



Sébastien Bruel<sup>1,2</sup>, Amandine Gagneux-Brunon<sup>3,4</sup>, Rodolphe Charles<sup>1</sup>, Xavier Gocko<sup>1,2</sup>, Elisabeth Botelho-Nevers<sup>3,4</sup>

1. Département de médecine générale, Université Jean Monnet Saint-Etienne

2. Health Services and Performance Research (HESPER), EA7425, Lyon Saint-Etienne

3. Service d'infectiologie, CHU de Saint-Etienne

4. Groupe Immunité Muqueuses et Agents Pathogènes, EA 3064, Jean Monnet Saint-Etienne

s.bruel@univ-st-etienne.fr  
exercer 2021 ; prépublication

## Développement des vaccins et stratégies vaccinales contre la COVID-19. Des données pour une décision partagée

### *Vaccine development and strategies against COVID-19: data for a shared decision*

#### INTRODUCTION

En décembre 2019, une épidémie d'un virus émergent appelé SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, car proche du SARS-CoV apparu en 2003) s'est déclarée dans la ville de Wuhan en Chine. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a qualifié ce phénomène de pandémie, le 11 mars 2020<sup>1</sup>. Le nombre de cas de COVID-19 (coronavirus disease 2019) dans le monde a été estimé à 65 millions le 4 décembre 2020, et le nombre de morts attribuées à la COVID-19 a dépassé les 1,5 million<sup>2</sup>. En France, le nombre de cas confirmés le 9 décembre 2020 était de 2 324 216, et le nombre de décès attribués à la COVID-19 de 56 648<sup>3</sup>.

Face à cette pandémie, les états ont mis en place des stratégies non médicamenteuses pour réduire la transmission du virus<sup>4</sup>. Dans la modélisation de Li, la fermeture des écoles, la fermeture des lieux de travail, l'interdiction des événements publics, l'interdiction des rassemblements de plus de dix personnes, le confinement à domicile et les limitations de la mobilité semblaient être associés à une réduction de la transmission du SARS-CoV-2<sup>4</sup>. Ces différentes stratégies ont des coûts sociaux importants. En France, le premier confinement du 17 mars au 11 mai 2020, a été à l'origine d'un recul de l'activité économique de 25 %<sup>5</sup>.

De multiples principes actifs font l'objet de très nombreux essais cliniques randomisés dans le monde, pour limiter la transmission et/ou la gravité de la COVID-19<sup>6</sup>. La majorité de la

population mondiale n'est pas immunisée contre cette infection émergente et la vaccination contre la COVID-19 apparaît comme la solution pour le long terme.

La vaccination en général a été considérée comme l'intervention sauvant le plus de vie depuis un siècle et s'est progressivement installée comme la meilleure solution contre les maladies infectieuses<sup>7</sup>. L'hésitation vaccinale est *ipso facto* considérée comme une des dix plus grandes menaces pour la santé par l'OMS. Cette dernière la définit comme « le fait de retarder ou de refuser une vaccination sûre malgré sa disponibilité [...] Plusieurs facteurs entrent en jeu, dont la désinformation, la complaisance, la commodité et la confiance »<sup>8</sup>. Le sentiment lié à la sécurité des vaccins est variable selon les pays. En 2016, la France semblait être le pays le plus hésitant vaccinal, avec 41 % de sceptiques contre 13 % de moyenne mondiale<sup>9</sup>. En mars 2020, 10 jours après le premier confinement, près de 25 % des 5 108 Français interrogés, représentants de la population générale, ont déclaré qu'ils refuseraient probablement ou certainement le vaccin contre la COVID-19 s'il existait<sup>10</sup>.

Les premiers résultats des essais de phase I et II ont été publiés en août et en novembre 2020<sup>11,12</sup>. En décembre, la Food and Drugs Administration (FDA) a rendu publics ses rapports comportant des données d'efficacité et de sûreté pour les vaccins de Pfizer-BioNTech<sup>®</sup> et de Moderna<sup>®</sup>, et la revue *The Lancet* a publié les données intermédiaires issues de l'essai clinique randomisé pour le vac-

cin ChAdOx1 nCoV-19<sup>13,14</sup>. À la demande du ministère de la Santé et des Solidarités et du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, et en coordination avec les hôpitaux et le Collège national des généralistes enseignants (CNGE), l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) a été chargé de mettre en place une infrastructure permettant de conduire des essais cliniques sur les vaccins contre la COVID-19 : COVREIVAC<sup>15</sup>.

Cette structure a pour objectifs (i) de mettre en place une plateforme nationale de recrutement de volontaires, (ii) de coordonner les centres investigateurs pour mener des essais industriels et académiques, (iii) de travailler sur l'acceptabilité vaccinale et (iv) de travailler en lien avec la pharmacovigilance pour évaluer la tolérance vaccinale. Le 30 novembre 2020, la Haute Autorité de santé (HAS) a proposé une stratégie vaccinale en cinq phases, avec priorité aux personnes les plus fragiles<sup>16</sup>. Les premières vaccinations contre la COVID-19 devraient avoir lieu en France en janvier 2021.

