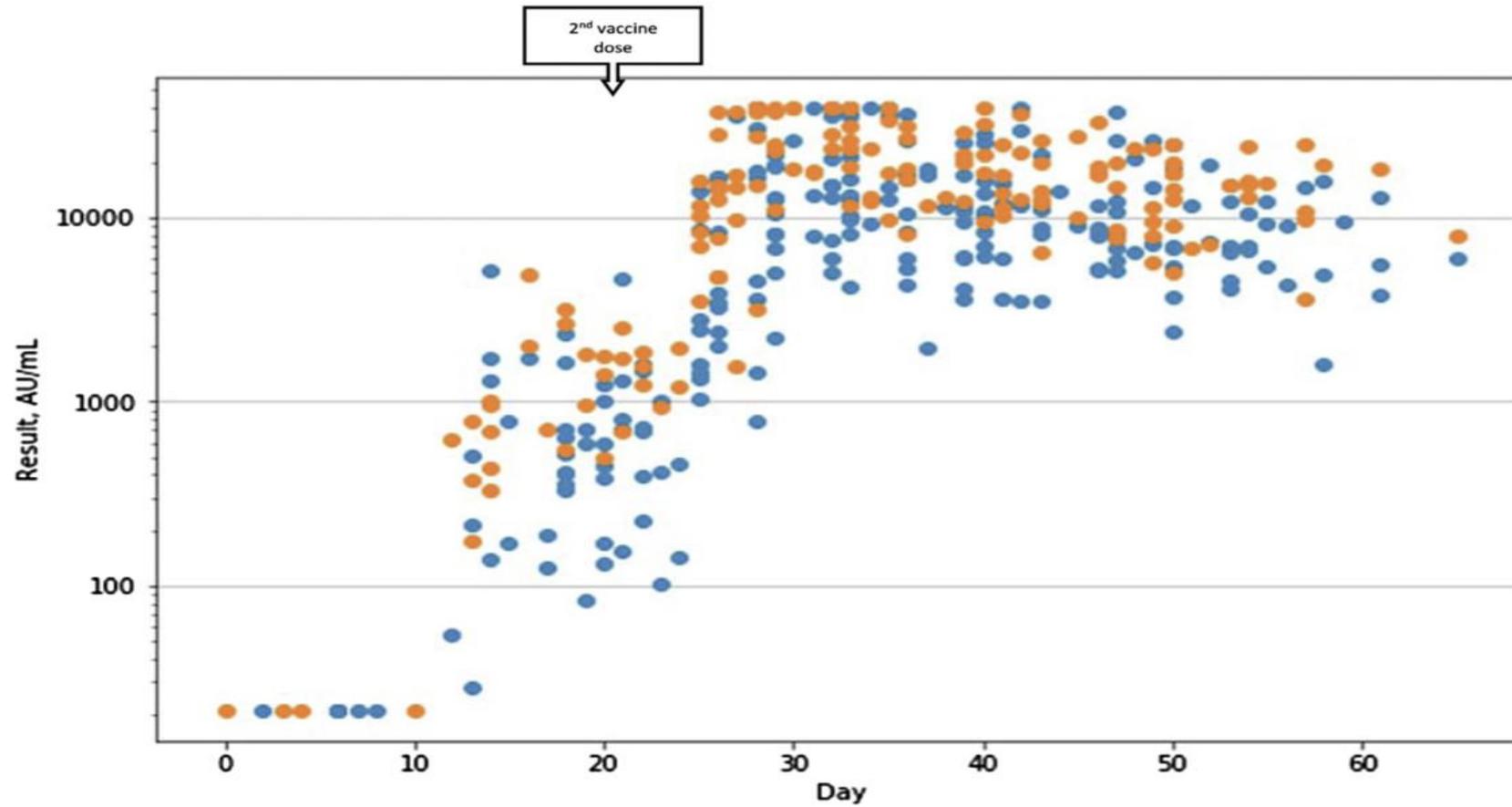


<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.11.21261876v1>

Short communication

Kinetics of SARS-CoV-2 anti-S IgG after BNT162b2 vaccination

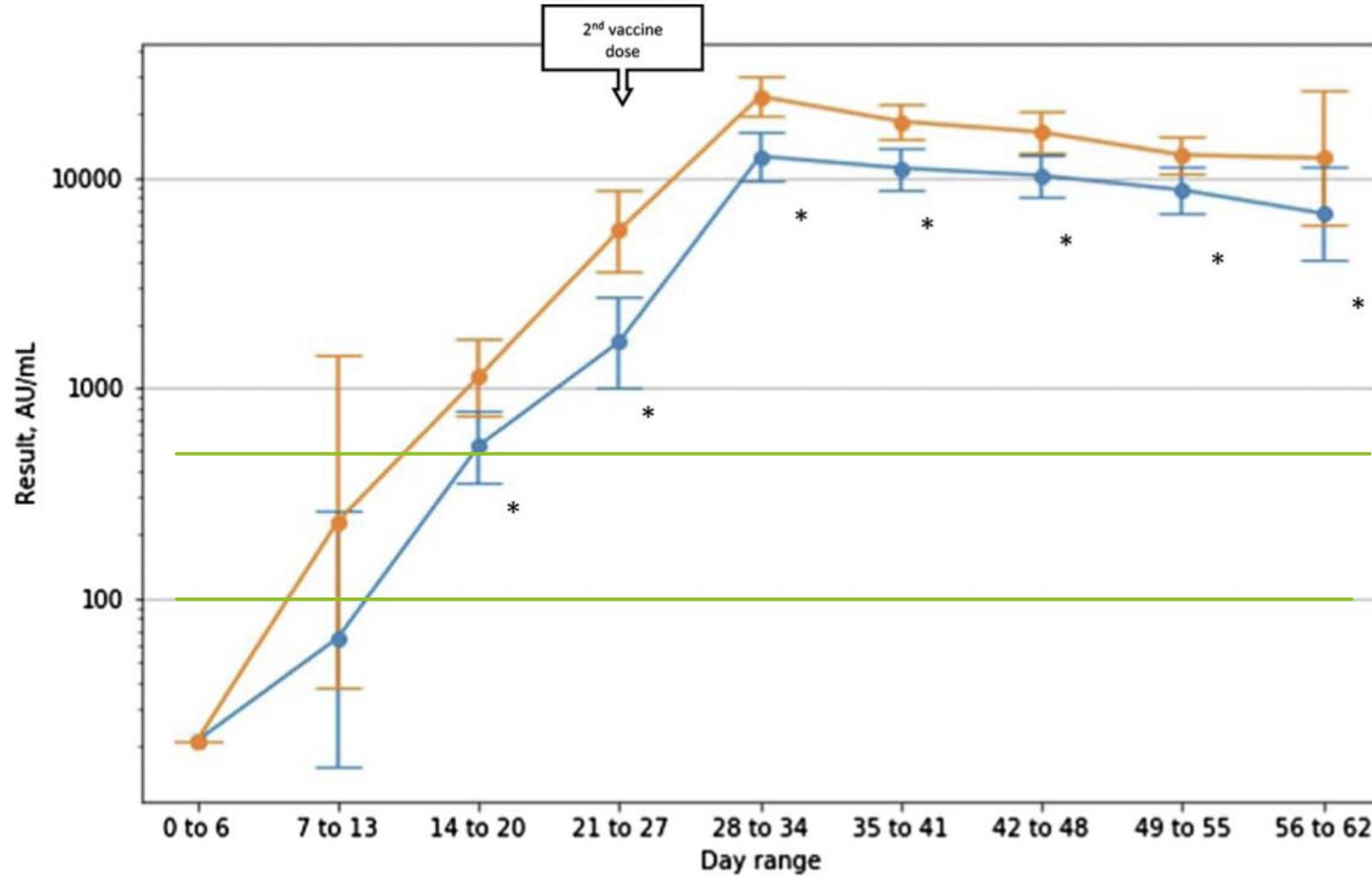
Daniel Grupel^{a,b}, Sivan Gazit^b, Licita Schreiber^c, Varda Nadler^c, Tamar Wolf^c, Rachel Lazar^c, Lia Supino-Rosin^c, Galit Perez^b, Asaf Peretz^d, Amir Ben Tov^{b,e}, Miri Mizrahi-Reuveni^f, Gabriel Chodick^{b,g}, Tal Patalon^h



