

COVID-19 : Point épidémiologique au 28 Janvier 2021  
Bulletin épidémiologique

Numéro 32

**Editorial : Vaccination et vitesse de mutation du SARS-COV-2.**

Avec l'installation de la pandémie dans la durée ; les vaccins, permis grâce à un extraordinaire progrès médical suscitent un grand espoir quant sa maîtrise.

Cependant cet espoir dépend aussi bien de la disponibilité du vaccin (couverture vaccinale), de son efficacité (durée de protection et impact sur les variants ) que des stratégies de sa mise œuvre couplées aux autres mesures de limitation de la propagation du virus.

La problématique est de réussir à contrôler l'épidémie avec le moins de contraintes possible.

Deux urgences semblent indiquer l'efficacité des stratégies de lutte contre SARSCOV-2.

**-Atténuer les effets sanitaires de l'épidémie par une vaccination** rapide des populations cibles.

'Dans cette phase initiale lors de laquelle un nombre très limité de doses sera disponible *"Les recommandations considèrent comme prioritaires les professionnels du soin et les personnes à risques de formes graves (en raison de leur âge et/ou comorbidité(s)) dans l'objectif de réduire les cas graves et de protéger les professionnels du risque d'infection vu leur exposition accrue au virus Sars-Cov-2" et, ainsi, de maintenir le fonctionnement du système de santé."*

Concernant le vaccin acquis par notre pays, **vaccin russe Gam-COVID-Vac (Sputnik V)** qui utilise deux vecteurs adénoviraux différents (un pour chaque injection), recombinaison pour produire la protéine S de SARS-CoV-2", précommandé par une cinquantaine de pays, a été validé sûr et efficace à plus de 91,6 % (parmi les vaccins plus performants) contre les formes symptomatiques du covid19 par des experts indépendants dans la revue médicale The Lancet publiés mardi 2 février 2021.

**-L'autre urgence, aujourd'hui est de continuer à réduire le nombre de cas d'infections par le sarscov2 par le recours au dépistage, au traçage des cas contacts, à l'isolement** et au soutien des personnes testées positives jusqu'à permettre la limitation des chaînes de contamination. L'arrivée des variants, une « épidémie dans l'épidémie », en est une préoccupation majeure, sachant que plus la transmission se fait plus le risque de mutations augmente.

Pour cette activité nous disposons d'équipes des SEMEP des EPSP formées au tracing et à l'utilisation d'outils informatique conçus et mis en application dans de nombreuses wilayas "covid-tracker" et "tracker -sentinel". Cette expérience donne des résultats probants, en identifiant à partir du cas signalé et/ou de ,chaque contrôle de contacts effectué , une population et un territoire à surveiller.

*"Cette pandémie a montré que quel que soit la stratégie aucune ne peut réussir si à la sortie de celui-ci une politique de tester tracer et isoler n'est pas mise en œuvre" ; soutenue par les mesures de contrôle prolongées pour réduire la transmission à commencer par les masques et la distanciation.*

**Pr. D. Zoughailech.**Sommaire

-Régions sanitaires.

-Région Est : Principaux indicateurs.

**-Vaccination contre COVID-19 :**

**\* Innocuité et efficacité d'un vaccin COVID-19 hétérologue à base de vecteurs rAd26 et rAd5: une analyse intermédiaire d'un essai de phase 3 contrôlé randomisé en Russie.**

**\*Veille documentaire.**

**- Célébration de la journée mondiale de lutte contre la cancer : Contrôler plutôt qu'éradiquer : les nouvelles stratégies de lutte contre le cancer.**

-A propos du bulletin.

## Régions sanitaires

### Principaux indicateurs

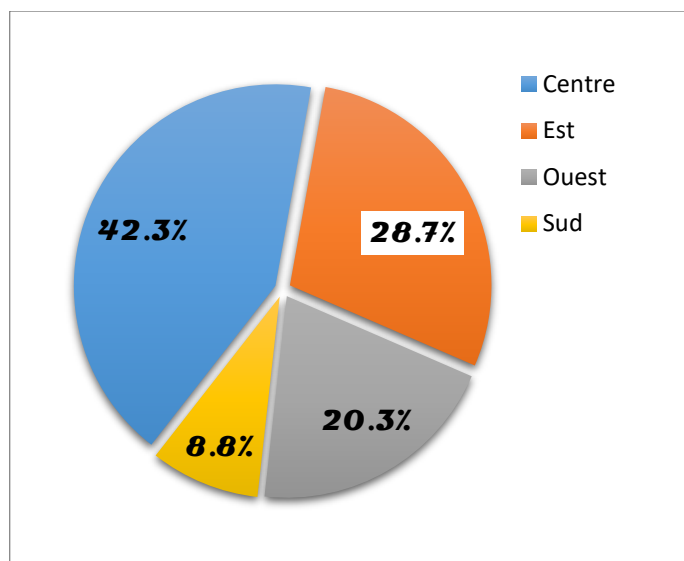


Fig 1: Proportion des cas confirmés COVID-19 par région sanitaire, Algérie, 28/01/2021

Tableau I: Répartition des cas confirmés et des décès COVID-19 par région sanitaire, Algérie, 28/01/2021

| Région sanitaire | Cas confirmés cumulés | Taux d'incidence (/100 000 hab) | Décès cumulés | % Décès |
|------------------|-----------------------|---------------------------------|---------------|---------|
| Centre           | 45 072                | 294.1                           | 1 345         | 3.0     |
| Est              | 30 570                | 238.5                           | 969           | 3.2     |
| Ouest            | 21 598                | 247.4                           | 272           | 1.3     |
| Sud              | 9 370                 | 163.7                           | 295           | 3.1     |
| Total            | 106 610               | 259.3                           | 2 881         | 2.7     |

## Est Algérien

### Principaux indicateurs

Au 28 Janvier 2021, **30 570** cas confirmés ont été enregistrés dans la région Est, avec **665** nouveaux cas entre 15 et 28 Janvier. Le taux d'incidence était de **238.5** par 100 000 hab.

La carte suivante représente le nombre des cas exprimé par 100 000 habitants.

Le taux de létalité par COVID-19 était de **3.2%** avec **969** décès enregistrés dans la région Est (**34%** de l'ensemble des décès par COVID-19 enregistré en Algérie).

La carte suivante représente le taux de létalité selon la wilaya.

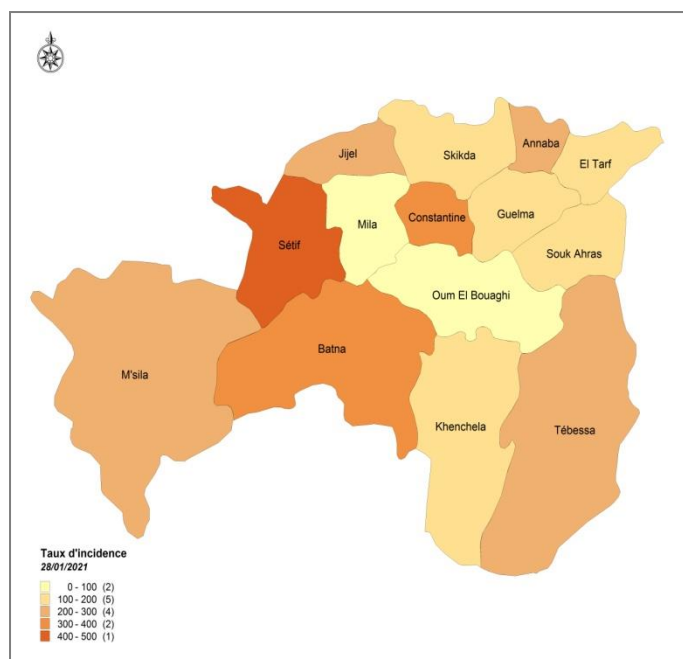


Fig 2: Répartition des cas confirmés COVID-19 par 100 000 habitants, Région Est, 28/01/2021

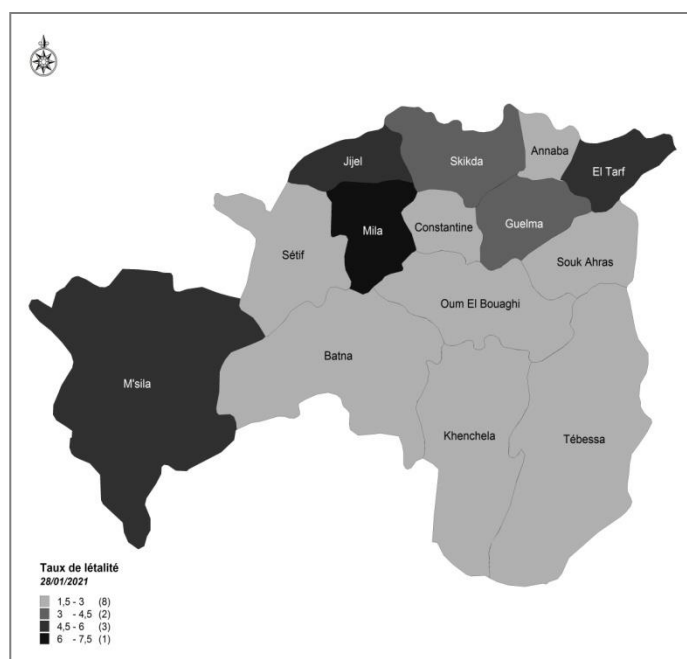


Fig 3: Répartition des proportions de décès COVID-19, Région Est, 28/01/2021

## Est Algérien

### Evolution des nouveaux cas par wilaya

La répartition du nombre **de nouveaux cas confirmés** durant les 02 semaines allant du 15 au 28 Janvier, ainsi que les **taux de changement** (ou **taux de variation**), pour les 14 wilayas de l'Est Algérien sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau II: Taux de variation des cas confirmés COVID-19 par wilaya**  
Région Est, 28/01/2021