Le Premier ministre français a rappelé le rôle central des médecins généralistes dans cette vaccination. Selon un sondage BVA, 93 % des Français ont fait confiance à leur médecin généraliste pour leur état de santé pendant le premier confinement, et il est la porte d'entrée dans le système de santé pour 74 % d'entre eux<sup>17</sup>. Les médecins généralistes, et plus largement les soignants qui vont vacciner contre la COVID-19, vont répondre aux questions des usagers de la santé. Ainsi, en Australie, une lettre à destination des médecins généralistes avec l'objectif de « construire la confiance » et « d'optimiser l'information »<sup>18</sup> a été publiée.

L'objectif de cet article était de répondre aux questions autour du développement des vaccins, de la stratégie de vaccination, et de l'acceptabilité vaccinale. Les éléments développés ont pour objectif de faciliter la décision partagée entre le soignant et l'utilisateur de la santé<sup>19</sup>.

## DÉVELOPPEMENT VACCINAL EN PÉRIODE DE PANDMÉIE

Dès le début de la pandémie de COVID-19, une course s'est engagée au niveau mondial, grâce à des partenariats publics-

privés, pour mettre au point des vaccins efficaces et sûrs<sup>20</sup>. Au 2 décembre 2020, 214 vaccins sont répertoriés par l'OMS et en cours de développement, dont 51 sont en phase de développement clinique, c'est-à-dire au moins en phase I (Figure 1)<sup>21</sup>. Habituellement, le développement d'un vaccin prend entre 10 et 15 ans<sup>18</sup>. Ce temps habituel est décrit sur la Figure 1a et inclut (a) les phases précliniques (modèles cellulaires et animaux), (b) la phase I (sécurité sur des dizaines de volontaires), (c) la phase II (sécurité et immunogénicité sur des centaines de volontaires), (d) la phase III (efficacité et sécurité sur des milliers de volontaires), puis (e) la commercialisation après obtention des autorisations par les agences du médicament (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM en France) et la surveillance post-commercialisation des effets secondaires éventuels (phase IV). Pour la Covid-19, à peine 12 mois se sont écoulés entre la description des premiers cas de COVID-19 et les premières autorisations d'utilisation en urgence d'un vaccin (vaccin Pfizer/BioNTech au Royaume-Uni et aux États-Unis)<sup>22</sup>.

## COMMENT EST-IL POSSIBLE D'ACCÉLERER AUTANT LES CHOSES ?

Tout d'abord, l'épidémie de SARS en 2003 a aidé à déterminer le rôle de la protéine Spike et à en faire la cible de la vaccination<sup>23</sup>. De plus, en situation épidémique, les différentes phases pour le développement des vaccins se chevauchent (Figure 1b). L'évaluation de la sécurité et de l'efficacité au cours des essais cliniques respecte pour autant les règles habituelles de la recherche clinique vaccinale. Les processus d'autorisations ont été accélérés et la production vaccinale a été anticipée<sup>18</sup>.

La production elle-même peut être accélérée, selon le procédé appelé plateforme vaccinale, comme c'est le cas pour les plateformes vaccinales à ARN messager (ARNm). Ceci explique que les deux vaccins ayant communiqué les premiers leurs résultats d'efficacité et ayant fini leur phase III, étaient deux vaccins à ARNm (Pfizer/BioNTech<sup>®</sup> et Moderna<sup>®</sup>). Ces plateformes vaccinales, développées pour des ap-

proches vaccinales anticancéreuses et anti-infectieuses depuis plus de 20 ans, ne nécessitent pas de passer par des étapes utilisant les lignées cellulaires ou des œufs embryonnés, ce qui permet une production vaccinale rapide (encadré 1)<sup>24</sup>. D'autres essais cliniques sur des vaccins utilisant d'autres plateformes vaccinales sont également en cours. Il s'agit notamment des plateformes vaccinales (i) de type vecteur viral non répliquatif (par exemple vecteur Adenovirus en phase III : AstraZeneca<sup>®</sup> / Université d'Oxford ou Janssen) ; (ii) de type vaccin inactivé entier ou sous-unitaire (par exemple Sanofi/GSK en phase II).

La plupart des vaccins nécessitent deux injections<sup>21</sup>. Les vaccins ARNm exigent une conservation à - 80 °C pour le vaccin Pfizer/BioNTech et à - 20 °C pour le vaccin Moderna, avec possibilité pour ce dernier de conservation entre 2 et 8 °C pendant 30 jours et 12 heures à température ambiante.

