Vaccins COVID-19
Du décodage du virus à la vaccination

Dr Irène Rina Fermont

ISOP ISRAEL Chairman

1er Février 2021

Think Tank Liberté et Prospective

Ce que je suis

- Médecin
- Immuno-hématologue
- >25 ans en pharmacovigilance
- Sécurité des patients, des médicaments, du sang, des vaccins et des dispositifs médicaux
- Je connais le monde de l'industrie
- Fondatrice d'ISOP ISRAEL

Ce que je ne suis pas

- Virologue
- Infectiologue
- Généticienne
- Immunologiste

Déclaration d’intérêt

- Je n’ai aucun intérêt personnel ni conflit d’intérêt dans l’industrie
- ISOP ISRAEL est une organisation à but non lucratif et à ce jour non sponsorisée

La vérité d'aujourd'hui peut avoir été l'erreur d'hier et peut devenir, par l'accroissement de la connaissance, l'erreur de demain.
Georges Clemenceau

La règle d'or de la conduite est la tolérance mutuelle, car nous ne penserons jamais tous de la même façon, nous ne verrons qu'une partie de la vérité et sous des angles différents.
Gandhi

International Advisory Board

HEALTH POLICY

Prof Hervé Le Louet
Clinical Pharmacology Paris-University
President UMC (WHO Drug Monitoring Center)
President CIOMS
Past President ISOP

Peter Pitt
President, Center for Medicine in Public Interest,
Past FDA Associate-Commissioner

Prof Nick Sevdalis
King's College London, Director of the Centre for Implementation Science and Patient Safety, UK

IMPLEMENTATION HOSPITALS & COMMUNITY

Prof Ronald Litman
ISMP Medical Director,
Pediatric Anesthesiologist, Pennsylvania Univ. FDA Advisory Committee, Chair AADPAC

Copyright Dr Irene Fermont

Dr Rina-Irene Fermont

IL. Chairperson, cofounder ISOP ISRAEL, Founder and Director IFC Ltd, Strategic Safety Consulting

Short Biography

Dr Ayala Livneh

IL. Secretary, co-founder, Ministry of Health, Reference Laboratory, Hadassah Hospital

Short Biography

Steering Committee

Yehudith Wexler

IL. ISOP ISRAEL Audit Committee and Cofounder, CEO Bioforum, ISOP ISRAEL

Short Biography

Pascal Grin

IL. ISOP ISRAEL Audit Committee, Past CFO Bayer

Short Biography

Dr Ophir Lavon

IL. ISOP ISRAEL Steering Committee, Head Clinical Pharmacology and Toxicology, Carmel Hospital, Haifa

Bio / Abstract

Dr Gil Mileikowsky

IL, ISOP ISRAEL Steering Committee, President Alliance for Patients Safety, USA.

Short Biography

Dr Hesh Hershman

IL. Treasurer, Forensic Medicine

Coming soon

Dr Guila Lion

IL, Deputy Director of the Pharmacy, Hospital Mayanei Hayoshua, Bne Braq

Bio / Abstract

Scientific Committee

Prof Mati Berkovitch

IL. Head Clinical Pharmacology and Toxicology, Assaf Harofe Hospital, Safety Advisor for the Ministry of Health

Short Biography

Prof. Elliot Berry

Public Health in the Hebrew University of Jerusalem, Ministry of Health, Geriatric Department, in charge of the campaign of Polypharmcy in elderly People

Short Biography

Prof. Gideon Koren

Director at Motherisk Israel, Senior Scientist, Maccabi-Kahn Institute of Research and Innovation and Ariel University.