| Wilaya         | Cas confirmés<br>15/01/2021-<br>21/01/2021 | Cas confirmés<br>22/01/2021-<br>28/01/2021 | Changement<br>(Valeur<br>absolue) | Changement<br>(Taux de variation)<br>% |
|----------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------|
| Sétif          | 37                                         | 16                                         | -21                               | -57                                    |
| Batna          | 32                                         | 18                                         | -14                               | -44                                    |
| Constantine    | 55                                         | 63                                         | 8                                 | +15                                    |
| Jijel          | 23                                         | 30                                         | 7                                 | +30                                    |
| M'sila         | 41                                         | 59                                         | 18                                | +44                                    |
| Annaba         | 18                                         | 24                                         | 6                                 | +33                                    |
| Tébessa        | 41                                         | 34                                         | -7                                | -17                                    |
| Oum El Bouaghi | 4                                          | 31                                         | 27                                | +675                                   |
| Skikda         | 6                                          | 11                                         | 5                                 | +83                                    |
| Guelma         | 12                                         | 34                                         | 22                                | +183                                   |
| Souk Ahras     | 8                                          | 15                                         | 7                                 | +88                                    |
| El Tarf        | 8                                          | 26                                         | 18                                | +225                                   |
| Khenchla       | 1                                          | 5                                          | 4                                 | +400                                   |
| Mila           | 6                                          | 7                                          | 1                                 | +17                                    |
| <b>Total</b>   | <b>292</b>                                 | <b>373</b>                                 | <b>81</b>                         | <b>28</b>                              |

Source des données : Le bulletin COVID-19 conçu par l'Institut national de santé publique.  
Disponible sur: <http://insp.dz>

# COVID-19: Vaccination

Innocuité et efficacité d'un vaccin COVID-19 hétérologue à base de vecteurs rAd26 et rAd5: une analyse intermédiaire d'un essai de phase 3 contrôlé randomisé en Russie

## Introduction

La pandémie COVID-19 a conduit à plus de 98 millions de cas confirmés et plus de 2 millions de décès (au moment de la publication). Il existe quelques vaccins sous licence provisoire contre le COVID-19, et les efforts mondiaux se concentrent sur le développement de vaccins sûrs et efficaces pour la prévention du COVID-19. Selon le projet de paysage de l'OMS sur les vaccins candidats COVID-19, 64 candidats sont en évaluation clinique (dont 13 en phase 3) et 173 en analyses précliniques. Les vaccins candidats de phase 3 comprennent une variété de plates-formes vaccinales: les vaccins vecteurs (Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology [NRCEM; this study], University of Oxford / AstraZeneca, CanSino Biological Inc / Beijing Institute of Biotechnology, et Janssen Pharmaceutical Companies), vaccins à base d'ARNm (Moderna / Institut national des allergies et des maladies infectieuses et BioNTech / Fosun Pharma / Pfizer), des vaccins inactivés (SinoVac, Wuhan Institute of Biological Products / Sinopharm, Beijing Institute of Biological Products / Sinopharm et Bharat Biotech) et des nanoparticules de protéines recombinantes avec adjuvant (Novavax).

La sécurité des vaccins à vecteur adénoviral a été largement étudiée et des médicaments thérapeutiques à base de vecteur adénoviral sont utilisés dans la pratique clinique.

Les antigènes délivrés par des vecteurs adénoviraux sont connus pour induire une immunité cellulaire et humorale après une seule immunisation, permettant leur utilisation comme outil de prophylaxie d'urgence en cas de pandémie. De plus, l'utilisation de deux immunisations donne une réponse immunitaire durable et durable.

Ces caractéristiques font des vaccins à base d'adénovirus recombinants déficients en réplication (rAd) des candidats appropriés pour les profils de produits cibles de l'OMS pour la protection à long terme des personnes à haut

risque de COVID-19 dans les contextes d'épidémie, car ils stimulent l'apparition rapide de l'immunité protectrice. Bien que les vecteurs adénoviraux puissent induire des réponses immunitaires contre les composants du vecteur et atténuer les réponses induites par l'antigène, la vaccination hétérologue prime-boost avec deux vecteurs différents permet de minimiser cet effet.

Ainsi, l'approche la plus efficace pour générer une réponse immunitaire puissante et de longue durée qui ne dépend pas de la présence d'une réponse immunitaire préexistante au vecteur est l'approche de vaccination hétérologue prime-boost. Nous avons utilisé cette approche lors du développement d'un vaccin pour la prévention du COVID-19.

Gam-COVID-Vac est un vaccin vectoriel combiné, basé sur rAd type 26 (rAd26) et rAd type 5 (rAd5) - tous deux porteurs du gène de la glycoprotéine S de pleine longueur du SRAS-CoV-2 (rAd26-S et rAd5 -S). rAd26-S et rAd5-S sont administrés séparément par voie intramusculaire à un intervalle de 21 jours. Les essais cliniques de phase 1/2 du vaccin ont été achevés en août 2020.

Les résultats ont montré que le vaccin était bien toléré et hautement immunogène chez les participants en bonne santé. En conséquence, le candidat vaccin a été provisoirement approuvé en Russie conformément à la législation nationale. Un tel enregistrement permet au vaccin d'être utilisé dans des groupes à haut risque, avec une pharmacovigilance améliorée, tandis qu'une étude d'efficacité post-commercialisation est menée. Ici, nous présentons les résultats préliminaires d'efficacité et de sécurité d'une étude multicentrique de phase 3 utilisant Gam-COVID-Vac chez l'adulte, avec sous-analyse d'adultes de plus de 60 ans.

## Méthodes

### Conception de l'étude et participants

Il s'agit d'un essai de phase 3 randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo,

multicentrique, visant à évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin vectoriel combiné Gam-COVID-Vac contre le COVID-19 induit par le SRAS-CoV-2 chez les adultes, fait dans 25 hôpitaux et polycliniques de Moscou, Russie ( annexe pp 14-15 ). Seuls les sites accrédités par le ministère de la Santé de la Fédération de Russie pour la conduite de recherches cliniques ont été approuvés pour la participation. Le protocole d'essai a été examiné et approuvé par les autorités compétentes appropriées, y compris le Département d'État de la réglementation de la circulation des médicaments du ministère de la Santé de la Fédération de Russie (numéro d'approbation 450 du 25 août 2020), le Comité d'éthique indépendant de la ville de Moscou et comités d'éthique locaux des sites cliniques.

L'étude a utilisé des stratégies de recrutement qui comprenaient l'utilisation de la plate-forme en ligne du gouvernement de Moscou et de ses centres d'appels, la sensibilisation de la communauté et les efforts de recrutement par des sites cliniques approuvés pour atteindre un niveau élevé de participation à l'étude. L'étude a impliqué toutes les personnes ayant signé un consentement éclairé et réussi le dépistage.

Les critères d'admissibilité étaient l'âge de 18 ans ou plus; des résultats négatifs aux tests VIH, hépatites B et C et syphilis; tests négatifs anti-SARS-CoV-2 IgM et IgG et PCR SARS-CoV-2; pas d'antécédents de COVID-19; aucun contact avec quiconque avec COVID-19 au cours des 14 jours précédents; consentir à utiliser des méthodes contraceptives efficaces; test de grossesse urinaire négatif (pour les femmes en âge de procréer); tests de dépistage de drogues et d'alcool négatifs lors de la visite de dépistage; aucun antécédent de réactions induites par le vaccin; et aucune maladie infectieuse ou respiratoire aiguë dans les 14 jours précédant l'inscription.

Les critères d'exclusion étaient toute vaccination dans les 30 jours précédant l'inscription; stéroïdes ou immunoglobulines dans les 30 jours précédant l'inscription; immunosuppression dans les 3 mois précédant le recrutement; grossesse ou allaitement; syndrome coronarien aigu ou accident vasculaire cérébral dans l'année précédant l'inscription; tuberculose ou infections

systémiques chroniques; allergie ou hypersensibilité au médicament ou aux composants; néoplasmes; don de sang dans les 2 mois précédant l'inscription; splénectomie; neutropénie, agranulocytose, hémorragie importante, anémie sévère ou immunodéficiência dans les 6 mois précédant le recrutement; forme active d'une maladie causée par le VIH, la syphilis ou l'hépatite B ou C; anorexie ou carence en protéines; gros tatouages au site d'injection; antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme; participation à tout autre essai clinique; le personnel du centre d'étude ou d'autres employés directement impliqués dans l'essai ou leurs familles; ou toute autre condition jugée problématique par le médecin de l'étude. Tous les participants ont fourni un consentement éclairé signé pour être inclus dans la base de données pour la participation à l'étude.