Les premières communications concernant l'efficacité vaccinale des vaccins Pfizer/BioNTech<sup>®</sup>, Moderna<sup>®</sup> ou AstraZeneca<sup>®</sup>/Oxford, ont été réalisées par voie de presse. Les données concernant la phase II/III du vaccin Pfizer/BioNTech<sup>®</sup> ont été mises à disposition ensuite par la FDA et publiées dans le *New England Journal of Medicine*<sup>13,25</sup> ; AstraZeneca<sup>®</sup>/Oxford vient de publier ses données agrégées des essais de phase I/II, II/III et III (Royaume-Uni, Brésil, et Afrique du Sud)<sup>14</sup>. Pour le vaccin Moderna<sup>®</sup>, la FDA a également mis à disposition les données de l'essai de phase III, et des données d'immunogénicité chez le sujet âgé (petit effectif) ont été publiées<sup>12,26-28</sup>. À ce stade, l'efficacité décrite pour le vaccin Pfizer/BioNTech<sup>®</sup> est de 95 % sur toute la population (93,7 % chez les plus de 55 ans)<sup>13</sup>. Pour le vaccin d'AstraZeneca<sup>®</sup>/Oxford, l'efficacité publiée est globalement de 70 %, avec une efficacité plus importante chez les volontaires ayant reçu une 1/2 dose puis une dose pleine, par rapport à celle observée chez ceux ayant reçu 2 doses pleines. À ce stade, cette différence n'est pas encore complètement expliquée<sup>14</sup>. Pour Mo-

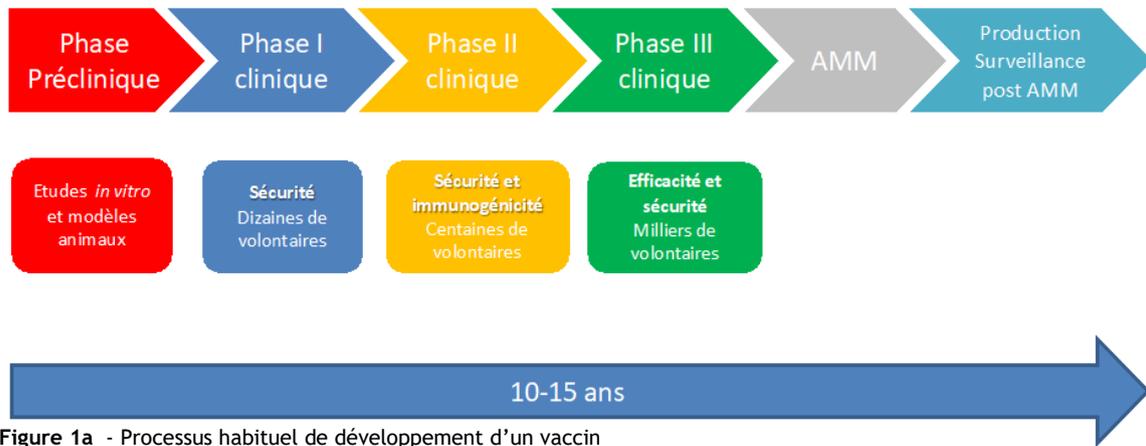
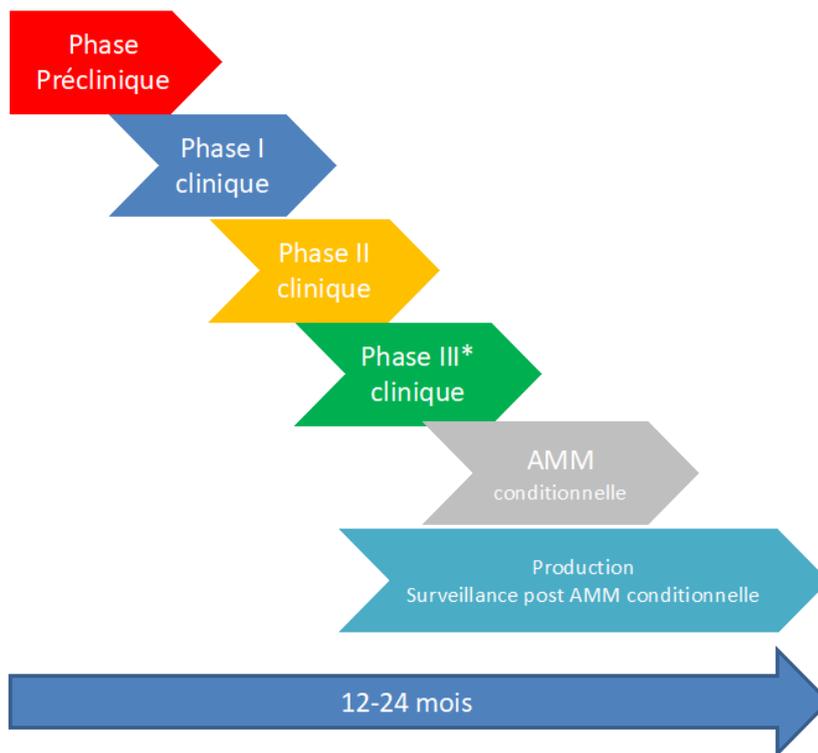