Short Biography

Prof. Ronen Loebstein

Head of the Pharmacology and Toxicology, Sheba-Tel Hashomer Medical Center

Short Biography

Prof. Ilan Matok

School of Pharmacy, Hebrew University of Jerusalem

Short Biography

Dr Gidi Stein

CEO MedAware

Short Biography

Joelle Inowlocki

VP Brand & Communications
International Markets,
Teva International

Dorothee Chekroun

Pharmacovigilance Officer
Omrix

Copyright Dr Irene Fermont

1er fevrier
2021

OUR NETWORK & PARTNERS

International Society of Pharmacovigilance
>700 members - 65 countries

BioForum

ISMP Institute for Safe Medication Practices

CMPI Center for Medicine in the Public Interest

KING'S College LONDON

משרד הבריאות
Israeli Ministry of Health

MOTHERISK INTERNATIONAL

Alliance for Patient Safety

eVeDrug Innovative Solutions in Regulatory Vigilance & e-Health

ARIEL UNIVERSITY

בית הספר לרוקחות
School of Pharmacy
The Hebrew University of Jerusalem

Sheba Medical Center Tel HaShomer

מרכז רפואי מעיני הישועה
Mayanei Hayeshua Medical Centre

NeedyMeds be medwise
Patient Information and Education

האיגוד הישראלי לפרמקולוגיה קלינית
רפואה, ייעוץ ומחקר בתרופות
Clinical Pharmacologists

Data2Life

מרכז רפואי כרמל ע"ש לייתי דייוויס
Carmel Medical Centre

המסע החברתי להבראת הרפואה
The Social Journey to Cure Medicine

PHARMA ISRAEL פארמה ישראל

SAFETY observer

Copyright Dr Irene Fermont

Agenda

- Les principes de la vaccination et de la réponse immunitaire
- Les différentes technologies
- Comment développe-t-on un vaccin ?
- Et pour le COVID? En quoi est-ce un exploit ?
- Comment donne-t-on le feu vert à un vaccin?
- Comment sont-ils financés?
- Le rapport bénéfice-risque
- La vaccination en Israël
- INFODEMIE : les mythes, les fake news et les complots

IMPACT DE LA VACCINATION

2,5 MILLIONS DE DECES EVITES PAR AN DANS LE MONDE

100 MILLIONS DE DECES EVITES PAR LA VACCINATION AUX USA

1er fevrier 2021

Les vaccins de demain

Jean-Daniel Lelièvre[1,2,3,4,*]

[1] Vaccine Research Institute, CHU Henri Mondor, 51 avenue Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France.
[2] Service d'immunologie clinique et maladies infectieuses, CHU Henri Mondor, APHP, 51 avenue Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France.
[3] IMRB, équipe 16, CHU Henri Mondor, 51 avenue Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France.
[4] UPEC, 8, rue du Général Sarrail 94010 Créteil Cedex, France.

*Auteur correspondant : jean-daniel.lelievre@aphp.fr (J-D Lelièvre).

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270526/pdf/main.pdf

Comment sommes-nous immunisés par le virus et par les vaccins ?

1er fevrier 2021

La structure du coronavirus

Copyright Dr Irene Fermont

ISoP ISRAEL

L'infection par le coronavirus et la réponse immunitaire

Copyright Dr Irene Fermont

Graphics: Nik Spencer/Nature

Réponse primaire et secondaire à l'antigène
Fabrication des anticorps

Primary and secondary immune response to the same pathogen

Copyright Dr Irene Fermont

Les technologies de fabrication des vaccins

1er fevrier 2021

Plateformes technologiques : approches classiques

Classical platforms

Whole-inactivated virus
Example: Polio vaccine
COVID-19:
PiCoVacc in phase 1
clinical trials

VACCIN INACTIVE (TUE)

Hépatite A — Grippe
Polio — Rage

Wuhan, Sinopharm, Sinovac,
Indian CouncilMR , Bharat

VACCIN VIVANT ATTENUE

Rougeole, Oreillons, Rubéole, ROR
Variole — Varicelle
Fièvre jaune

VACCIN A BASE DE PROTEINE

- Hib (Haemophilus influenzae type b) - Hepatitis B
- Coqueluche (DTCOqPolio) -Pneumocoque
- Méningocoque - Zona