### **Randomisation et masquage**

Les participants inscrits ont été divisés en cinq strates d'âge (18 à 30 ans, 31 à 40 ans, 41 à 50 ans, 51 à 60 ans et > 60 ans) et ont été affectés à deux groupes d'étude à l'aide du site Web interactif stratifié (taille de bloc 4). Randomisation du système de réponse (IWRS) dans un rapport de 3: 1 au groupe vaccin ou au groupe placebo. Les participants à l'étude ont reçu des numéros de randomisation uniques qui sont restés inchangés tout au long de l'étude. Le statisticien a généré une séquence selon laquelle le médicament a été marqué. Le médicament et le placebo étaient apparemment indiscernables (emballage, étiquette et contenu). Les enquêteurs, les participants et tout le personnel de l'étude ont été masqués pour une affectation de groupe.

### **Procédures**

Tous les participants qui ont consenti à participer ont assisté à une visite de dépistage pour un examen physique, des contrôles des signes vitaux (p. Ex., Tension artérielle, fréquence cardiaque et température), et des tests sanguins pour les infections (VIH, hépatites B et C, et syphilis) et la collecte de caractéristiques d'immunogénicité de base. Des tests d'urine pour les drogues et l'alcool ont été effectués chez tous les volontaires et des tests de grossesse ont été effectués chez les femmes. Des tests PCR sur écouvillon SARS-

CoV-2 ont également été effectués lors du dépistage par le laboratoire central de Moscou pour exclure les participants atteints de COVID-19. Lors du dépistage, les informations sur la présence de maladies concomitantes et le groupe à risque d'infection par le SRAS-CoV-2 ont été saisies dans les formulaires de rapport de cas des participants. Le risque élevé désigne ceux dont le travail implique une interaction avec des patients avec un diagnostic confirmé de COVID-19; le risque moyen est celui qui a des contacts professionnels avec un grand nombre de personnes, comme les médecins généralistes, les travailleurs sociaux et les vendeurs; et le risque général désigne ceux qui ne présentent aucun risque supplémentaire lié à leurs activités professionnelles. La durée prévue de participation des individus à l'essai était de 180 jours après la première dose du vaccin ou du placebo. Une visite de dépistage et cinq visites sur place dans un site clinique au cours de l'essai étaient prévues.

Le vaccin comprend deux composants de vecteur, rAd26-S et rAd5-S. Une dose complète du vaccin était de  $10^{11}$  particules virales par dose pour chaque adénovirus recombinant;  $0,5 \text{ mL}$  / dose pour injection intramusculaire. Le placebo consiste en la composition du tampon du vaccin, mais sans les adénovirus recombinants, constituée pour être égale au volume du vaccin. Le vaccin et le placebo ont été développés, fabriqués et stockés par Gamaleya NRCEM (Moscou, Russie) conformément aux bonnes pratiques de fabrication. Le vaccin et le placebo ont été utilisés sous forme liquide (congelée). Les compositions du vaccin et du placebo sont décrites en annexe (p 1). Le vaccin (première dose rAd26, deuxième dose rAd5) ou le placebo ont été administrés par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde avec un intervalle de 21 jours entre les doses.

Des visites d'observation ultérieures ont été planifiées pour le jour 28 ( $\pm 2$  jours), le jour 42 ( $\pm 2$  jours) et le jour 180 ( $\pm 14$  jours). Au cours des visites d'observation, les signes vitaux ont été évalués chez tous les participants à l'essai et les changements dans l'état et le bien-être des participants par rapport à la visite précédente ont été enregistrés. Un test PCR a été réalisé en association avec l'examen clinique le jour de la deuxième dose (jour 21) pour le diagnostic des cas

de COVID-19 symptomatiques et asymptomatiques. En présence de signes cliniques d'infection respiratoire et d'un test PCR positif, le participant ne serait pas vacciné avec la deuxième dose et a été référé au personnel médical pour le traitement du COVID-19. Les participants sans signes d'infection respiratoire ont été vaccinés avant la réception des résultats de la PCR. Dans le cas d'un résultat de test PCR positif, les participants ont été classés comme asymptomatiques et n'ont pas été comptés comme cas de COVID-19 dans l'analyse d'efficacité, conformément au protocole. Au cours de l'essai, mis à part la visite de dépistage et le jour de la deuxième dose, aucun test PCR supplémentaire n'a été effectué, sauf lorsque les symptômes du COVID-19 ont été signalés par les participants.

Le parrain a organisé des visites d'observation supplémentaires à distance sous forme de consultations de télémedecine. Des consultations de télémedecine non programmées ont été encouragées pour les plaintes ou les questions des participants sur les procédures de l'étude. Tous les participants ont reçu des contacts de l'équipe d'étude lors de la signature du consentement éclairé et ont été invités à contacter l'équipe au besoin, mais principalement à signaler tout signe ou symptôme pouvant indiquer un événement indésirable. Tous les participants se sont également vu proposer des journaux électroniques à installer sur leurs téléphones intelligents pour surveiller leur état de santé. Les informations des participants qui ont choisi de ne pas utiliser les journaux électroniques ont été collectées par le personnel du site via la technologie de téléconsultation. Les données recueillies lors de ces consultations de télémedecine ont été saisies par les enquêteurs du site directement dans le dossier médical du participant.

Une plate-forme de dossier de santé électronique (DSE) à l'échelle de la ville - le système unifié d'information médicale et d'analyse (UMIAS) est en place à Moscou. Le DSE UMIA est un dossier médical électronique contrôlé utilisé par tous les établissements de santé de Moscou pour la fourniture de soins aux résidents de Moscou. Les DSE des participants à l'essai ont été mis à jour pour indiquer leur participation à l'essai et ont été utilisés comme source pour la saisie

électronique des données et la vérification des données sources par les moniteurs des organismes de recherche sous contrat. En plus des visites et des téléconsultations définies par le protocole, les chercheurs principaux et les équipes d'étude ont pu suivre l'état des patients via cette plateforme de DSE à l'échelle de la ville, y compris une éventuelle admission à l'hôpital et l'utilisation des services ambulatoires. Les journaux électroniques des participants qui ont accepté d'utiliser les journaux électroniques ont également été intégrés dans le DSE de l'UMIAS. Pour les participants qui ont choisi de ne pas utiliser les journaux électroniques, les données sur le statut des participants ont été recueillies par le personnel du site via des téléconsultations et saisies dans le DSE par les enquêteurs du site. Tous les événements indésirables ont été suivis par un investigateur clinique jusqu'à résolution et ont été examinés par le comité de sécurité et de surveillance des données et vérifiés par le moniteur de l'essai. Lorsque COVID-19 a été suspecté, les participants ont été évalués selon les protocoles de diagnostic COVID-19, y compris les tests PCR dans un laboratoire central à Moscou. La gravité de la maladie a été établie lors de la confirmation du diagnostic de COVID-19 par les investigateurs du site. Une description des critères d'évaluation de la gravité du COVID-19 se trouve en annexe (p 2).

L'étude a été organisée et contrôlée par la branche de Moscou de l'organisation néerlandaise de recherche sous contrat Crocus Medical. La gestion des données se fait via le système DM 365 MainEDC (développé par Data Management 365), une puissante plate-forme cloud intégrée pour inclure les fonctions de collecte de données, les techniques avancées de randomisation, le contrôle total de l'approvisionnement et de la distribution des médicaments et les journaux électroniques des patients (capture de données électroniques, IWRS, approvisionnement en médicaments, et résultats électroniques rapportés par les patients). Le système est conforme à toutes les réglementations internationales applicables, y compris le Code of Federal Regulations Title 21 Part 11, Good Clinical Practice, Good Automated Manufacturing Practice 5, Health Insurance Portability and Accountability, et General Data Protection Regulation. Le système permet la collecte et la

validation des données cliniques dans les essais cliniques à forte charge et prend en charge les processus de surveillance centralisée et de surveillance basée sur les risques, le codage automatisé avec le Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), WHODrug,

Un prélèvement sanguin a été effectué le jour de la vaccination immédiatement avant l'administration du médicament à l'étude. Le prélèvement sanguin pour l'évaluation des paramètres d'immunogénicité n'a été effectué que dans certains centres d'étude, sélectionnés sur la base de la chaîne logistique pour la livraison du biomatériau au laboratoire central où le traitement primaire du sang a été effectué (collecte de sérums, aliquotage et congélation). Des échantillons de sang pour l'analyse des IgG spécifiques à l'antigène devraient être prélevés sur un maximum de 9520 participants à l'essai avant la fin de l'essai.

L'immunogénicité a été analysée comme décrit précédemment.

En bref, la réponse immunitaire humorale spécifique de l'antigène a été analysée le jour de la première vaccination et le jour 42. Le titre des anticorps spécifiques des glycoprotéines dans le sérum a été vérifié par ELISA. Pour tester les IgG anti-SRAS-CoV-2, nous avons utilisé un ELISA qui a été développé à Gamaleya NRCM et enregistré pour une utilisation clinique en Russie (P3H 2020/10393 2020-05-18). L'ELISA mesure les IgG spécifiques au domaine de liaison au récepteur (RBD) de la glycoprotéine SRAS-CoV-2 S. Le titre des anticorps neutralisants a été mesuré le jour de la première vaccination et au jour 42 par un test de microneutralisation utilisant le SARS-CoV-2 (hCoV -19 / Russia / Moscow\_PMVL-1/2020) dans une plaque 96 puits et une dose infectieuse à 50% de culture tissulaire (TCID<sub>50</sub>) de 100. Le taux de séroconversion a été calculé comme une multiplication par quatre du titre à 42 jours par rapport à la veille de la première vaccination. La réponse immunitaire à médiation cellulaire a été mesurée le jour de la première vaccination et le jour 28 par quantification de la sécrétion d'IFN-γ lors de la restimulation de l'antigène dans une culture de cellules mononucléées du sang périphérique.