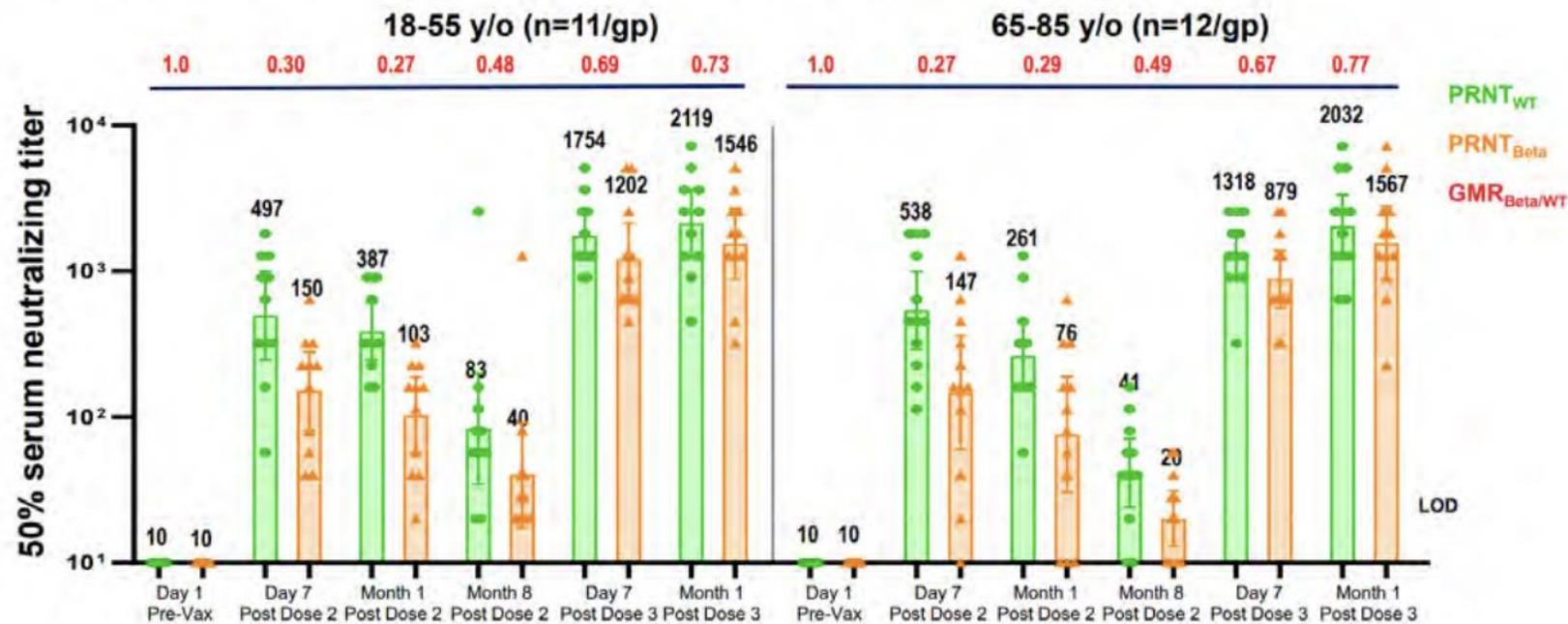
Short communication

Kinetics of SARS-CoV-2 anti-S IgG after BNT162b2 vaccination

Daniel Grupel^{a,b}, Sivan Gazit^b, Lilita Schreiber^c, Varda Nadler^c, Tamar Wolf^c, Rachel Lazar^c, Lia Supino-Rosin^c, Galit Perez^d, Asaf Peretz^d, Amir Ben Tov^{e,f}, Miri Mizrahi-Reuveni^g, Gabriel Chodick^{c,h}, Tal Paralan^b



Vaccin COVID-19 : des titres en Ac neutralisants plus haut après la dose de rappel que la 2^e dose pour le type sauvage et le variant Beta