Figure 1a - Processus habituel de développement d'un vaccin



\*Les phases III incluent des dizaines de milliers de volontaires

L'accélération du développement vaccinal en période de pandémie est dû à la combinaison des phases, aux pré-autorisations et à la fabrication à grande échelle

Figure 1b - Développement d'un vaccin en situation épidémique

derna<sup>®</sup>, les données transmises à la FDA font état d'une efficacité de 94,5 % (IC95 = 86,5 - 97,8). Au-delà d'une immunité engendrant des anticorps neutralisants, il semble également

qu'une immunité cellulaire soit déclenchée pour ces 3 vaccins<sup>20</sup>.

Concernant la sécurité, les effets indésirables décrits pour ces vaccins sont essentielle-

ment des effets secondaires bénins et semblent plus ou moins marqués selon l'âge. Pour le vaccin de Pfizer/BioNTech<sup>®</sup>, une « réactogénicité » locale est décrite

chez plus de 60 % des volontaires après la 2<sup>e</sup> injection, et des signes généraux (fièvre, myalgies, asthénie) sont aussi rapportés avec une fréquence de l'ordre de 5 à 10 %<sup>13</sup>. Pour le vaccin AstraZeneca/Oxford<sup>®</sup>, une « réactogénicité » assez fréquente (> 60 %) est également décrite (douleur au point d'injection, sensation de fièvre, douleur musculaire)<sup>14</sup>. Les données de sécurité disponibles sont communiquées et sont surveillées y compris après la commercialisation<sup>13,14</sup>.

Chaque soignant et chaque citoyen peut déclarer tout événement indésirable survenant après une vaccination sur [https://signalement.social-sante.gouv.fr/psg\\_inm\\_utilisateurs/index.html#/accueil](https://signalement.social-sante.gouv.fr/psg_inm_utilisateurs/index.html#/accueil).

L'analyse des signalements est faite par le réseau des 31 Centres régionaux de pharmacovigilance, chacun ayant pour mission d'expertiser un type précis d'événement indésirable. Cette surveillance permettra de communiquer en toute transparence concernant la sécurité des vaccins contre la COVID-19.

## STRATEGIE DE PRIORISATION

Les vaccins ARN sont constitués d'ARN messenger codant pour la protéine Spike du SARS-CoV-2. Ces ARN synthétiques sont encapsulés dans des nanoparticules lipidiques qui les protègent de la destruction enzymatique (matériel fragile) et leur permettent d'entrer dans nos cellules. Ces ARNm ne sont pas infectieux et ne peuvent pas s'intégrer au génome (ADN), car l'Homme ne possède pas de transcriptase inverse. Les ARNm restent donc dans le cytoplasme cellulaire et codent pour la protéine Spike, qui servira donc d'antigène pour stimuler l'immunité cellulaire et humorale. Leur demi-vie est de quelques jours dans les cellules. Avant la pandémie de COVID-19, des vaccins à ARNm contre les virus Zika et Ebola, le Chikungunya et le Cytomégalovirus, étaient en phase d'évaluation clinique

Encadré 1. Les vaccins à ARNm (d'après Pardi *et al.*<sup>24</sup>)

## DES POPULATIONS À VACCINER

La mise en route d'une campagne de vaccination en situation épidémique, alors que le développement clinique des vaccins est toujours en cours, impose des contraintes organisa-

tionnelles. Ces contraintes sont, en partie, liées à la disponibilité des doses (période critique initiale, puis montée en puissance des approvisionnements et déploiement des dispositifs de vaccination), au conditionnement en flacons multidoses ou monodoses, et aux modalités de conservation (chaîne du froid).

Les politiques publiques définissent la stratégie de priorisation des populations à vacciner<sup>16</sup>. Tout d'abord il s'agit, en santé publique comme en pratique clinique, d'identifier les **populations à risque d'hospitalisation ou de décès dans la cadre de l'infection par le SARS-CoV-2**. L'âge constitue le facteur le plus fortement associé à ce risque. Les autres facteurs n'ont pas un poids aussi important, mais sont cumulatifs (encadré 2).

Il s'agit ensuite d'identifier les **populations à risque d'exposition à la maladie**. Ces populations sont stratifiées avec d'une part, les professionnels de santé (médicaux, auxiliaires médicaux, pharmaciens, brancardiers, pompiers, etc.) et les professionnels

(tableau 1) avec deux catégories de cibles : les usagers du système de soins et leurs soignants<sup>16,18</sup>.