## Résultats

Le critère de jugement principal était la proportion de participants avec COVID-19 confirmé par PCR à partir du jour 21 après avoir reçu la première dose. Les critères de jugement secondaires étaient la gravité du COVID-19; modifications des taux d'anticorps contre la glycoprotéine S du SRAS-CoV-2; proportion de participants ayant des anticorps contre la protéine N du SRAS-CoV-2; modifications des titres d'anticorps neutralisants du SRAS-CoV-2 (augmentation des titres); modifications du niveau d'immunité cellulaire spécifique de l'antigène (augmentation de la réponse immunitaire à médiation cellulaire à l'antigène); et l'incidence et la gravité des événements indésirables. Les événements indésirables graves ont été diagnostiqués sur la base de l'événement nécessitant une hospitalisation. Ici, nous rapportons les résultats préliminaires sur le critère de jugement principal, l'incidence et la gravité des événements indésirables, l'immunogénicité et la sécurité.

### Analyses statistiques

Dans cette analyse intermédiaire, nous présentons les données d'efficacité au point de confirmation de 78 cas de COVID-19 chez les participants après avoir reçu la deuxième dose, comme stipulé par le protocole.

Dans cette étude, le critère d'évaluation principal est la proportion de participants sans COVID-19 confirmée par des tests de laboratoire au cours de l'étude. La fréquence du COVID-19 dans la population générale, et donc la fréquence attendue dans notre groupe placebo, est de 20 personnes pour 1000 ou 2 · 0%. L'étude vise à montrer que la proportion de participants atteints de COVID-19 sera au moins un tiers inférieure dans le groupe d'intervention par rapport au groupe témoin (odds ratio [OR] pour l'hypothèse nulle de 0,67) - c'est-à-dire la limite supérieure de l'IC à 95% pour le RO ne doit pas dépasser 0,67. La valeur attendue de l'effet est d'environ 0,500 (OU pour l'hypothèse alternative de 0,500). Avec une population d'étude prévue de 40 000 participants et une randomisation du vaccin 3: 1 vers un placebo, la puissance de l'étude sera de 85%, avec un niveau de signification statistique unilatéral de 0 · 025.

Le protocole de l'étude n'a pas à l'origine prédéfini un nombre cible d'événements dans cet essai. Cependant, en raison de l'augmentation de l'incidence du COVID-19 en Russie, des modifications ont été apportées au protocole de l'essai clinique le 5 novembre 2020, y compris une analyse intermédiaire pour calculer de manière préliminaire l'efficacité du vaccin et établir la pertinence éthique de l'inclusion ultérieure du groupe placebo dans l'essai dans le contexte d'une pandémie croissante si le vaccin est efficace. Trois analyses intermédiaires ont été effectuées lorsque 20, 39 et 78 cas documentés de COVID-19 s'étaient produits dans les deux groupes combinés. Notre estimation prudente originale de l'efficacité était de 50%. Si l'efficacité était d'au moins 70%, alors une différence statistiquement significative entre les groupes serait détectée lorsqu'au moins 20 événements étaient atteints dans les deux groupes. Si l'efficacité était de 65%,

L'OR et l'IC à 95% ont été calculés selon les méthodes décrites précédemment.

Le critère d'évaluation principal a été calculé à l'aide de la formule suivante: efficacité du vaccin (%) = (1 - OR) × 100, où l'OR est le suivant:

$$OR = a \times d / b \times c$$

où a est le nombre de participants vaccinés avec COVID-19, b est le nombre de participants vaccinés sans COVID-19, c est le nombre de participants non vaccinés avec COVID-19, et d est le nombre de participants non vaccinés sans COVID-19.

Les OR et les IC à 95% ont été obtenus par la méthode Baptista-Pike, les valeurs p ont été obtenues par le test  $\chi^2$  ou le test exact de Fisher (si la fréquence attendue dans une cellule est <5). L'incidence cumulée est présentée selon la méthode de Kaplan-Meier.

Dans l'analyse de tolérance, les événements indésirables ont été codés à l'aide de MedDRA, version 23.0. Les événements indésirables ont été présentés par groupe, système d'organe et classe, et terme préféré. La normalité de la distribution des données a été évaluée avec le test d'Agostino-Pearson dans l'analyse des données quantitatives (analyses d'immunogénicité). Dans l'analyse de l'immunogénicité (analyse des données



paramétriques) dans le cas où deux groupes de données étaient comparés, le test Mann-Whitney U a été utilisé (par exemple, le groupe vaccin vs groupe placebo ou hommes vs femmes) pour les échantillons non appariés et le test de rang signé de Wilcoxon pour les échantillons appariés (par exemple, données de réponse cellulaire les jours avant et après la vaccination). Lors de la comparaison de plusieurs groupes de données (par exemple, des strates d'âge), le test de Kruskal-Wallis a été utilisé. Pour comparer les indicateurs de fréquence entre les groupes, le test  $\chi^2$  et, si nécessaire, le test exact de Fisher ont été utilisés (si la fréquence attendue dans l'une des cellules était <5).

L'analyse des résultats primaires comprenait tous les participants qui avaient reçu au moins deux doses au moment du verrouillage de la base de données et suivi le protocole sans violation. L'analyse des événements indésirables graves a inclus tous les participants qui avaient reçu au moins une dose au moment du verrouillage de la base de données et suivi le protocole sans violation. L'analyse de sécurité (y compris les événements indésirables rares) a inclus tous les participants qui avaient reçu deux doses et pour lesquels toutes les données disponibles ont été vérifiées dans le formulaire de rapport de cas au moment du verrouillage de la base de données. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide de Stata, version 14, et GraphPad Prism, version 9.0. Cet essai est enregistré auprès de [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04530396) ( [NCT04530396](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04530396) ).

### Rôle de la source de financement

Le bailleur de fonds n'a joué aucun rôle dans la conception de l'étude, la collecte de données, l'analyse des données, l'interprétation des données ou la rédaction du rapport.

### Résultats

Entre le 7 septembre et le 24 novembre 2020, 21 977 adultes étaient éligibles et assignés au hasard pour recevoir un placebo (n = 5476) ou un vaccin (n = 16501).

Le premier verrouillage de la base de données a eu lieu le 18 novembre 2020, lorsque 20 cas de COVID-19 ont été signalés. L'analyse de sécurité

intermédiaire (analyse des événements indésirables rares) a été réalisée avec des données jusqu'au premier verrouillage de la base de données. Comme il y avait une augmentation de l'incidence du COVID-19 à Moscou en novembre, le deuxième verrouillage de la base de données a été effectué le 24 novembre 2020, lorsque 78 cas de COVID-19 avaient été signalés. Les données pour l'analyse intermédiaire de l'efficacité et l'analyse des événements indésirables graves sont présentées jusqu'au deuxième verrouillage de la base de données.

74 participants du groupe vaccin et 41 du groupe placebo ont été exclus des analyses ( [figure 1](#) ). Cette analyse préliminaire a inclus 16 427 participants dans le groupe vaccin et 5435 dans le groupe placebo, qui ont reçu au moins une dose et ont continué à participer à l'essai. 14964 dans le groupe vaccin et 4902 dans le groupe placebo avaient reçu deux doses au moment du verrouillage de la base de données (24 novembre 2020) et ont été inclus dans l'analyse des résultats primaires ( [tableau 1](#) ). Le délai médian entre les participants recevant la première dose et la date de verrouillage de la base de données était de 48 jours (IQR 39-58). Parmi les participants qui ont reçu deux doses, l'âge moyen était de 45,3 ans (ET 12,0) dans le groupe vaccin et de 45,3 ans (ET 11,9) dans le groupe placebo; la distribution par sexe (p = 0,619), l'incidence des maladies concomitantes (p = 0,420) et le risque d'infection (p = 0,851) étaient similaires entre les deux groupes ( [tableau 1](#) ).

À partir de 21 jours après la première dose de vaccin (le jour de la dose 2), 16 cas de COVID-19 ont été confirmés dans le groupe vaccin (sur 14 964 participants; 0,1%) et 62 cas ont été confirmés dans le groupe placebo (sur 4902 participants; 1,3%); L'efficacité du vaccin était de 91,6% (IC à 95% 85,6–95,2; [tableau 2](#) ). L'efficacité du vaccin observée était supérieure à 87% dans tous les sous-groupes d'âge et de sexe. Notamment, l'efficacité du vaccin était de 91,8% (67,1–98,3) chez les participants âgés de plus de 60 ans. Il n'y a eu aucun cas (groupe vaccin) et 20 cas (groupe placebo) de COVID-19 modéré ou sévère confirmé au moins 21 jours après la première dose; ainsi, l'efficacité du vaccin contre le COVID-19 modéré ou sévère était de 100% (94,1–100).

4–100 · 0). De 15 à 21 jours après la première dose, l'efficacité était de 73,6% ( $p = 0 \cdot 048$ ), puis à partir du jour 21, l'efficacité était de 100% ( $p < 0 \cdot 0001$ ; [annexe p 11](#)).