1. Initial data, Phase 1 sentinel subjects received dose 1 & 2 of 30mcg BNT162b2 21 days apart, subjects then came back and received BNT162b2 30 mcg as a 3rd booster dose;
2. Samples were tested against each variant separately; PRNT: Plaque Reduction Neutralizing Test; GMR: Geometric Mean Ratio; WT: Wild Type; LOD: Limit of Detection

Second Quarter 2021 Earnings

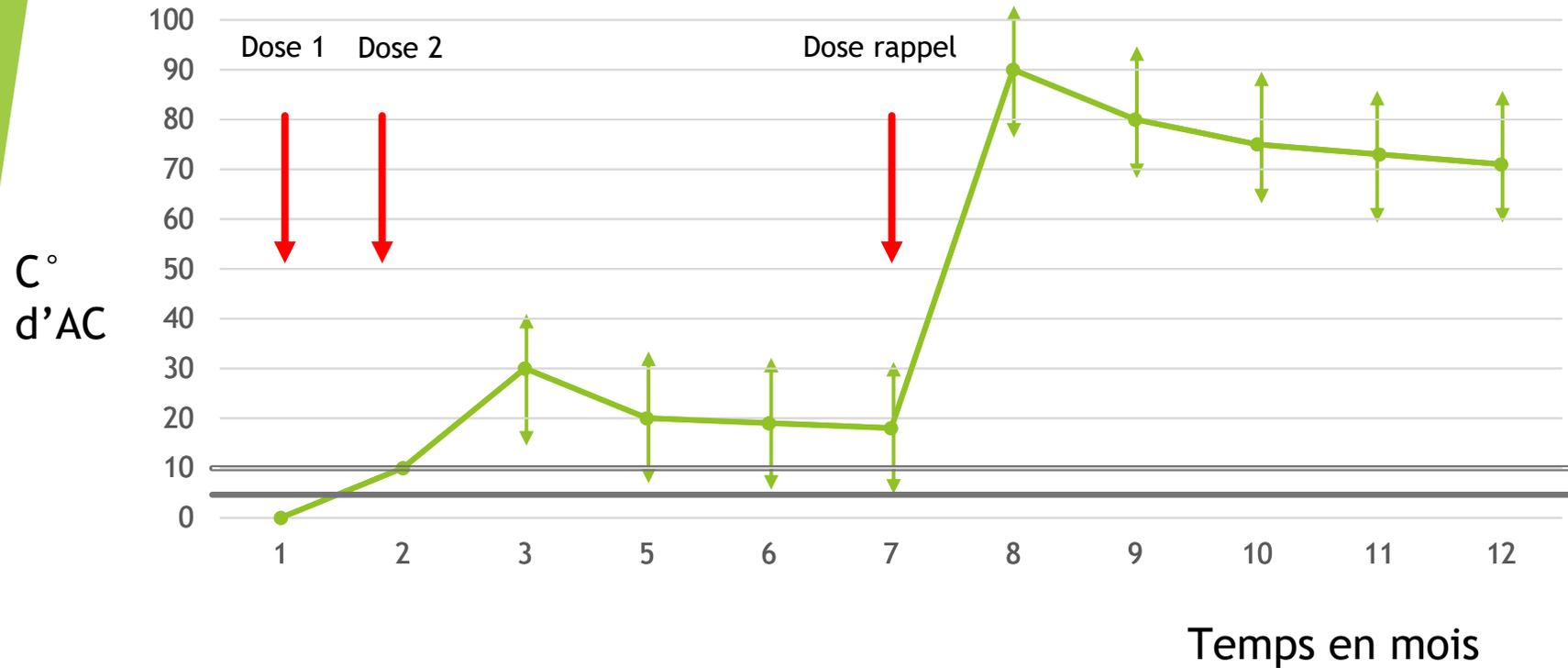
Data submitted for publication

26

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/developer_pfizer_phil-dormitzer.pdf?sfvrsn=74b107d3_9

Simulation de taux d'anticorps post-vaccination comparés à des C° neutralisants les SARS-CoV-2

32



Les vaccins Moderna (Spikevax®) et Pfizer (Cominarty®) sont-ils identiques ?