Durant la **phase 1**, dite critique, sont vaccinés les résidents d'établissements accueillant des personnes âgées, les résidents en services de longs séjours, et les professionnels qui les soignent s'ils ont eux-mêmes un risque accru de forme grave/de décès (plus de 65 ans et/ou présence de comorbidités). Cette phase est placée sous la responsabilité des médecins coordonnateurs.

La **phase 2** est stratifiée en 3 temps : tous les sujets de plus de 75 ans, en commençant par ceux ayant des comorbidités, puis les sujets de 65 à 74 ans ayant des comorbidités, puis leurs soignants de plus de 50 ans ayant des comorbidités. Cette stratification implique la participation attentive des médecins généralistes dans le repérage des comorbidités.

A partir de la **phase 3**, la politique vaccinale diffuse au reste de la population à risque (plus de 50 ans et/ou comorbidités). L'ensemble des soignants est invité à la vaccination, ainsi que les professionnels non soignants des secteurs essentiels de l'économie (sécurité, éducation, alimentaire, bancaire, transports). La discrimination de ces dernières catégories reste sujette à discussion et la médecine du travail pourrait avoir un rôle important dans cette phase.

La **phase 4**, visant à cibler les populations marginalisées, précaires, sans domicile fixe, relève pour une partie de la médecine générale et pour une autre du tissu associatif et institutionnel touchant ce public peu accessible, ayant peu recours aux soins. Cette phase cible aussi les professionnels qui les accompagnent. La médecine du travail guide la vaccination des travailleurs en lieux clos (bâtiments, abattoirs). Le médecin généraliste pourrait contribuer à identifier les personnes à risque lié à l'habitat confiné. Cette période est à risque d'accroissement des inégalités en santé.

La **phase 5** élargit la campagne vaccinale à toute la population adulte non encore vaccinée.

- l'obésité (IMC > 30), particulièrement chez les plus jeunes,
- la BPCO et l'insuffisance respiratoire,
- l'hypertension artérielle compliquée,
- l'insuffisance cardiaque,
- le diabète (de type 1 et de type 2),
- l'insuffisance rénale chronique,
- les cancers et maladies hématologiques malignes, actifs ou de moins de 3 ans,
- la transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques,
- la trisomie 21.

Encadré 2. Les comorbidités à risque avéré d'hospitalisation ou de décès (d'après la HAS<sup>16</sup>)

des services à la personne ; d'autre part les personnes vivant en collectivité : les personnes âgées en résidence ou en établissement hospitalier pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), les détenus, les personnes handicapées vivant en foyer, les personnes en situation d'hébergement précaires.

En tenant compte de l'ensemble de ses objectifs, des contraintes et des modèles des autres pays, la HAS a proposé une planification en 5 phases



Phases	Effecteurs	Cibles (usagers) Cibles (professionnels)
Phase 1	Médecins coordonnateurs	Résidents en services de longs séjours.
		Les professionnels qui les soignent et qui présentent eux-mêmes un risque accru de forme grave/de décès (plus de 65 ans et/ou présence de comorbidités).
Phase 2 (en 3 temps)	MG	T1 : Tous les sujets de plus de 75 en commençant par ceux ayant des comorbidités,
		T2 : ... puis les sujets de 65 à 74 ans ayant des comorbidités,
		T3 : ... puis leurs soignants de plus de 50 ans ayant des comorbidités.
Phase 3	MG, MT	Population à risque (50 ans et/ou comorbidités)
		Ensemble des soignants et professionnels non soignants des secteurs essentiels de l'économie (sécurité, éducation, alimentaire, bancaire, transports)
Phase 4	Associations, MG, MT	Populations marginalisées, précaires, sans domicile fixe
		Professionnels accompagnant les publics précaires, travailleurs en lieux clos (bâtiments, abattoirs), personnes vivant en habitat confiné
Phase 5	MG	Toute la population adulte non encore vaccinée

Légende : MG médecins généralistes, MT médecins du travail

Tableau 1 - Phases chronologiques de la campagne vaccinale et populations cibles (d'après la HAS<sup>16</sup>)

## ACCEPTABILITÉ DU VACCIN CONTRE LA COVID-19

Le seuil d'immunité collective correspond à la proportion d'individus qui, ayant une immunité acquise, ne peuvent plus participer à la chaîne de transmission de l'agent pathogène. Il dépend directement du taux de reproduction de la maladie infectieuse (nombre de personnes infectées à partir d'un cas index : R0). Considérant que celui-ci est compris entre 2 et 3 pour les infections à SARS-CoV-2, ce seuil d'immunité collective s'établirait entre 50 et 67 %<sup>29</sup>. À titre de comparaison, avec un R0 compris entre 12 et 18, le seuil d'immunité collective pour la rougeole s'établit à plus de 90 %. Compte tenu des incertitudes quant à l'immunité naturelle post-infection par le SARS-CoV-2, il est encore difficile d'établir une cible pour le taux de couverture vaccinale. Toutefois, obtenir une immunité collective nécessite que la population accepte le vaccin. En France, l'hésitation vaccinale est très marquée<sup>9</sup>.