97 cas confirmés de COVID-19 (63 dans le groupe vaccin et 34 dans le groupe placebo) ne sont pas pris en compte dans l'analyse du critère principal car ils sont survenus moins de 21 jours après la dose 1 (c'est-à-dire avant la dose 2; [tableau 2](#), [figure 2](#)). L'efficacité estimée du vaccin contre le COVID-19 confirmé survenant à tout moment après la dose 1 était de 73 · 1% (IC à 95% 63 · 7–80 · 1). Notamment, dans le groupe vaccin, la plupart des cas de COVID-19 sont survenus avant la dose 2. Les taux d'apparition de la maladie étaient similaires pour le groupe vaccin et placebo jusqu'à environ 16 à 18 jours après la dose 1, après quoi, l'apparition précoce de la protection a conduit à la le nombre de cas dans le groupe vacciné augmente beaucoup plus lentement que dans le groupe placebo ([figure 2](#)).

L'analyse provisoire d'immunogénicité comprenait des échantillons transférés du laboratoire central qui ont été collectés avant le 30 novembre 2020 et a montré que le vaccin induit une réponse immunitaire chez les participants. Avant la première vaccination, aucun anticorps spécifique à la RBD (sur 456 participants testés) ou anticorps neutralisant le virus (sur 100 participants testés) n'a été détecté dans le sérum sanguin des participants. Dans l'analyse de la réponse immunitaire humorale, des échantillons de sérum de 456 participants (342 du groupe vaccin et 114 du groupe placebo) ont été analysés pour la présence d'anticorps spécifiques au domaine de liaison au récepteur de la glycoprotéine S du SRAS-CoV-2 42 jours dès le début de la vaccination ([figure 3](#)UNE). Dans le groupe vaccin, des IgG spécifiques à la RBD ont été détectées dans 336 (98%) des 342 échantillons, avec un titre moyen géométrique (GMT) de 8996 (IC à 95% 7610–10 635) et un taux de séroconversion de 98 · 25%. Dans le groupe placebo, des IgG spécifiques à la RBD ont été détectées dans 17 (15%) des 114 échantillons, avec un GMT de 30 · 55 (20 · 18–46 · 26) et un taux de séroconversion de 14 · 91% ( $p < 0 \cdot 0001$  vs le groupe vacciné). En comparant le niveau d'anticorps spécifiques à la RBD entre les

strates d'âge, nous avons noté que le groupe des 18-30 ans (hommes et femmes combinés) avait un GMT significativement plus élevé que les autres groupes d'âge ( $p = 0 \cdot 0065$ ). Il n'y avait aucune différence entre les autres groupes d'âge ( $p = 0,343$ ). Les niveaux d'anticorps ne différaient pas significativement entre les hommes ( $n = 179$ ) et les femmes ( $n = 159$ ;  $p = 0 \cdot 258$ ). Des statistiques descriptives par strate d'âge et sexe sont en [annexe \(p 3\)](#).

Pour évaluer l'induction d'une réponse immunitaire humorale, des échantillons de sérum de 100 participants ont été analysés pour la présence d'anticorps neutralisants au jour 42 après la première vaccination ([figure 3 B](#)); le GMT des anticorps neutralisants était de 44,5 (IC à 95% 31,8–62,2) et le taux de séroconversion était de 95,83% dans le groupe vacciné. Les MGT dans le groupe placebo étaient de 1 · 6 (1 · 12–2 · 19) et le taux de séroconversion était de 7 · 14%, ce qui était significativement inférieur à celui du groupe vaccin ( $p < 0 \cdot 0001$ ). Les niveaux d'anticorps neutralisants étaient similaires entre les strates d'âge ( $p = 0,222$ ) et entre les hommes et les femmes ( $p = 0,639$ ). Des statistiques descriptives par strate d'âge et par sexe sont en [annexe \(p 3\)](#).

La réponse immunitaire cellulaire chez les participants a été caractérisée par la sécrétion d'IFN- $\gamma$  des cellules mononucléées du sang périphérique lors de la restimulation de la glycoprotéine S SARS-CoV-2 en culture. Pour évaluer la réponse immunitaire cellulaire, des échantillons de sérum de 58 participants (44 du groupe vaccin et 14 du groupe placebo) ont été analysés. Au 28e jour après la première vaccination, tous les participants du groupe vacciné avaient des taux de sécrétion d'IFN- $\gamma$  significativement plus élevés lors de la restimulation de l'antigène (médiane 32,77 pg / mL [IQR 13,94–50,76]) par rapport au jour d'administration de la première dose ([figure 4](#)). Les statistiques descriptives des réponses immunitaires IFN- $\gamma$  se trouvent en [annexe \(p 4\)](#).

Les analyses de l'innocuité générale et des événements indésirables rares ont inclus 12 296 participants qui ont reçu les deux doses jusqu'au verrouillage de la base de données le 18 novembre 2020. Les événements indésirables les plus courants étaient les maladies pseudo-grippales, les

réactions au site d'injection, les maux de tête et l'asthénie. La plupart des événements indésirables rapportés (7485 [94 · 0%] sur 7966) étaient de grade 1; 451 étaient de grade 2 (5 · 66%) et 30 étaient de grade 3 (0 · 38%). 122 événements indésirables rares ont été rapportés dans l'étude (91 dans le groupe vaccin et 31 dans le groupe placebo; [annexe pp 8–9](#)).

L'analyse des événements indésirables graves a inclus 21 862 participants qui ont reçu au moins une dose (dont 19866 ont reçu deux doses) jusqu'au verrouillage de la base de données le 24 novembre 2020. 70 épisodes d'événements indésirables graves, considérés comme non liés au COVID-19, ont été enregistrés chez 68 participants: chez 45 (0,3%) des 16 427 participants du groupe vaccin et 23 (0,4%) des 5435 participants du groupe placebo ([annexe pp 5-7](#)). Aucun des événements indésirables graves n'a été considéré comme associé à la vaccination, comme l'a confirmé le comité indépendant de surveillance des données (IDMC).

Comme il y avait peu d'événements indésirables graves, il a été possible de traiter et de vérifier les données sur les événements indésirables graves jusqu'au deuxième verrouillage de la base de données; cependant, des données complètes sur les événements indésirables, qui n'ont pas encore été traitées, seront fournies dans une publication ultérieure afin d'éviter des divergences avec le rapport final une fois le traitement complet des données terminé.

Au cours de l'étude, quatre décès ont été enregistrés: trois (<0,1%) des 16 427 participants du groupe vaccin et un (<0,1%) des 5435 participants du groupe placebo. Aucun décès lié au vaccin n'a été signalé. Dans le groupe vacciné, un décès a été associé à une fracture de la vertèbre thoracique et les deux autres ont été associés au COVID-19 (un patient ayant des antécédents cardiovasculaires sévères qui a développé des symptômes au jour 4 après la première dose et un patient ayant des antécédents endocrinologiques comorbidités qui ont développé des symptômes au jour 5 après la première dose; [annexe p 12](#)). Sur la base de la période d'incubation de la maladie, les deux participants ont été jugés déjà infectés avant d'être inclus dans l'étude, malgré un test PCR négatif. Dans le groupe placebo, le décès

était associé à un accident vasculaire cérébral hémorragique.

L'étude a inclus 2144 participants âgés de plus de 60 ans (1611 dans le groupe vaccin et 533 dans le groupe placebo). L'âge moyen dans ce sous-groupe était de 65 · 7 ans (ET 4 · 5) dans le groupe vaccin et de 65 · 3 ans (4 · 3) dans le groupe placebo ([annexe p 10](#)). L'âge maximum des participants était de 87 ans dans le groupe vaccin et de 84 ans dans le groupe placebo. Les proportions de participants par sexe ( $p = 0,378$ ), l'incidence des maladies concomitantes ( $p = 0,774$ ) et le risque d'infection ( $p = 0 · 090$ ) étaient similaires entre les groupes vaccin et placebo. Le vaccin a été bien toléré chez ces participants. 1369 participants âgés de plus de 60 ans (qui ont reçu deux doses et pour lesquels les données du formulaire de rapport de cas ont été vérifiées au moment du verrouillage de la base de données [18 novembre 2020]) ont été inclus dans l'analyse de sécurité. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des maladies pseudo-grippales chez 156 (15 · 2%) et des réactions locales chez 56 (5 · 4%) des 1029 participants du groupe vacciné et 30 (8 · 8%) et quatre (1 · 2) % des 340 participants du groupe placebo ([annexe p 11](#)). Il y a eu trois épisodes d'événements indésirables de grade 3 ou pire, considérés comme non associés à la vaccination: une exacerbation de la lithiase urinaire et de la sinusite aiguë dans le groupe vacciné et une maladie pseudo-grippale dans le groupe placebo. Tous ces événements indésirables ont été résolus. Chez les participants âgés de plus de 60 ans, trois événements indésirables graves ont été signalés dans le groupe vacciné: coliques rénales et thrombose veineuse profonde (toutes deux associées à des comorbidités préexistantes) et abcès des extrémités (en raison d'une blessure physique et d'une infection ultérieure de la surface de la plaie, des tissus mous du doigt). Aucune association n'a été trouvée entre les événements indésirables graves et l'administration du vaccin.