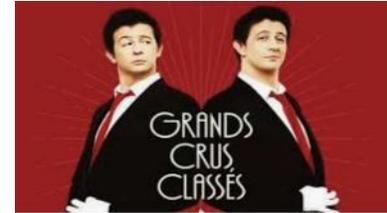


NON, ils se ressemblent beaucoup mais ne sont pas identiques : ce sont de « faux jumeaux »

Il s'agit de

- 2 vaccins à ARNm
- véhiculés sur des nanoparticules lipidiques
- qui ont démontré une grande efficacité ainsi qu'une bonne tolérance
- qui sont considérés comme interchangeables

Les vaccins Moderna (Spikevax®) et Pfizer (Cominarty®) sont-ils identiques ?



NON, ils se ressemblent beaucoup mais ne sont pas identiques : ceux sont de « faux jumeaux »

Cependant certaines caractéristiques les différencient:

- La dose d'ARNm est 3 fois supérieure pour le Spikevax® (ce qui ne veut pas dire qu'il y a 3 fois plus d'antigènes exprimés à la surface des cellules)
- Dans une étude comparative utilisant les mêmes méthodes de dosages, les taux d'anticorps sont un peu plus élevés avec le Spikevax® notamment chez les sujets non préalablement infectés, mais la différence est significative.
- Deux études suggèrent une plus grande efficacité sur les formes les moins graves de la maladie due au variant δ avec le Spikevax®.
- Enfin, certaines données de pharmacovigilance américaines et études canadiennes suggèrent un risque de myo-péricardites un peu plus élevé avec le vaccin Moderna.

01/09/21

From: Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response Following Vaccination With BNT162b2 and mRNA-1273

JAMA. Published online August 30, 2021. doi:10.1001/jama.2021.15125

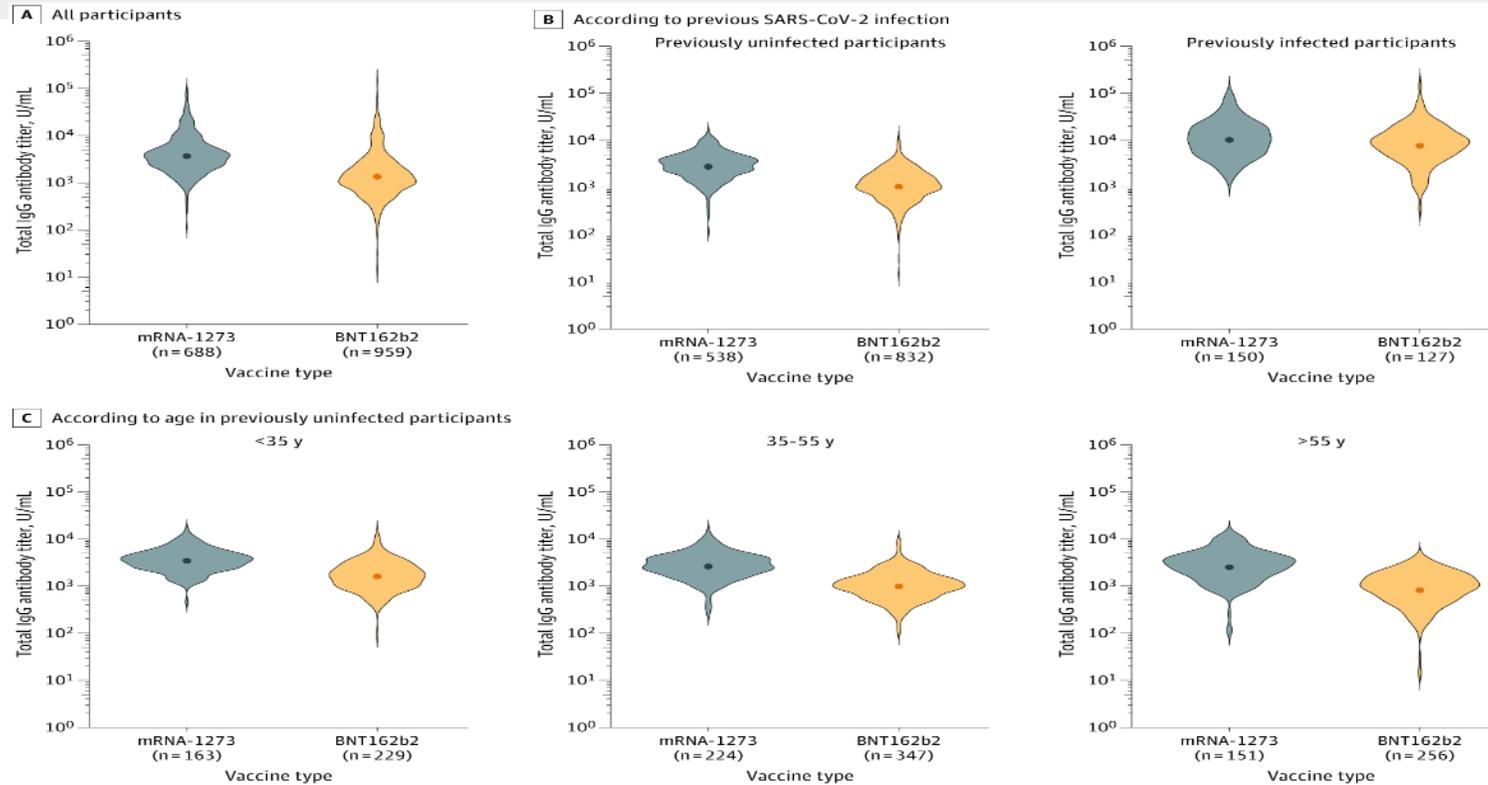
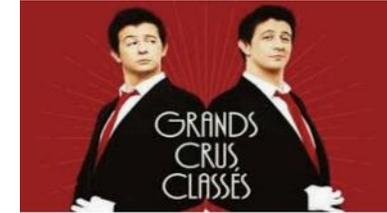