Concernant les intentions de vaccination contre la COVID-19 en France, elles étaient estimées à environ 75 % lors de la première vague épidémique<sup>10,30</sup> et 60 % en juin 2020<sup>31</sup>. Alors que les vaccins commencent à être disponibles, ces intentions ont été recueillies dans des

sondages d'opinion et sont comprises entre 40 et 60 %<sup>17,32,33</sup>. Les professionnels de santé médecins et pharmaciens avaient très majoritairement l'intention de se faire vacciner (au-delà de 85 %), alors que pour les infirmiers et aide-soignants les intentions n'atteignaient que 60 à 65 %<sup>34</sup>. Dans ce contexte de pathologie émergente, les principales barrières à la vaccination (par ordre de fréquence) sont les craintes sur la sécurité d'un vaccin, des doutes sur son efficacité, la crainte de développer la COVID-19 du fait de la vaccination, et une faible perception des risques liés à la COVID-19<sup>35</sup>.

En France, les femmes et les plus jeunes (moins de 30 ans) semblent moins prêts à se faire vacciner que les hommes et les plus de 30 ans<sup>30</sup>. Des motivations à la vaccination contre la COVID-19 ont été identifiées comme une perception forte de la gravité potentielle de l'infection et le risque accru d'être infecté<sup>30</sup>. Le souhait de retrouver une vie normale (sans mesures de restriction) est aussi apparu comme un motif d'acceptation de la vaccination contre la COVID-19<sup>32</sup>.

Dans un contexte d'épidémie liée à une émergence comme la grippe H1N1 en 2009, l'attitude (recommandation ou réticence envers la vaccination) des professionnels, notamment du médecin généraliste, contribue à

la prise de décision des individus<sup>36</sup>. Dans le contexte d'un vaccin développé à une vitesse « pandémique », il semble légitime d'avoir besoin d'informations fiables, actualisées sur l'efficacité du vaccin et sur sa sécurité, afin d'en discuter avec les usagers de la santé. Des outils spécifiques à la vaccination contre la COVID-19 devraient être déployés, comme le système d'information VAC-SI qui devrait permettre d'identifier les patients pour lesquels la vaccination sera recommandée, de tracer la consultation prévacinale et les vaccinations, et de déclarer les effets indésirables. À ce stade, plusieurs points restent en suspens et peuvent contribuer à un conflit décisionnel (encadré 3).

## CONCLUSION

Informers les patients sur la balance bénéfices-risques des vaccins contre la COVID-19 répond à la fois au modèle Evidence-based medicine (EBM) de la décision thérapeutique et à celle du modèle de décision partagée<sup>38</sup>. Ces deux modèles sont fortement corrélés aux 4 principes de l'éthique médicale en particulier celui de non-malfaisance (*primum non nocere*) avec la sécurité des vaccins et celui de bienfaisance avec son efficacité. Des données scientifiques cliniquement pertinentes et applicables au

patient singulier qui consulte son médecin, sous la forme d'une information appropriée permet au patient de faire un choix

éclairé répondant au principe d'autonomie. La stratégie de vaccination contre la COVID-19 mise en place par la HAS permet

d'assurer le principe de l'équité.