## Discussion

Nos résultats intermédiaires de l'essai de phase 3 Gam-COVID-Vac montrent que le vaccin est efficace à 91,6% (IC à 95% 85 6–95 2) contre COVID-19 (à partir du jour 21 après la première dose, le jour de recevant une deuxième dose). Nos résultats ont également montré que le vaccin était

efficace à 100% (IC à 95% 94–100) contre le COVID-19 sévère, bien que ce soit un résultat secondaire, donc les résultats sont préliminaires. Le vaccin a été bien toléré, 45 (0,3%) des 16 427 participants du groupe vaccin ayant signalé des événements indésirables graves, tous considérés comme non liés au vaccin. Selon la conception de l'étude, le point de départ pour compter les cas de COVID-19 pour l'estimation de l'efficacité du vaccin était 21 jours après la dose 1 (jour de l'administration de la dose 2). Bien que l'étude n'ait pas été conçue pour évaluer l'efficacité d'un régime à dose unique, notre point de départ précoce nous permet d'observer un éventuel effet protecteur partiel d'une dose unique. Les courbes d'incidence cumulative du COVID-19 des cas de COVID-19 parmi les groupes placebo et vaccin commencent à diverger 16 à 18 jours après la première vaccination, montrant l'apparition précoce d'un effet partiellement protecteur après une vaccination à dose unique; cependant, la conception de l'étude ne nous permet pas de tirer des conclusions de ces observations.

Le vaccin a induit des réponses immunitaires humorales (n = 342) et cellulaires (n = 44) robustes dans toutes les couches d'âge. Notamment, il y avait quelques non-répondeurs dans le groupe vacciné (six sur 342), probablement en raison de l'immunosénescence chez les personnes âgées, des caractéristiques individuelles de la formation d'une réponse immunitaire ou des troubles immunologiques concomitants.

17 (15%) des 114 participants du groupe placebo avaient des anticorps spécifiques à la RBD au jour 42, probablement associés à un COVID-19 asymptomatique; Cependant, aucun de ces participants n'était positif au SRAS-CoV-2 PCR, et ils n'ont pas non plus signalé l'apparition de symptômes respiratoires dans le journal électronique ou lors d'une interview dans le cadre du suivi de télémedecine.

Compte tenu de l'importance de protéger les populations à risque en raison de l'âge plus avancé, nous avons évalué la capacité du vaccin à induire une réponse immunitaire et à protéger contre le COVID-19 chez les personnes de plus de 60 ans. Nos résultats montrent que le vaccin à

deux composants Gam-COVID-Vac a pu induire une réponse humorale neutralisant le virus chez les participants âgés de plus de 60 ans. En outre, l'efficacité du vaccin dans ce groupe de participants ne différait pas significativement de l'efficacité du groupe des 18 à 60 ans.

Les limites de l'analyse intermédiaire de l'efficacité comprennent la petite taille des échantillons dans les strates d'âge. Une collecte de données plus poussée permettra de clarifier les données d'efficacité au sein des groupes d'âge. En outre, les cas de COVID-19 ont été détectés grâce à l'auto-déclaration des symptômes par les participants, suivie d'un test PCR, de sorte que seuls les cas symptomatiques de COVID-19 sont inclus dans les analyses d'efficacité.

Dans un premier temps, nous avons développé un vaccin sous deux formes: liquide (qui est conservé à  $-18^{\circ}\text{C}$ ) et lyophilisé (qui est conservé entre  $2$  et  $8^{\circ}\text{C}$ ). Dans cette étude, nous avons étudié la forme liquide du vaccin qui nécessite un stockage à  $-18^{\circ}\text{C}$ . Le stockage entre  $2$  et  $8^{\circ}\text{C}$ , un profil de température favorable pour la distribution mondiale, a été approuvé par le ministère de la Santé de la Fédération de Russie.

Nous avons précédemment signalé les effets indésirables locaux et systémiques post-vaccinaux du vaccin Gam-COVID-Vac dans un petit échantillon de participants.

Dans cette analyse intermédiaire, nous rapportons des événements indésirables graves chez plus de 21 000 participants (dont plus de 16 000 ont reçu le vaccin).

70 épisodes d'événements indésirables graves ont été enregistrés chez 68 participants dans les deux groupes; aucun de ces événements n'a été considéré comme lié au vaccin. Au cours de l'étude, quatre décès ont été enregistrés: trois dans le groupe vaccin et un dans le groupe placebo. Aucun n'a été considéré comme lié au vaccin, avec confirmation par l'IDMC. Aucun événement indésirable post-vaccination n'a été signalé chez aucun de ces participants après la vaccination.

Les deux décès liés au COVID-19 étaient dus à des conditions cardiovasculaires et endocrinologiques préexistantes exacerbées par le

COVID-19. Tenant compte de la durée de la période d'incubation décrite par l'OMS et les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), ces deux participants étaient probablement déjà infectés par le SRAS-CoV-2 au moment de la randomisation et de la vaccination. Sur la base des directives de l'OMS et du CDC et de l'examen des données cliniques sous-jacentes, l'IDMC a confirmé que les participants étaient infectés et que la maladie avait progressé avant que l'immunité du vaccin ne se développe. Une description détaillée de l'état des participants atteints de COVID-19 se trouve en [annexe \(p 12\)](#). Parmi les sept participants assignés au groupe placebo qui ont été confirmés pour avoir COVID-19 dans les 7 premiers jours après la première dose, il n'y avait pas d'affections comorbides, contrairement au groupe vaccin, dans lequel il y avait trois participants avec une comorbidité parmi 25 qui ont été confirmés porteurs du COVID-19 dans les 7 premiers jours.

En résumé, les deux décès liés au COVID-19 ont plusieurs points principaux à considérer. Premièrement, malgré le test PCR négatif lors du dépistage et l'absence d'augmentation de la température au moment de la première administration du vaccin, l'apparition des premiers symptômes du COVID-19 (4 à 5 jours après la première dose, similaire à la période d'incubation moyenne du COVID-19) témoigne que les participants avaient été infectés par le SRAS-CoV-2 avant ou près du jour de la vaccination, ce qui a en outre été confirmé par l'IDMC, sur la base des directives de l'OMS et des CDC et de l'examen des données cliniques sous-jacentes. Deuxièmement, les deux participants se sont auto-administrés des anti-inflammatoires non stéroïdiens sans en informer les cliniciens, ce qui a interféré avec le diagnostic et la réception d'une aide médicale lors de l'admission à l'hôpital. Troisième, en raison de diagnostics limités lors du dépistage (limites de l'examen médical et des tests et patient ignorant des comorbidités), chaque participant avait des comorbidités qui n'étaient connues qu'après son hospitalisation. Les participants qui n'ont pas développé d'immunité protectrice contre le SRAS-CoV-2 (c'est-à-dire, ont été infectés avant la vaccination ou tôt après la vaccination) ont montré l'évolution clinique naturelle du COVID-19. Nous

avons fait une autre analyse de la gravité de l'évolution du COVID-19 dans les deux groupes, qui a montré que dans les 2 premières semaines après la première dose, il n'y avait pas de différence significative dans la gravité de l'évolution du COVID-19 entre les vaccins. et les groupes placebo. De 15 à 21 jours après la première dose, l'efficacité était de 73,6% ( $p = 0 \cdot 048$ ), puis à partir du jour 21, l'efficacité était de 100% ( $p < 0 \cdot 0001$ ; étaient infectés avant la vaccination ou tôt après la vaccination) ont montré l'évolution clinique naturelle du COVID-19. Nous avons fait une autre analyse de la gravité de l'évolution du COVID-19 dans les deux groupes, qui a montré que dans les 2 premières semaines après la première dose, il n'y avait pas de différence significative dans la gravité de l'évolution du COVID-19 entre les vaccins. et les groupes placebo. De 15 à 21 jours après la première dose, l'efficacité était de 73,6% ( $p = 0 \cdot 048$ ), puis à partir du jour 21, l'efficacité était de 100% ( $p < 0 \cdot 0001$ ; [annexe p 11](#)). Par conséquent, dans cette étude, l'analyse d'efficacité a été effectuée 21 jours après la première dose, car à ce moment-là, la réponse immunitaire est formée.

Actuellement, une surveillance scrupuleuse se poursuit, en particulier pour les cas de COVID-19. Toutes les données de sécurité seront fournies au régulateur pour analyse.

Dans cette analyse intermédiaire, nous n'avons pas été en mesure d'évaluer la durée de la protection; Le temps de suivi médian était de 48 jours après la première dose. Bien que l'étude ait recruté des participants atteints de comorbidités, tous les groupes à risque ne sont pas représentés. Il est nécessaire d'étudier plus avant le vaccin chez les adolescents et les enfants dans

le cadre de plans d'investigation pédiatriques, ainsi que chez les femmes enceintes et allaitantes. La plupart des participants à notre essai étaient blancs, nous accueillons donc favorablement une enquête plus approfondie dans une cohorte plus diversifiée.