Figure Legend:

Humoral Immune Response Following SARS-CoV-2 mRNA Vaccination Violin plots of circulating SARS-CoV-2 anti-spike protein receptor-binding domain antibodies in serum samples obtained from participants after they received 2 doses of an mRNA vaccine. Inside each violin plot, the geometric mean is depicted as a point. A, Difference between participants vaccinated with mRNA-1273 (Moderna) vs those with BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). B, Difference according to previous SARS-CoV-2 infection and the type of mRNA vaccine. C, Difference according to age and the type of mRNA vaccine in previously uninfected participants. All comparisons were significant at $P < .001$ except previously infected participants (panel B), which was significant at $P = .01$.

BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the Delta (B.1.617.2) variant in Qatar



Patrick Tang, MD PhD^{1#}, Mohammad R. Hasan, PhD^{1#}, Hiam Chemaitelly, MSc^{2,3#}, Hadi M. Yassierli, PhD^{4,5}, Fatima M. Dowlatabadi, PhD^{4,5}, Hakeem A. Al-Khatib, PhD^{4,5}, Saadiah Al-Mutairi, PhD^{4,5}

Table 3. Effectiveness of the BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines against the Delta variant ≥ 14 days after the first dose and ≥ 14 days after the second dose.

	≥ 14 days after first dose and no second dose					≥ 14 days after second dose				
	Cases* (PCR-positive)		Controls* (PCR-negative)		Effectiveness in % (95% CI) [†]	Cases* (PCR-positive)		Controls* (PCR-negative)		Effectiveness in % (95% CI) [†]
	Vaccinated	Unvaccinated	Vaccinated	Unvaccinated		Vaccinated	Unvaccinated	Vaccinated	Unvaccinated	
Effectiveness against infection										
BNT162b2	19	1,602	52	1,569	64.2 (38.1-80.1)	209	1,621	397	1,433	53.5 (43.9-61.4)
mRNA-1273	11	1,629	51	1,589	79.0 (58.9-90.1)	22	1,644	135	1,531	84.8 (75.9-90.8)
BNT162b2 or mRNA-1273	31	1,700	96	1,635	68.9 (52.7-80.1)	231	1,728	466	1,493	57.2 (48.9-64.1)
Effectiveness against severity, criticality, and fatality[‡]										
BNT162b2	0	49	4	45	100.0 [§] (8.2-100.0)	3	54	20	37	89.7 [‡] (61.0-98.1)
mRNA-1273	0	50	5	45	100.0 [§] (28.1-100.0)	0	53	6	47	100.0 [§] (41.2-100.0)
BNT162b2 or mRNA-1273	0	50	1	49	100.0 [§] (0.0-100.0)	3	57	25	35	92.6 [‡] (72.7-98.6)