Novavax, Sanofi-GSK, , COVAXX, Medicago

VACCIN VIRUS-LIKE

- HPV (papillomavirus)
- Chikungunya

Ref Nature

Copyright Dr Irene Fermont

Plateformes technologiques : nouvelle génération

Ref Nature

VACCIN VECTEUR VIRAL

Ebola

Cansibio, SputnikV, J&J, Astra Zeneca-Oxford, Merck-Pasteur, Israel Institute Biological Research

VACCIN A ADN

SARS-1, H1N1, Grippe a l'étude, Zika

Zydus Cadila, Inovio

Imperial College of London,

VACCIN A ARN

Moderna, Pfizer, CureVac, Arcturus

Copyright Dr Irene Fermont

L’ARN messager: un rappel

1er fevrier 2021

Le rôle de l'ARN messager

ADN

Livre de cuisine dans une bibliothèque

ARN messager

L'assistant du Chef copie une recette et l'apporte au Chef

Le ribosome

Le Chef a la recette et les ingrédients et fabrique son gâteau

La protéine : l'antigène

Ref : Debruyn JM. Teaching the Central Dogma of Molecular Biology using Engineering. *J Microbiol Biol Educ*. 2012;13(1):62-64. Published 2012 May 3. doi:10.1128/jmbe.v13i1.356. Metaphor comes from N*OVASciencesNow*

1er février 2021
Copyright Dr Pierre Fesnault
ISoP ISRAEL

LA TECHNOLOGIE DU VACCIN ARNm

Copyright Dr Irene Fermont

RNA Vaccines

- RNA vaccine trials in humans (not including a large number of cancer vaccines and therapeutic approaches based on mRNA)

Influenza	2017	156	Moderna	Fully enrolled	Phase 1	NCT03345043
Rabies	2018	53	Curevac	Fully enrolled	Phase 1	NCT03713086
Rabies	2013	101	Curevac	Completed	Phase 1	NCT02241135
Rabies	2014	72	Curevac	Completed	Phase 1	NCT02238756
CMV	2020	452	Moderna	Recruiting	Phase 2	NCT04232280
Chikungunya[1]	2019	39	Moderna	Fully enrolled	Phase 1	NCT03829384

[1]Passive immunity based on *in vivo* mAb expression

[2]Includes individuals who received placebo, some trials are still recruiting

Copyright Dr Irene Fermont

Les vaccins anti-COVID:
en quoi est-ce un exploit historique ?

1er fevrier 2021

Copyright Dr Irene Fermont

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

1er février

Vaccines in clinical trials New York

The New York Times

Coronavirus Vaccine Tracker

By Carl Zimmer, Jonathan Corum and Sui-Lee Wee Updated November 30, 2020

PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3	LIMITED	APPROVED
40	17	13	6	0
Vaccines testing safety and dosage	Vaccines in expanded safety trials	Vaccines in large-scale efficacy tests	Vaccines approved for early or limited use	Vaccines approved for full use

Coronavirus Vaccine Tracker

By Carl Zimmer, Jonathan Corum and Sui-Lee Wee Updated Jan. 31, 2021

PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3	LIMITED	APPROVED	ABANDONED
37	24	20	8	2	4
Vaccines testing safety and dosage	Vaccines in expanded safety trials	Vaccines in large-scale efficacy tests	Vaccines in early or limited use	Vaccines approved for full use	Vaccines abandoned after trials

Ref :https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html

ISoP ISRAEL

https://www.bloomberg.com/graphics/covid-vaccine-tracker-global-distribution/

1er fevrier 2021

Operation Warp Speed: la vitesse de la lumière

Publication du génome décodé en janvier 2020

Utilisation des nouvelles technologies

- Vaccins conventionnels : contiennent l'antigène
- Vaccins génétiques : ARN et ADN donnent le code qui va coder les Ag

Expérience existante

- Autres coronavirus et autres pandémies : Ebola, Zika, MERS, SARS1
- Essais sur le cancer
- Vaccins animaux

Phases parallèles :