Des résultats intermédiaires sur l'efficacité ont été annoncés pour plusieurs candidats vaccins contre le SRAS-CoV-2. L'étude de sécurité et d'efficacité du vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) fournit une analyse des données de quatre essais contrôlés randomisés au Brésil, en Afrique du Sud et au Royaume-Uni. 11 636 participants ont été inclus dans l'analyse d'efficacité primaire. Parmi les participants qui ont reçu deux doses standard, l'efficacité rapportée du vaccin était de  $62 \cdot 1\%$ , et chez les participants qui ont reçu une faible dose suivie d'une dose standard, l'efficacité était de  $90 \cdot 0\%$ , soit une efficacité globale de  $70 \cdot 4\%$ . BNT162b2, un vaccin à base d'ARNm développé par Pfizer / BioNTech a rapporté une efficacité de 95% contre le COVID-19 dans un essai pivot d'efficacité multinationale, contrôlé par placebo et en aveugle par un observateur. 36 523 participants sans infection de base ont été inclus dans l'analyse d'efficacité primaire. Huit cas de COVID-19 apparus au moins 7 jours après la deuxième dose ont été observés dans le groupe d'étude et 162 cas ont été observés dans le groupe placebo. Il y avait un cas de COVID-19 sévère dans un groupe d'étude avec un début au moins 7 jours après la deuxième dose de BNT162b2.

Une étude de phase 3, randomisée, stratifiée, à l'insu des observateurs et contrôlée par placebo d'un vaccin ARNm-1273 a recruté 30 000 participants, dont 25% sont âgés de 65 ans ou plus. Les résultats intermédiaires de l'essai suggèrent une efficacité de  $94 \cdot 1\%$  sur la base de 95 cas de COVID-19 asymptomatique parmi les participants: 90 dans le groupe placebo et cinq dans le groupe d'étude.

Les résultats de cet essai Gam-COVID-Vac ne sont pas différents de ceux rapportés pour les autres vaccins.

Les stratégies de vaccination doivent tenir compte d'un certain nombre de préoccupations concernant la priorité d'accès aux vaccins COVID-19 dans divers groupes de population, une évaluation

fiable des risques d'effets indésirables de la vaccination dans les groupes de population présentant un risque accru de COVID-19 sévère (personnes âgées et personnes souffrant de comorbidités), la logistique des vaccins (approvisionnement de la chaîne du froid), une couverture vaccinale suffisante et la durée de la réponse immunitaire protectrice. Selon les profils de produits cibles de l'OMS pour les vaccins COVID-19, les caractéristiques requises pour une utilisation d'urgence pendant une épidémie comprennent une efficacité d'au moins 50%, l'aptitude à l'emploi chez les personnes âgées, un régime maximal de deux doses et une protection pendant au moins 6 mois. D'autres études sur les vaccins candidats sont nécessaires pour obtenir des informations sur la durée de la réponse immunitaire protectrice post-vaccinale. Pourtant, les résultats sur l'efficacité et l'innocuité des vaccins candidats COVID-19 à ce jour sont prometteurs.

Notre analyse intermédiaire de cet essai de phase 3 de Gam-COVID-Vac a montré des résultats prometteurs. Parallèlement à la mise en œuvre de plusieurs essais cliniques (en Russie, en Biélorussie, aux Émirats arabes unis et en Inde), le vaccin a déjà été mis sur le marché en Russie pour être utilisé par le public, en grande partie dans les populations à risque, le personnel médical et les enseignants, et au 23 janvier 2021, plus de 2 millions de doses de Gam-COVID-Vac avaient déjà été administrées au public (la pharmacovigilance et la surveillance de l'incidence des événements indésirables rares sont contrôlées par le Service fédéral de surveillance des soins de santé).

Nous menons des recherches pour étudier un schéma thérapeutique à dose unique du vaccin (l'essai clinique a été approuvé par le comité de réglementation et d'éthique le 8 janvier 2021, numéro 1). Notre analyse intermédiaire de l'essai randomisé et contrôlé de phase 3 de Gam-COVID-Vac en Russie a montré une efficacité, une immunogénicité et un bon profil de tolérabilité chez les participants âgés de 18 ans ou plus.

---

Les tableaux, les figures et les annexes sont disponibles dans l'article original.

Sources :

**- Innocuité et efficacité d'un vaccin COVID-19 hétérologue à base de vecteurs rAd26 et rAd5: une analyse intermédiaire d'un essai de phase 3 contrôlé randomisé en Russie**

Disponible sur :  
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00234-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00234-8/fulltext)

**-Le candidat vaccin sputnik V COVID-19 semble sûr et efficace.**

Disponible sur :  
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00191-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00191-4/fulltext)

**Vous pouvez avoir plus d'informations sur le vaccin Sputnik V contre COVID-19 sur le site : <https://sputnikvaccine.com/fra/>**



# COVID-19 : Vaccination

## Veille documentaire

### Documents ministérielles :

-Supports de formation sur la campagne de vaccination COVID-19.

Disponible sur : [www.sante.gov.dz](http://www.sante.gov.dz)

### Documents de référence (organismes internationaux) :

- Recommandation provisoire mise à jour du Comité consultatif sur les pratiques d'immunisation pour l'attribution du vaccin COVID-19 - États-Unis, décembre 2020, CDC.

Disponible sur : <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm695152e2.htm?s>

- Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Place du Covid-19 Vaccine AstraZeneca, HAS.

Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3235868/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-covid-19-vaccine-astrazeneca-dans-la-strategie](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3235868/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-covid-19-vaccine-astrazeneca-dans-la-strategie)

- Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 – Démarche médicale pour la vaccination contre la Covid-19 – Premières phases, HAS.

Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3227126/fr/reponses-rapides-dans-le-cadre-de-la-covid-19-demarche-medicale-pour-la-vaccination-contre-la-covid-19-premieres-phases](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3227126/fr/reponses-rapides-dans-le-cadre-de-la-covid-19-demarche-medicale-pour-la-vaccination-contre-la-covid-19-premieres-phases)

- Stratégie vaccinale contre le Sars-CoV-2 - Recommandations intermédiaires sur les modalités de mise en œuvre de la vaccination, HAS.

Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3225990/fr/strategie-vaccinale-contre-le-sars-cov-2-recommandations-intermediaires-sur-les-modalites-de-mise-en-oeuvre-de-la-vaccination](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225990/fr/strategie-vaccinale-contre-le-sars-cov-2-recommandations-intermediaires-sur-les-modalites-de-mise-en-oeuvre-de-la-vaccination)

### Publications de revues indexées :

-Efficacité du vaccin Oxford-AstraZeneca COVID-19 .Disponible sur :

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32623-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32623-4/fulltext)

-Innocuité et efficacité du vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) contre le SRAS-CoV-2: une analyse intermédiaire de quatre essais contrôlés randomisés au Brésil, en Afrique du Sud et au Royaume-Uni.

Disponible sur : [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32661-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32661-1/fulltext)

- Conséquences à 6 mois du COVID-19 chez les patients sortis de l'hôpital: une étude de cohorte

Disponible sur : [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32656-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32656-8/fulltext)

- Vaccination COVID-19 et obésité: optimisme et défis.

Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/oby.23131>

-AstraZeneca rejoint la Russie pour renforcer le vaccin contre le coronavirus.

Disponible sur : <https://www.nature.com/articles/s41587-020-00804-4>

-Vaccin GAM-COVID-VAC (SPUTNIK V) : plus efficace que les autres vaccins à adénovirus recombinant

Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/26583-vaccin-gam-covid-vac-sputnik-v-plus-efficace-que-les-autres-vaccins-a-adenovirus-recombinant.html>

# Journée mondiale de lutte contre le CANCER

## Contrôler plutôt qu'éradiquer : les nouvelles stratégies de lutte contre le cancer

De nos jours, les cancers représentent l'une des premières causes de mortalité dans de nombreux pays, et leur incidence et mortalité continuent à augmenter. De nombreux types de traitement existent, mais leur efficacité reste limitée, en raison du fréquent développement de résistances.

Afin de contrer ce phénomène, la tendance a été jusqu'à présent de développer de nouvelles molécules médicamenteuses, afin d'élargir le potentiel thérapeutique contre les différentes formes de résistances. Néanmoins, de nouvelles résistances émergent encore souvent, notamment dans le cadre du traitement des cancers métastatiques.

Pour cette raison, il semble pertinent de s'intéresser aux causes de l'émergence de ces résistances, plutôt que d'essayer d'en traiter les conséquences.

### **Tuer un maximum de cellules n'est peut-être pas la meilleure approche**

Les stratégies conventionnelles actuelles ont pour objectif d'administrer au patient la dose de traitement maximale tolérée, dans le but de tuer un maximum de cellules cancéreuses. Malheureusement, l'hétérogénéité au sein des tumeurs est souvent importante, en particulier dans les cancers métastatiques. Autrement dit, toutes les cellules tumorales n'ont pas exactement les mêmes propriétés, elles peuvent changer à mesure que la tumeur évolue.

Sous l'effet des traitements, il se produit une sélection qui va favoriser les cellules capables d'y résister, selon un mécanisme similaire à celui qui se produit lors du recours aux antibiotiques utilisés contre les bactéries ou aux « -icides » en tous genres (pesticides, rodenticides, fongicides, etc.) : les traitements tels que la chimiothérapie détruisent les cellules sensibles, avec pour conséquence une prolifération plus rapide des cellules résistantes au traitement. Ces dernières bénéficieront en effet de davantage de ressources pour se développer, puisqu'elles auront été libérées de la compétition avec les cellules sensibles. Autrement dit, les stratégies conventionnelles en chimiothérapie

« sélectionnent » souvent des clones cancéreux résistants.

Pour développer des stratégies de traitement à la fois efficaces et durables, il apparaît donc nécessaire de prendre en compte les dynamiques évolutives des cancers. Le recours à la « thérapie adaptative » constitue une solution possible.

### **Contrôler le cancer plutôt que l'éradiquer**

La thérapie adaptative consiste à contrôler le cancer en se basant sur la relation de compétition entre cellules sensibles et résistantes au traitement.