1. *Quelle est l'efficacité de la vaccination chez les sujets les plus âgés et les populations particulières (immunodéprimées, femmes enceintes, etc.) ?* Ces populations sont souvent exclues ou minoritaires dans les études de développement clinique et nécessiteraient la réalisation d'études complémentaires.
2. *Quelle est la durée de l'immunité vaccinale ?* Il est impossible de répondre à cette question actuellement. Elle nécessite la réalisation d'études de suivi de cohortes.
3. *Quel est l'intérêt de la vaccination sur la transmission ?* La plupart des essais cliniques vaccinaux ont choisi comme critère de jugement la survenue d'une COVID-19 symptomatique. Il existe peu de données avec une recherche systématique de SARS-CoV-2 chez les volontaires des essais cliniques permettant d'identifier les infections asymptomatiques. Le vaccin Moderna® semble réduire le risque d'infection asymptomatique dès la première dose. Ces résultats sont à confirmer.
4. *Les individus avec un antécédent de COVID-19 pourront-ils être vaccinés ?* Dans les études cliniques, des sujets ayant contracté le SARS-CoV-2 avec une sérologie positive ont pu recevoir le vaccin. Ils représentent probablement un faible pourcentage de participants pour lequel il est impossible de déterminer l'efficacité et la tolérance de la vaccination. Les données sur l'immunité naturelle à long terme ne sont pas encore complètement établies. Les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) conseillent la vaccination des sujets à risque ou professionnels de santé avec un antécédent de COVID-19, mais proposent aux patients ayant développé un COVID-19 récent (moins de 90 jours) de réaliser la vaccination ultérieurement. Les données sur l'immunité naturelle montrent une persistance de l'immunité au moins 90 jours après l'infection. À noter que les CDC ne recommandent pas la réalisation d'une sérologie ou d'un dépistage de l'infection avant vaccination<sup>37</sup>.
5. *Quelles modalités de prise de décision pour les personnes incapables de donner un consentement éclairé ?* Pour l'heure, il n'y a pas de disposition particulière pour cette population. Cependant, la ministre déléguée à l'autonomie a affirmé son attachement au consentement libre et éclairé quant à la vaccination contre la COVID-19. Le tuteur légal et/ou la personne de confiance ont probablement un rôle important dans cette situation.
6. *Existe-t-il des effets indésirables à long terme de vaccins contre la COVID-19 ?* La rapidité de développement des vaccins dans ce contexte d'urgence sanitaire ne permet pas d'avoir de recul. La surveillance *post* mise sur le marché est nécessaire. Toutefois, à l'image des autres vaccins, les effets indésirables surviennent habituellement à court terme.
7. *Qui va réaliser cette vaccination ?* Le médecin généraliste est la personne qui semble la plus appropriée pour réaliser cette vaccination auprès de sa patientèle. Néanmoins, le conditionnement en multidoses et les conditions particulières de conservation semblent peu adaptés à la pratique du médecin généraliste et comme du pharmacien d'officine. Une vaccination de masse dans des locaux dédiés pourrait, quant à elle, réduire son acceptabilité.

Encadré 3. Questions en suspens sur les vaccins contre la COVID-19

#### Résumé :

La population a de nombreuses questions sur les vaccins contre la COVID-19. Informer les médecins généralistes et les autres vaccinateurs permet de fournir aux usagers de la santé des informations claires et fiables supports d'une décision partagée. Ils constituent le rempart contre l'hésitation vaccinale de la population, mais peuvent se laisser contaminer par le doute s'ils ne disposent pas d'un argumentaire solide pour répondre aux interrogations des usagers de la santé.

**Mots-clés :** SARS-CoV-2, COVID-19, vaccination

#### Abstract:

The public has many questions about vaccines against COVID-19. Informing general practitioners and other vaccinators provides health care users with clear and reliable information to support a shared decision. They are the bulwark against population's vaccine hesitancy but can be contaminated by doubt if they do not have a solid argument to answer the questions of health users.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, vaccination

#### Références

1. World Health Organization. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Geneva: WHO, 2020. Disponible sur : [https://www.who.int/director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020](https://www.who.int/director-general-speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020) [consulté le 29 novembre 2020].
2. Johns Hopkins University Medicine. COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Disponible sur : <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> [consulté le 10 décembre 2020].
3. Santé publique France. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19

- en France et dans le Monde. Santé publique France : Saint-Denis, 2020. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde> [consulté le 4 décembre 2020].
4. Li Y, Campbell H, Kulkarni D, Harpur A, Nundy M, Wang X et al. The temporal association of introducing and lifting non-pharmaceutical interventions with the time-varying reproduction number (R) of SARS-CoV-2: a modelling study across 131 countries. *Lancet Infect Dis* 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30785-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30785-4).
  5. Institut national de la statistique et des

- études économiques. Un recul de l'activité économique de 25 % pendant le confinement. Paris : Insee, 2020. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4622442> [consulté le 4 décembre 2020].
6. Wang B, Lai J, Yan X, Jin F, Yi B, An C, et al. COVID-19 Clinical Trials Registered Worldwide for Drug Intervention: An Overview and Characteristic Analysis. *Drug Des Devel Ther* 2020;14:5097-5108.
  7. Allen A. Vaccine: the controversial story of medicine's greatest lifesaver. 1st ed. New York: W.W. Norton, 2007.
  8. World health organization. Ten threats to global health in 2019. Geneva: Who, 2019. Disponible sur : <https://>