- Essais cliniques
- Fabrication
- Revue réglementaire
- Distribution

Financement

Etats et organisations internationales

- Etats : par ex. USA : 11 milliards USD ; EU
- Bill 1 Melinda Gate Foundation

COVAX (OMS, 75 pays)

- Coût du Covid = $500 milliards/mois
- Recherche : $2,1 milliards
- Vaccin : $2 milliards : doses distribuées en 2021

Les premiers vaccins

- Moderna RNA
- BioNTech/Pfizer RNA
- AstaZeneca/Oxford DNA : vaccin a prix coûtant
- J&J/Janssen DNA
- Sanofi/GSK

Les autorisations de mise sur le marché d'un médicament ou d'un vaccin

Evaluateurs de toutes les disciplines

- Toxicologistes
- Epidémiologistes
- Cliniciens de plusieurs spécialités : infectiologues, immunologistes, généticiens, pédiatres, pharmacologues…
- Statisticiens et méthodologistes
- Pharmacovigilants et gestionnaires de risques
- Qualiticiens
- Fabrication

Autorisation soumise à conditions pour les industriels

- Plan de gestion des risques
- Suivi obligatoire des vaccins
- Poursuite des essais cliniques
- Surveillance de la logistique
- Inspection des usines
- Autorisation pour chaque lot par les autorités

Cellules de recueil des effets secondaires spécifiques pour le vaccin COVID

Copyright Dr Irene Fermont

FDA : les faits sur le vaccin ARNm

Comme tous les vaccins, la sécurité de l'ARN a été testée rigoureusement avant autorisation .

La technologie ARN est nouvelle mais pas inconnue, étudiée depuis plus de 10 ans.

Le vaccin ARNm ne contient pas de virus vivant et ne risque donc pas de causer le COVID.

L'ARNm n'entre jamais dans le noyau de la cellule et n'agit pas sur l'ADN de la personne .

Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™

Vaccines & Immunizations

Key Points to Share with Your Patients

In addition to the following key messages, you can refer your patients with questions to CDC's COVID-19 mRNA vaccine webpage.

- Like all vaccines, COVID-19 mRNA vaccines have been rigorously tested for safety before being authorized for use in the United States.
- mRNA technology is new, but not unknown. They have been studied for more than a decade.
- mRNA vaccines do not contain a live virus and do not carry a risk of causing disease in the vaccinated person.
- mRNA from the vaccine never enters the nucleus of the cell and does not affect or interact with a person's DNA.

Copyright Dr Irene Fermont

Comparer le risque d’un vaccin versus le risque de la maladie

ISoP ISRAEL

Nous ne sommes pas égaux devant le COVID19 !

COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC

Last updated: February 01, 2021, 07:57 GMT

Graphs - Countries - News

Coronavirus Cases:

103,536,623

view by country

Deaths:

2,237,964

Recovered:

75,140,187

Israel

Coronavirus Cases:

646,277

Deaths:

4,796

Recovered:

573,150

Worldometer
1Feb 2021
1er fevrier 2021

Copyright Dr Irene Fermont

LES RISQUES DU COVID19 : La morbi-mortalité directe et indirecte

Complications longue durée	Mortalité indirecte	Nouveaux variants	Asphyxie des système de sante	L'économie
• **chez hospitalises** **61%** >après 21j (sur 350 USA) • **non hospitalises** **35%** > 21 jours (292patients).	• Mortalité en excès • Les autres pathologies • La sante mentale	• Nouvelles vagues ??? • Resistance aux vaccins ???	• Gestion des malades COVID • Autres spécialités en attente	• Les problèmes sociaux • Les problèmes politiques

1er fevrier 2021

LES RISQUES DU VACCIN PFIZER-BIONTECH

DANS LES ESSAIS CLINIQUES

- **(≥ 1/10)**
  - Maux de tête , arthralgie,, douleur au point injection, myalgie,fatigue, frisson, fièvre
- **≥ 1/100 to < 1/10)**
  - Rougeur , oedeme au point injection, Nausee.
- **≥ 1/1,000 to < 1/100)**
  - Lymphadenopathies, Malaise.