En l'absence de traitement, les cellules sensibles vont mieux proliférer que les cellules résistantes, puisque la résistance a souvent un coût pour les cellules : la capacité à résister au poison des thérapies repose en général sur des adaptations dont la simple présence occasionne des coûts énergétiques pour la cellule. Ainsi, en absence de traitement, la croissance de la tumeur sera principalement assurée par la contribution des cellules sensibles. À l'inverse, le traitement va éliminer les cellules sensibles, mais laissera le « champ libre » aux cellules résistantes qui pourront proliférer, privant l'oncologue d'option thérapeutique.

La thérapie adaptative propose d'alterner des périodes avec et sans traitement, afin de détruire suffisamment de cellules cancéreuses pour ne pas mettre en péril la vie de la personne traitée, mais de garder suffisamment de cellules sensibles pour freiner la prolifération des cellules résistantes. Elle repose donc sur des cycles de traitement qui sont adaptés selon la dynamique évolutive des cellules : lorsque la tumeur a suffisamment réduit, le traitement est arrêté ou la dose, diminuée. Lorsque la tumeur grossit trop, le traitement est rétabli ou la dose, augmentée.

Cette stratégie ne permet pas de faire disparaître complètement la tumeur, mais seulement de la contenir à une taille supportable pendant le plus longtemps possible. La thérapie adaptative est donc pour le moment seulement envisagée pour des cancers qui sont considérés comme incurables par les traitements classiques, tel que le cancer de la prostate métastatique et résistant à la castration (mCRPC).

## Des résultats prometteurs et des pistes à explorer

Des essais précliniques chez la souris, ainsi que plusieurs essais cliniques actuellement en cours chez l'être humain, révèlent des résultats très encourageants pour la thérapie adaptative. Ceci est particulièrement vrai pour le mCRPC, cancer pour lequel la thérapie adaptative semble pouvoir significativement retarder la survenue de la résistance, passant de 16 mois en moyenne à plus de 29 mois (essai clinique toujours en cours).

Un avantage de la thérapie adaptative est que, puisque le traitement est administré de façon cyclique, la dose de médicaments utilisée est énormément réduite. Ainsi, dans le cadre du mCRPC, le patient reçoit en moyenne seulement 47 % de la dose utilisée pour les thérapies classiques. Au regard des effets secondaires des traitements anticancéreux, cet élément est loin d'être négligeable pour la qualité de vie du patient.

Si la thérapie adaptative représente à ce jour la piste la plus aboutie en matière de traitements basés sur des principes d'écologie évolutive, d'autres directions de recherches prometteuses sont à l'étude.

Les sciences de l'écologie et de l'évolution montrent par exemple qu'il est possible de limiter la taille d'une population donnée si cette dernière se retrouve prise en étau entre deux contraintes antagonistes, faisant que la résistance à la première augmente la vulnérabilité à la seconde et vice-versa. Ainsi, certaines espèces de rongeurs qui vivent en bordure des déserts peuvent choisir d'aller côté désert, où ils sont fréquemment victimes de prédation par des rapaces nocturnes, ou bien préférer les parties plus boisées dans lesquelles se trouvent moins de rapaces, mais où ils risquent de croiser davantage de serpents prédateurs. Leur démographie est alors canalisée par cette double contrainte.

Cette stratégie est déjà appliquée avec succès dans le domaine de la lutte contre les virus : elle est illustrée par succès des polythérapies, comme les trithérapies anti-HIV. Elle fonctionne également avec les cellules cancéreuses, car ces dernières sont aussi soumises aux contraintes de l'évolution et ne sont pas capables de résister à tout.

## Les autres enseignements des sciences de l'écologie et de l'évolution

Les sciences de l'évolution, notamment la biologie des extinctions, apportent aussi un éclairage décisif quant à l'ordre stratégique d'administration des différents traitements.

On sait par exemple que le processus d'extinction des espèces se déroule souvent de la façon suivante : un premier événement, majeur, réduit considérablement la taille et la diversité d'une population jusqu'à ce que celle-ci se rapproche de ce que l'on nomme en biologie le « minimum viable ». Ensuite, ce sont souvent des petits événements, qui n'auraient pas eu d'effets significatifs sur la grande population initiale, qui viennent terminer de façon aléatoire l'extinction, en ne causant pas la sélection de variants résistants.

Par exemple, ce n'est pas une seule météorite qui a tué tous les dinosaures d'un seul coup, elle a seulement constitué le premier événement déclencheur. Les populations précédemment fragilisées se sont ensuite éteintes en raison d'une cascade de petits événements survenus ultérieurement : changements climatiques, moindre accès à la nourriture, compétition, parasitisme...

On pourrait imaginer transposer ces enseignements au cancer, en développant une stratégie thérapeutique qui en tire parti. Dans un premier temps, il s'agirait d'appliquer une chimiothérapie néoadjuvante (dont le but est en général de diminuer la taille d'une tumeur avant une chirurgie ou une radiothérapie) qui, à l'instar de la météorite précédemment évoquée, réduirait la taille et la diversité de la tumeur. Dans un second temps, cette thérapie serait stoppée (même si elle semble continuer à être efficace — ce qui n'est pas fait à l'heure actuelle). Enfin, une myriade de petits traitements faiblement agressifs seraient administrés sur ce qui resterait de la tumeur. Ces traitements seraient poursuivis pendant un certain temps, même après que la tumeur semble avoir disparu.

Une autre piste intéressante consiste à « leurrer » les cellules cancéreuses en utilisant de faux médicaments mimant les vrais médicaments anti-cancer. En effet, les cellules cancéreuses qui résistent aux thérapies sont souvent celles qui possèdent des « pompes d'efflux ». Très coûteux

en énergie, ces systèmes leur permettent de rejeter les thérapies anticancéreuses à l'extérieur. Lorsque de vrais médicaments sont administrés, posséder un tel système est évidemment bénéfique, puisque les cellules qui en disposent peuvent résister au traitement, alors que celles n'en ayant pas sont tuées. En revanche, si l'on administre un faux médicament capable malgré tout faire fonctionner ces systèmes, les cellules résistantes dépenseraient toute leur énergie à faire ressortir un poison qui n'en est pas un : elles perdraient alors le bénéfice de posséder ces pompes.

Dans un tel cas de figure, la tumeur continuerait certes à grossir, mais elle serait principalement composée de cellules sans pompes. Alternier vraies drogues et fausses drogues permettrait alors un maintien stable de la tumeur, comme pour la thérapie adaptative.

Selon Andrew Read, professeur au Penn State Cancer Institute, on pourrait résumer en trois points la stratégie anti-cancer qui semble se profiler pour l'humanité :

1) éviter les causes du cancer par un mode de vie adapté, 2) si un cancer se développe malgré tout, tenter l'éradication quand cela est possible, 3) quand l'éradication n'est pas ou plus possible, oublier cet objectif, et opter pour des thérapies qui peuvent stabiliser le cancer en maladie chronique avec laquelle il est possible de vivre d'une façon acceptable.

Les sciences de l'écologie et de l'évolution seront centrales pour atteindre ce troisième objectif. Sans oublier également la psychologie, car cette dernière option thérapeutique nécessite que les patients concernés soient prêts à accepter l'idée de vivre avec leur tumeur. Sans toutefois que celle-ci ne soit en théorie responsable un jour de leur décès.

---

## Sources :

- **Contrôler plutôt qu'éradiquer : les nouvelles stratégies de lutte contre le cancer.**

Disponible sur :

<https://theconversation.com/contrôler-plutôt-qu'éradiquer-les-nouvelles-stratégies-de-lutte-contre-le-cancer-153429>

## A propos de ce bulletin

### Objectifs

Ce bulletin a été élaboré afin de :

- Suivre l'épidémie COVID-19 en région Est.
- Mettre à jour des connaissances récentes essentiellement en matière de prévention et de surveillance épidémiologique.

### Indicateurs :

- **% Décès:** Nombre des décès/ Nombre cas confirmés.
- **% COVID-19 Région sanitaire:** Nombre cas dans la région/ Nombre cas en Algérie.
- **Taux de changement ou de variation:** Valeur absolue de changement / Nombre des cas confirmé dans les 7 jours précédents\*100.
- **Taux d'incidence :** Exprimé par 100 000 habitants.

### Equipe de rédaction:

#### D. Zoughailech<sup>1</sup>

Professeur en épidémiologie.

#### M. Hamouda<sup>1</sup>

Assistante en épidémiologie.

#### S.Naidja<sup>1</sup>

Assistante en épidémiologie.

#### H. Naidja<sup>2</sup>

Doctorante en Urbanisme.

#### 1/ Observatoire Régional de Santé

«Est ».

#### 2/ Université 3 Constantine.

*Nous vous invitons à nous rejoindre en vous offrons un espace de publication et/ou d'ajout de documentations.*

*Nous ouvrons aussi une page spéciale pour faire connaître tous les intervenants à la surveillance épidémiologique au niveau de l'Est Algériens, on commencera par faire connaître les différents SEMEP, leur composition, leurs activités, leurs difficultés et leurs propositions pour améliorer notre réseau de surveillance et de signalement.*

**O  
R  
S  
T**



Laboratoire d'hygiène Daksi Abdesselem Constantine



031 61 36 57



orsestdz@gmail.com