- [www.who.int/news-room/feature-stories/ten-threats-to-global-health-in-2019](http://www.who.int/news-room/feature-stories/ten-threats-to-global-health-in-2019) [consulté le 10 décembre 2020].
9. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiaohong Z, et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine* 2016;12:295-301.
10. Peretti-Watel P, Seror V, Cortaredona S, et al. A future vaccination campaign against COVID-19 at risk of vaccine hesitancy and politicisation. *The Lancet Infectious Diseases* 2020;20:769-70.
11. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;396:467-78.
12. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020;383:1920-31.
13. Food and Drug and Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting December 10, 2020. White Oak: FDA, 2020. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/144245/download> [Consulté le 10 décembre 2020].
14. DPhil MV, Costa Clemens SA, Madhi S, Weckx LY, Folegatti PM, PK Aley, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet onlinefirst* 2020. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1).
15. Institut national de la santé et de la recherche médicale. COVIREIVAC-Devinez volontaire pour tester les vaccins COVID. Disponible sur : <https://www.covireivac.fr/vos-contacts/le-comite-scientifique-sur-les-vaccins-covid-19/> [consulté le 11 décembre 2020].
16. Haute autorité de santé. Vaccins Covid-19 : quelle stratégie de priorisation à l'initiation de la campagne ? Saint-Denis : HAS, 2020. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3221237/fr/vaccins-covid-19-quelle-strategie-de-priorisation-a-l-initiation-de-la-campagne](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221237/fr/vaccins-covid-19-quelle-strategie-de-priorisation-a-l-initiation-de-la-campagne) [consulté le 4 décembre 2020].
17. Le groupe BVA. BreakingWeb. La crise du covid-19 : quel impact sur la santé des français ? Disponible sur : <https://www.bva-group.com/sondages/crise-covid-19-impact-sante-francais/> [consulté le 10 décembre 2020].
18. Danchin M, Biezen R, Manski-Nankervis JA, Kaufman J, Leask J. Preparing the public for COVID-19 vaccines: How can general practitioners build vaccine confidence and optimise uptake for themselves and their patients? *Aust J Gen Pract* 2020;49(10):625-29.
19. Vallot S, Yana J, Moscova L, Fabre J, Brossier S, Aubin-Auger I, et al. La décision médicale partagée : quelle efficacité sur les résultats de santé ? *exercer* 2018;149:25-39.
20. Sharma O, Sultan AA, Ding H, Triggler CR. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. *Front Immunol Internet Frontiers*, 2020;11. Disponible sur : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.585354/full>.
21. World health organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Geneva: Who, 2020. Disponible sur : <https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> [consulté le 10 décembre 2020].
22. GOV.UK. UK authorises Pfizer/BioNTech COVID-19 vaccine. Disponible sur : <https://www.gov.uk/government/news/uk-authorises-pfizer-biontech-covid-19-vaccine> [consulté le 10 décembre 2020].
23. Oves M, Ravindran M, Rauf MA, Omaish Ansari M, Zahin M, Iyer AK, et al. Comparing and Contrasting MERS, SARS-CoV, and SARS-CoV-2: Prevention, Transmission, Management, and Vaccine Development. *Pathog Basel Switz* 2020 26;9(12).
24. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17:261-79.
25. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2020 Online ahead of print. Doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
26. Food and Drug and Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting December 17, 2020. White Oak: FDA, 2020. Disponible sur : <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-december-17-2020-meeting-announcement> [consulté le 17 décembre 2020].
27. Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2028436.
28. Widge AT, Roupael NG, Jackson LA, et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2032195.
29. Omer SB, Yildirim I, Forman HP. Herd Immunity and Implications for SARS-CoV-2 Control. *JAMA* 2020;324:2095-6.
30. Detoc M, Bruel S, Frappe P, Tardy B, Botelho-Nevers E, Gagneux-Brunon A. Intention to participate in a COVID-19 vaccine clinical trial and to get vaccinated against COVID-19 in France during the pandemic. *Vaccine* 2020;38:7002-6.
31. Lazarus JV, Ratzan SC, Palayew A, et al. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. *Nature Medicine* Nature Publishing Group 2020;1-4.
32. ELABE. Covid-19 : seuls 4 Français sur 10 envisagent de se faire vacciner. 2020. Disponible sur : <https://elabe.fr/vaccin-covid-19/> [consulté le 10 décembre 2020].
33. IFOP. Les Français et le COVID-19 : confiance dans le gouvernement et intention de se faire vacciner. Disponible sur : <https://www.ifop.com/publication/les-francais-et-le-covid-19-confiance-dans-le-gouvernement-et-intention-de-se-faire-vacciner/> [consulté le 10 décembre 2020].
34. Gagneux-Brunon A, Detoc M, Bruel S, et al. Intention to get vaccinations against COVID-19 in French healthcare workers during the first pandemic wave: a cross sectional survey. *J Hosp Infect* 2020;S0195-6701(20):30544-2.
35. Malik AA, McFadden SM, Elharake J, Omer SB. Determinants of COVID-19 vaccine acceptance in the US. *EClinical-Medicine* 2020;26:100495.
36. Ketterer F, Goffin Y, Boyer P, et al. Critères de décision du patient concernant la vaccination contre la grippe AH1N1, en Belgique et en France. *Presse Med* 2013;42:e63-8.
37. Centers for Disease Control and Prevention. ACIP Presentation Slides: December 11 and 12, 2020 Meeting. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2020-12-11.html> [consulté le 17 décembre 2020].
38. Boussageon R. Le raisonnement thérapeutique dans la démarche EBM. *exercer* 2020;167:406-16.