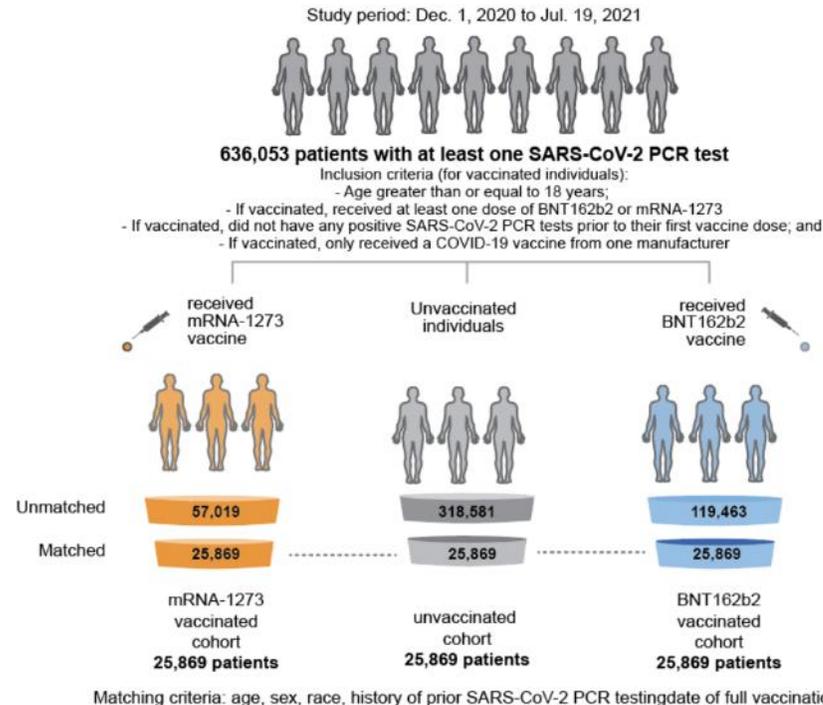
<https://doi.org/10.1101/2021.08.11.21261885>

Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence

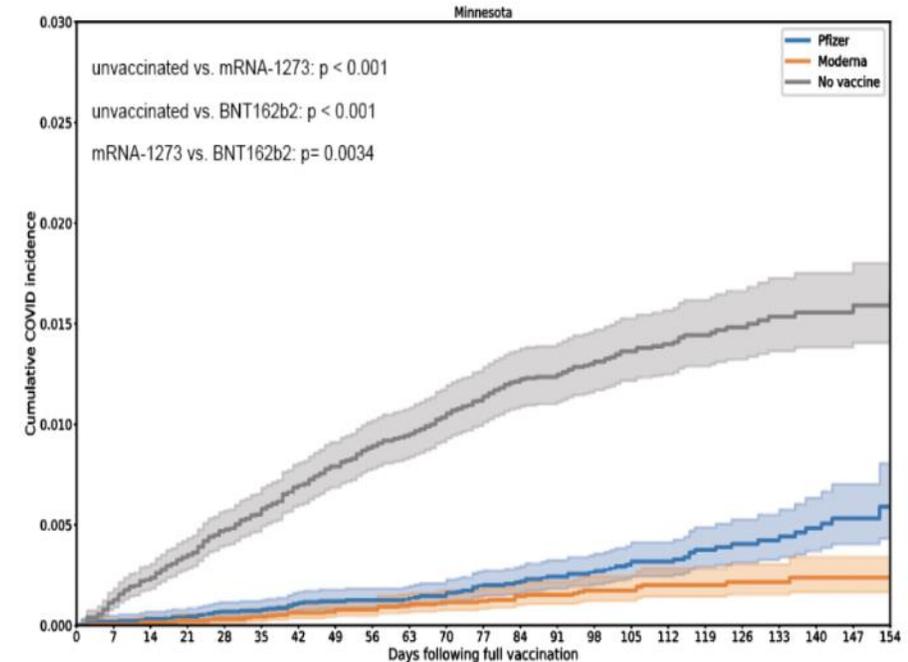
Arjun Puranik¹⁺, Patrick J. Lenehan¹⁺, Eli Silvert¹, Michiel J.M. Niesen¹, Juan Corchado-Garcia¹,