POST MARKETING

Allergies et anaphylaxies

- **CDC :** Decembre 14–23, 2020,
- 21 cas d'anaphylaxie
- sur 1,893,360 injections 1eredoses
- (11.1 cases per million doses)
- 71% dans les 15 minutes apres injection vaccination.
- Role du polyethylene glycol

Mortalite dans les EPAHD

- Danemark

1er fevrier 2021

Les grandes questions a éclaircir de la technologie ARNm

Combien de temps dure l'immunite

Contagiosite

Effets a long terme

Les populations encore non etudiees…..

- Grossesse, allaitement
- Enfants<16ans
- Maladies Auto-immunes disease

Mutations

Pfizer-BioNTech & Moderna: données sur la grossesse

Trial	Pfizer / BioNTech		Moderna	
Total number of participants	Approx. 38K participants		Approx. 30K participants	
Median time of follow-up	2 months after second dose		7 weeks after second dose	
Total number of pregnancies occurring during the trial	Vaccine arm	Placebo	Vaccine arm	Placebo
	12	11	6	7
Unsolicited AEs	0	1 spont. Abortion 1 “retained products of conception”	0	1 spontaneous abortion 1 elective abortion

- ✓ 36 Grossesses
  - 18 /vaccin
  - vs 18 /placebo
- ✓ Pas de différence
- ✓ Surveillance en cours
  - ✓ Registre
  - ✓ Etudes Epidémiologiques →2023

SARS-CoV-2Mutations

- 25 mutations par an(grippe X2)
- Variants anglais et sud-africain
  - Mutations sur le gène Spike
  - Transmission >70%
- Variant anglais
  - L'efficacité reste la même
- Variants provenant du Japon-Brazil et Afrique du Sud
  - Efficacité réduite ?????
- Adaptation des vaccins RNA : en cours
- Détection par PCR
  - Sans problème

Les avantages de la technologie ARNm

- Efficacite : 90%-95%
- Developpement rapide / pandemie
- Deploiement a large echelle
- Application au Cancer
- Degradation rapide dans la cellule
- Pas d’adjuvants
- Immunite humorale and cellulaire

Références

COVID 19

- Tenforde MW, et al., CDC COVID-19 Response Team. Characteristics of Adult Outpatients and Inpatients with COVID-19 – 11 ;Academic Medical Centers, United States, March-May 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jul 3;69(26):841-846. doi:10.15585/mmwr.mm6926e3. PMID: 32614810; PMCID: PMC7332092.
- Tenforde MW et al., CDC COVID-19 Response Team; IVY Network Investigators. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jul 31;69(30):993-998. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1
- Carfì A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020 Aug 11;324(6):603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603. PMID: 32644129; PMCID: PMC7349096.

VACCIN

- Regulatory approval of Pfizer / BioNTechvaccine for COVID-19 -GOV.UK. Available from: https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-covid-19

La vaccination en Israel

L'état des lieux

1er fevrier 2021

12,29 millions:
3 Janvier
98,3 millions:
1er fevrier
de personnes vaccinees
dans le monde
Ref : Our world in data

1er fevrier 2021

Copyright Dr Irene Fermont

Données des vaccinations en Israel au 1er Février 2021

Copyright Dr Irene Fermont

Qui doit être vacciné, en Israel?

- Professionnels de santé et fonctions essentielles
- les plus de 35 ans.
- les personnes souffrant de diabète sucré, obésités sévères, COPD,
- maladies auto-immunes, hypertension artérielle ou maladies cardiaques chroniques.
- les femmes enceintes ou désirant l'être.
- les femmes qui allaitent.
- et ceux qui ont été malades du COVID 19 ou même seulement positifs.> 90 jours
- adolescents 1ère et terminale

1ers résultats en Israel- Pfizer-BioNTech

- Taux d'efficacité apres la 2eme dose : **92%**
  - sur 163 000 personnes, Maccabi
- Après 1 dose:
  - baisse de 50% d'infections
  - baisse de 60% d'hospitalisations , **(chez les plus de 60 ans**)
- 40% des nouveaux cas : enfants
- > 10 cas de femmes enceintes hospitalisées
- Variant UK: 50% des cas

Facteurs favorisants

- Réseau des 4 caisses de maladie
- 90% de données médicales digitalisées depuis >20 ans
- Expérience de la gestion de crise/ logistique
- Multidisciplinarité : armée, hôpitaux,
- Innovation
- Epidémiologie et Medecine digitalisée
- Culture
- Moins d’infodémie

L'immunité de masse : « herd immunity »

- 60-70% de vaccinés pour arrêter une épidémie/pandémie
- Pour faire disparaître la maladie : p. ex :polio, variole…
- Pour protéger les immunodéprimés

Copyright Dr Irene Fermont

ISoP ISRAEL

Copyright Dr Irene Fermont

Comment combattre la désinformation ? “Infodemic” ? OMS ?

Il est de la responsabilité de chacun d’entre nous, de ne diffuser que des faits fondés sur la science

Copyright Dr Irene Fermont

Comment agir ?

Declarez vos effets secondaires !

1er fevrier 2021

Appropriation
diffusion
Action
volonté
Mobilisation
Stratégie
Anticipation
réflexion

Task Force Vaccin

Auteurs & Peer review

- **Raphaelle Beau-Lejdstrom**, PhD Pharmaco-epidemiology
- **Menahem Bregegere**, PhD Molecular Biology
- **David Fermont** MD Surgery
- **Irene Fermont** MD, MSc, Immo-hematology ,Pharmacovigilance
- **David Hansel** Directeur CNRS Neurosciences
- **Carine Kamoun** MD General Practice
- **Grazia Benichou**: MD
- **Ayala Livneh** MD Laboratory Medicine
- **Daniel Maller** PhD Veterinary
- **Felix Perez** PhD engineering Stanford University
- **Carole Rosenthal** PharmD, Biology

1er fevrier 2021

Traducteurs

- **Ilan Bloch** Translation
- **Dov Livneh** IT –Translation
- **Sima Livni** MSc Clinical Pharmacology

Web, Assurance Qualite, Coordination

- **Nadine Passentin,** Press review
- **Michel Rottenberg** IT Engineer
- **Jeremy Skornik** IT Press review
- **Karine Elkaim**, MSc Coordinator
- **Roland Metzger** Social media

Questions -Réponses

- Web page en Francais, Anglais et Hebreu ,
- Website www.isopisrael.org.il
- Revue de presse : Facebook : IsopIsrael-Fr

1er fevrier 2021

Home | COVID Vaccine FAQ | Nouvelle page | Webinars COVID Vaccine | PV INDIA | Tell us a safety story

To questions in English | שאלות ותשובות

Toutes nos réponses sont fondées sur des références validées provenant de Vaccine Safety Net, des Agences règlementaires, FDA, EMA, MHRA, OMS, Ministere de la Santé israélien et de la littérature scientifique

VACCIN COVID - QUESTIONS & REPONSES

FAQ | Fake News

01	Vaccin et risque de transmission.
02	Pourquoi faut-il garder une distance de 2 m entre les personnes ? (00001)
03	Les vaccins de Pfizer et de Moderna contiennent des nanoparticules lipidiques. Posent-elles des risques ?
04	En quoi le mécanisme d'action des vaccins à ARNm explique-t-il leur sécurité ?
05	Y a-t-il des risques de narcolepsie avec les vaccins anti-COVID-19 à ARNm ?
06	Y-a-t-il encore des inconnues concernant le vaccin anti-COVID-19 à ARNm ?
07	Pourquoi les scientifiques ne sont-ils pas unanimes ?

Des questions ?

Si je ne suis pas pour moi, qui le sera ?
Si je ne suis que pour moi, que suis-je ?
Et si pas maintenant, quand ?

Hillel Hazaken

#VaccineSaveLives

contact@isopisrael.org
WWW.ISOPISRAEL.ORG.IL
Tel: +972-58-4020-688