a. Comparative effectiveness of COVID vaccines mRNA1273 and BNT162b2



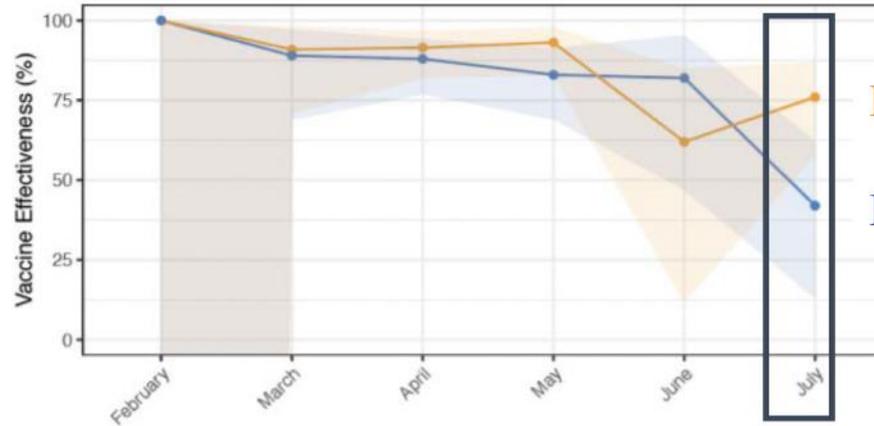
b. Comparison of cumulative incidence of SARS-CoV-2 infection between propensity-matched individuals in Minnesota



VE against Infection and Hospitalization July vs. Jan-May

Mayo Clinic Health System, Minnesota, n=25,589

SARS-CoV-2 Infection

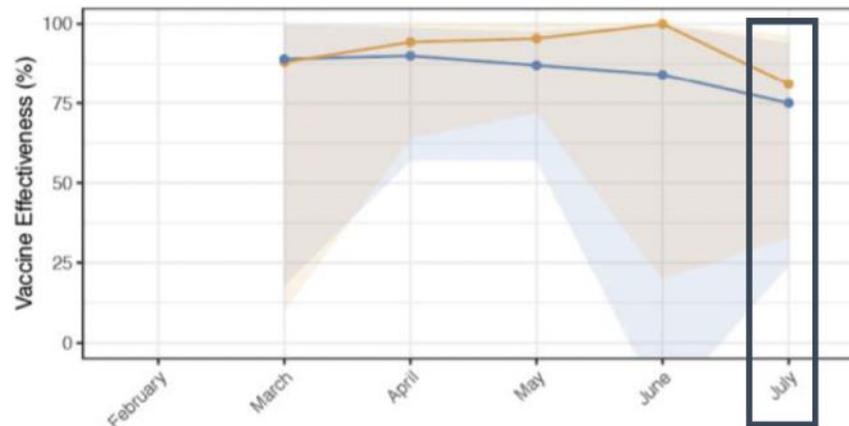


Moderna: 76% (95% CI: 58%-87%)

Pfizer: 42% (95% CI: 13%- 62%)

Delta prevalence increased from 0.7% in May to >70% in July

COVID-19 Hospitalization



Moderna: 81% (95% CI: 33%-96%)

Pfizer: 75% (95% CI: 24%- 94%)

Puranik et al. medRxiv:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.06.21261707v2>